

甾类化合物、其制备方法和应用

本申请要求申请日为 2023 年 7 月 27 日的中国专利申请 2023109336322、申请日为 2023 年 7 月 27 日的 PCT 专利申请 PCT/CN2023/109660、申请日为 2024 年 3 月 12 日的中国专利申请 2024102813448、申请日为 2024 年 7 月 3 日的中国专利申请 2024108908992 和申请日为 2024 年 7 月 22 日的中国专利申请 2024109839491 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种甾类化合物、其制备方法和应用。

背景技术

随着生活方式的转变,包括高热量食物和高糖饮料摄入、缺乏运动和体力活动等,在全球范围内,以高脂血症、肥胖、2 型糖尿病以及脂肪肝为代表的代谢性疾病已经成为日益严重的健康问题。其中脂肪肝已成为欧美和我国富裕地区慢性肝病的重要病因,普通成人单纯性肝脏脂质堆积患病率 10%~30%,其中 10%~20%为脂肪性肝炎,后者 10 年内肝硬化、肝癌发病率达 25%。然而截止目前,脂肪肝病理生理机制尚未完全阐明,临床上仍缺乏有效而特异的治疗药物。已知血液和肝脏中胆固醇、甘油三酯等脂质累积是引起高脂血症的主要原因,而高脂血症又是引起动脉粥样硬化、脑中风和脂肪性肝疾病的重要致病因素。因此,以降低脂质为导向,研发靶向脂质代谢调控通路的新型药物,正日渐成为新型代谢性疾病药物研发的重要方向。

已知哺乳动物细胞的脂质合成途径是调控脂质代谢平衡的重要因素。调控胆固醇和脂肪酸合成的关键因子是一类转录因子蛋白甾醇反应元件结合蛋白 SREBP (Sterol-Regulatory Element Binding Protein)。这一类蛋白质的前体首先在内质网(ER)上合成,前体通过 SREBP 切割激活蛋白(SCAP, SREBP cleavage-activating protein)转运到高尔基体,然后经过两种蛋白酶(Site-1protease(S1P)和 Site-2protease(S2P))酶切,释放其 N 端的活性结构域,进入细胞核发挥转录因子作用,与靶基因启动子区的 SREBP 反应元件(SRE)结合,启动下游基因的表达。SREBP 蛋白的剪切成熟严格受细胞内甾醇(如胆固醇、25-羟胆固醇)水平的调控。当细胞在内质网中积累到充足的胆固醇时,胆固醇和 SCAP 结合,并改变 SCAP 的构象,引起 SCAP-SREBP 复合物结合蛋白 Insig (Insulin-induced gene),从而阻断 SREBP 向高尔基体的转运和随后 SREBP 的激活。反之,核内活性形式的 SREBP 增多,促进细胞脂质合成。除了胆固醇,25-羟胆固醇(25-hydroxylcholesterol, 25-HC)是另一个强效的 SREBP 通路的内源性抑制剂。和胆固醇结合 SCAP 不同的是,25-HC 直接结合 Insig,并诱导 SCAP 和 Insig 结合。

前期研究发现抑制 SREBP 通路是预防和/或治疗肥胖、高脂血症、脂肪肝、动脉粥样硬化、糖尿病等代谢性疾病和心脑血管疾病、皮肤损伤、肝癌等疾病的有效策略和方法。

针对高脂血症,其发病机制主要是饮食或基因突变等因素引起的脂质合成增加或者脂质转运异常导致血液胆固醇和脂肪酸等脂质的过量累积。目前临床以他汀类药物和贝特类药物为主要调脂药物,

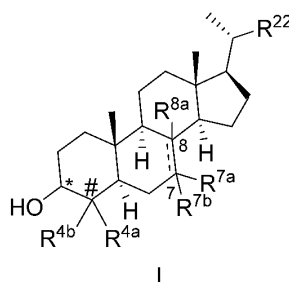
其中他汀类药物的作用机理即是通过抑制细胞胆固醇合成途径同时促进血液胆固醇逆向运输实现的。表明靶向细胞脂质合成途径关键因子是有效降低脂质水平的重要手段。

目前为止,针对脂肪性肝病还没有被批准的治疗药物,因此确定治疗靶点和开发新的有效疗法是非常重要的。已知脂肪性肝病的发病机制涉及多种危险因素,如甘油三酯以脂滴形式积累可能引发的脂肪变性,细胞中异常增加的胆固醇和脂肪酸,能引起内质网压力和线粒体功能紊乱,从而导致细胞死亡、炎症和纤维化。其中,游离胆固醇积累被报道为单纯脂肪变性向侵袭性脂肪性肝炎转变的关键驱动因素。其次,建立脂肪肝小鼠模型,简单的无胆固醇高脂饮食即使在长时间喂养后也只能诱导脂肪变性,而在饮食中添加 1-2%的胆固醇是实现炎症和纤维化的必要条件因此,降低胆固醇可能成为脂肪性肝病的一种新的治疗策略。已有研究显示:在脂肪肝患者和脂肪肝小鼠模型中发现 SREBP 异常激活;小鼠肝脏特异性 Scap 的缺失或敲除,可以消除所有 SREBPs 的激活,从而阻止脂肪肝和高脂血症的发生。此外,最近的研究表明内质网应激诱导的 SREBP 异常激活促进了脂肪生成和脂肪肝。因此,这些证据表明,通过抑制 SREBP 通路降低肝脏的甘油三酯和胆固醇水平是一种预防和/或治疗包括脂肪肝在内的代谢紊乱的有效策略。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供对 SREBP 通路具有抑制活性的新化合物。

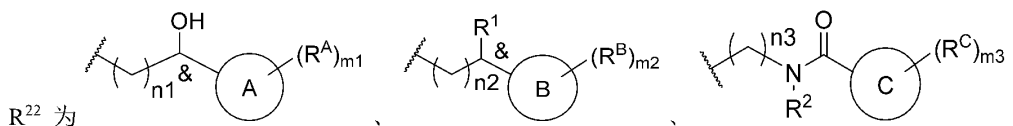
本发明提供了一种式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐:

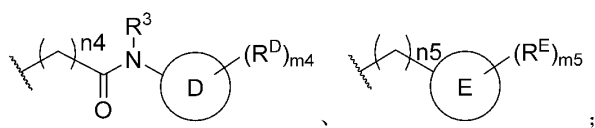


其中,

各 $\equiv$ 独立地为单键或双键;

R^{4a} 为 H; R^{4b} 为 H 或 OH; 或者, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们连接的碳原子一起共同形成 ;
当 7 号碳原子和 8 号碳原子之间为单键时, R^{7a} 和 R^{7b} 独立地为 H 或卤素; R^{8a} 为 H;
当 7 号碳原子和 8 号碳原子之间为双键时, R^{7a} 不存在, R^{7b} 为卤素; R^{8a} 不存在;





$n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 和 $n5$ 独立地为 2、3、4 或 5；

$m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 和 $m4$ 独立地为 0、1、2、3、4 或 5；

环 A、环 B、环 C 和环 D 独立地为 C_6 - C_{10} 芳基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-10 元杂芳基”或 C_3 - C_6 环烷基；

R^1 为 C_1 - C_6 烷氧基、 或 $NR^{1a}R^{1b}$ ；

R^2 和 R^3 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基；

环 E 为 C_3 - C_6 环烷基；

$m5$ 为 0、1、2 或 3；

R^E 独立地为 OH、 $NR^{e1}R^{e2}$ 、COOH、 C_1 - C_6 烷基、氧代基 ($=O$) 或 ；

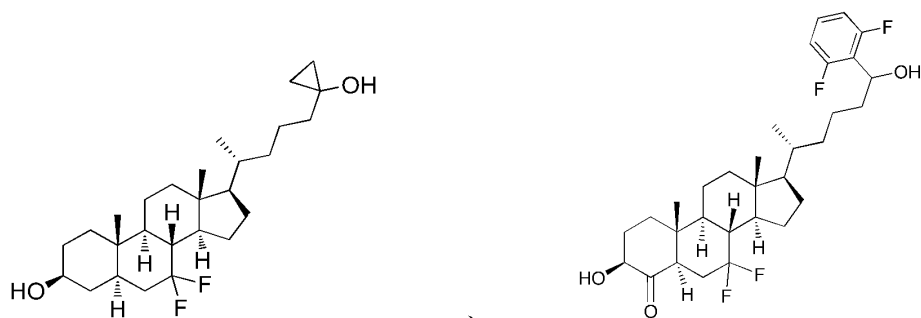
R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{e1} 和 R^{e2} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

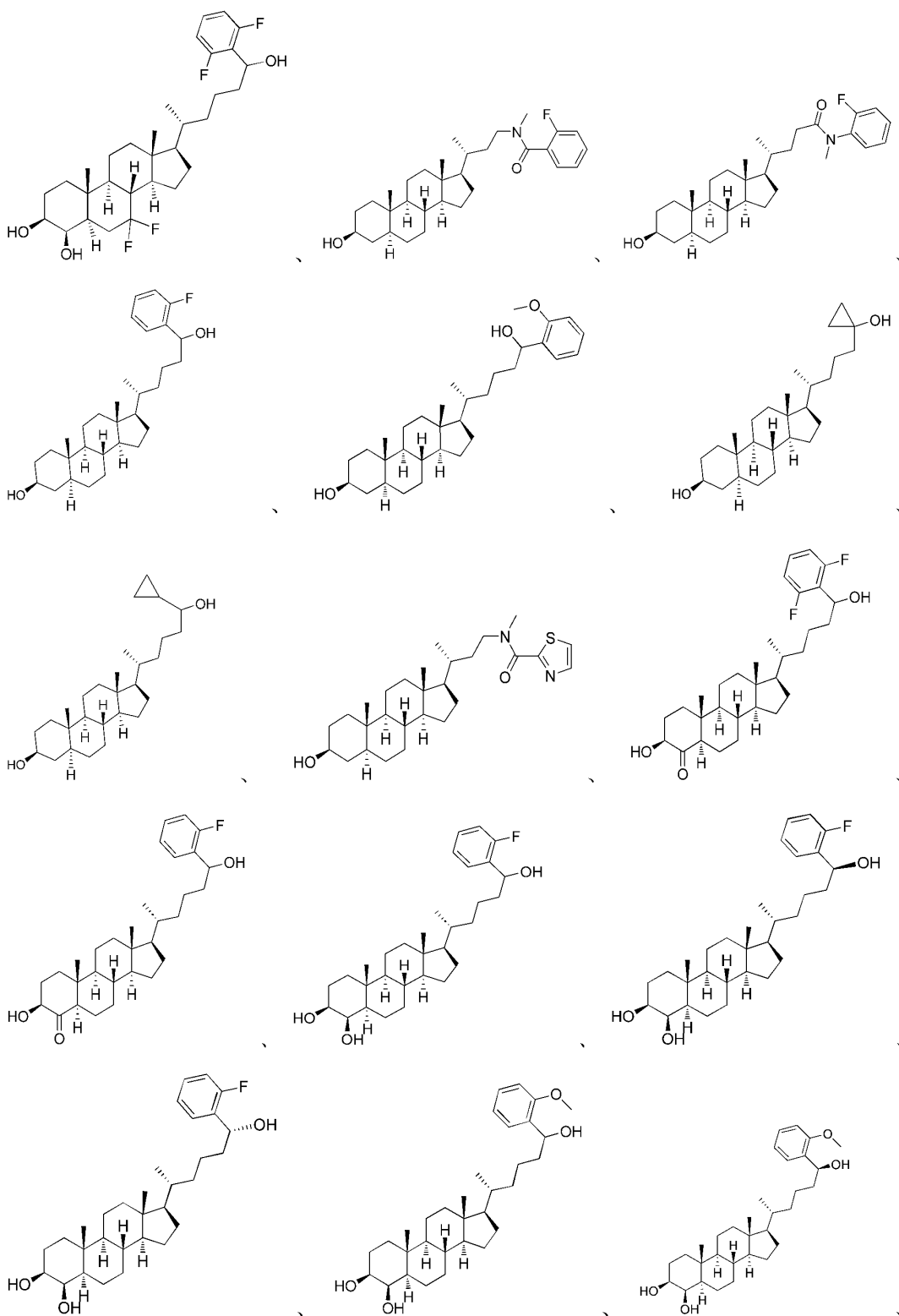
带“*”碳原子表示当为手性碳原子时，为 R 构型、S 构型或者两者的混合；

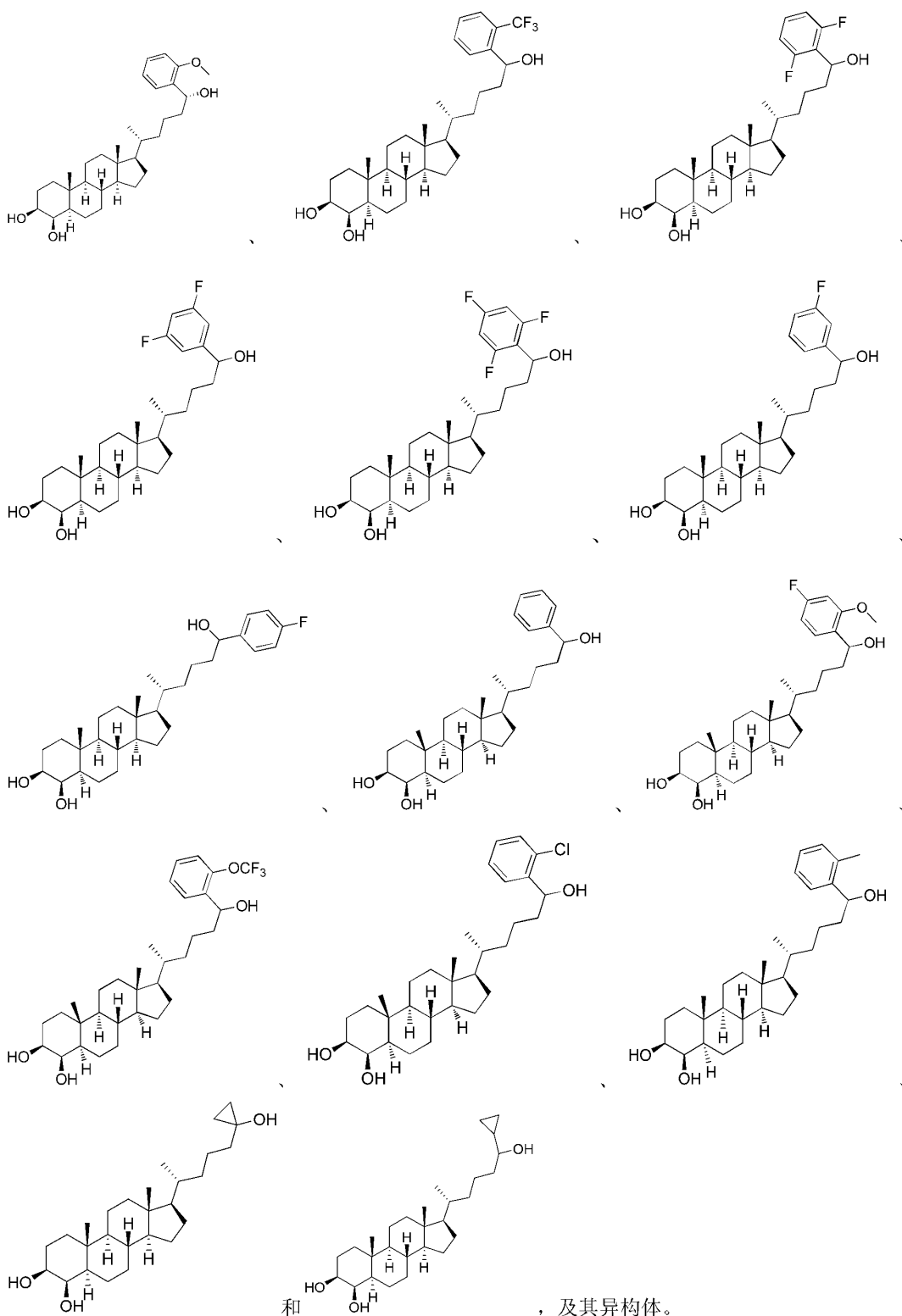
带“#”碳原子表示当为手性碳原子时，为 R 构型、S 构型或者两者的混合；

带“&”碳原子表示当为手性碳原子时，为 R 构型、S 构型或者两者的混合；

如式 I 所示化合物不为以下化合物：





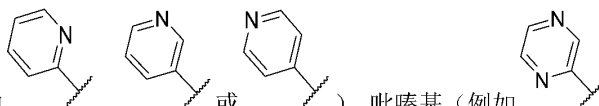


在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐中的某些基团

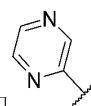
如下定义，未提及的基团同本发明任一方案所述（简称“在一些实施方案中”）， R^{7a} 和 R^{7b} 中，所述卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I；优选为 F。

在一些实施方案中，环 A、环 B、环 C 和环 D 中，所述 C_6-C_{10} 芳基独立地为苯基或萘基，优选为苯基。

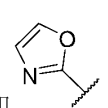
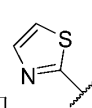
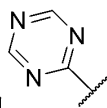
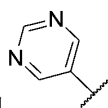
在一些实施方案中，环 A、环 B、环 C 和环 D 中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-10 元杂芳基”独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个或 2 个的 5-6 元杂芳基”或“杂原子选自 O，杂原子数为 1 个或 2 个的 9-10 元杂芳基”，优选为吡啶基（例如



、吡嗪基（例如



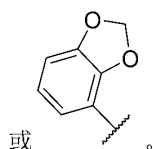
基（例如



、三嗪基（例如

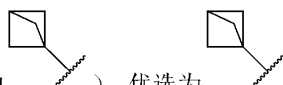
）、噻唑基（例如

）、恶唑基（例如



或

在一些实施方案中，环 A、环 B、环 C 和环 D 中，所述 C_3-C_6 环烷基独立地为环丙基、环丁基、



环戊基、环己基或双环[1.1.1]戊烷基（例如），优选为

在一些实施方案中， R^1 中，所述 C_1-C_6 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，优选为甲氧基。

在一些实施方案中， R^2 和 R^3 中，所述 C_1-C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；优选为甲基。

在一些实施方案中， R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中，所述卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I；优选为 F 或 Cl，例如 F。

在一些实施方案中， R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中，所述 C_1-C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在一些实施方案中， R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中，所述 C_1-C_6 卤代烷基独立地为 CHF_2 、 CH_2F 或 CF_3 。

在一些实施方案中， R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中，所述 C_1-C_6 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，优选为甲氧基或乙氧基。

在一些实施方案中， R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中，所述 C_1-C_6 卤代烷氧基独立地为 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 或 $-OCF_3$ ；优选为 $-OCF_3$ 。

在一些实施方案中，环 E 中，所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环[1.1.1]

戊烷基（例如 ），优选为环丙基或环丁基。

在一些实施方案中， R^E 中，所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在一些实施方案中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{e1} 和 R^{e2} 中，所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在一些实施方案中， $n1$ 为 3。

在一些实施方案中， $n2$ 为 3。

在一些实施方案中， $n3$ 为 2。

在一些实施方案中， $n4$ 为 2。

在一些实施方案中， $n5$ 为 2。

在一些实施方案中， $m1$ 为 0、1、2 或 3。

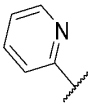
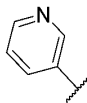
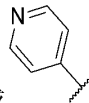
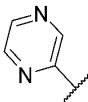
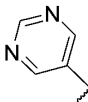
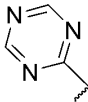
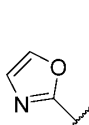
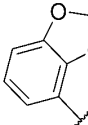
在一些实施方案中， $m2$ 为 0、1、2 或 3，例如 2。

在一些实施方案中， $m3$ 为 1。

在一些实施方案中， $m4$ 为 1。

在一些实施方案中， $m5$ 为 1 或 2。

在一些实施方案中， R^A 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基。

在一些实施方案中，环 A 为苯基、吡啶基、（例如 、 或 ）、吡嗪基（例如 ）、噻啶基（例如 ）、三嗪基（例如 ）、噻唑基（例如 ）、恶唑基（例如 ）、 或 。

在一些实施方案中， R^B 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基；例如卤素或 C_1 - C_6 烷氧基。

在一些实施方案中，环 B 为苯基。

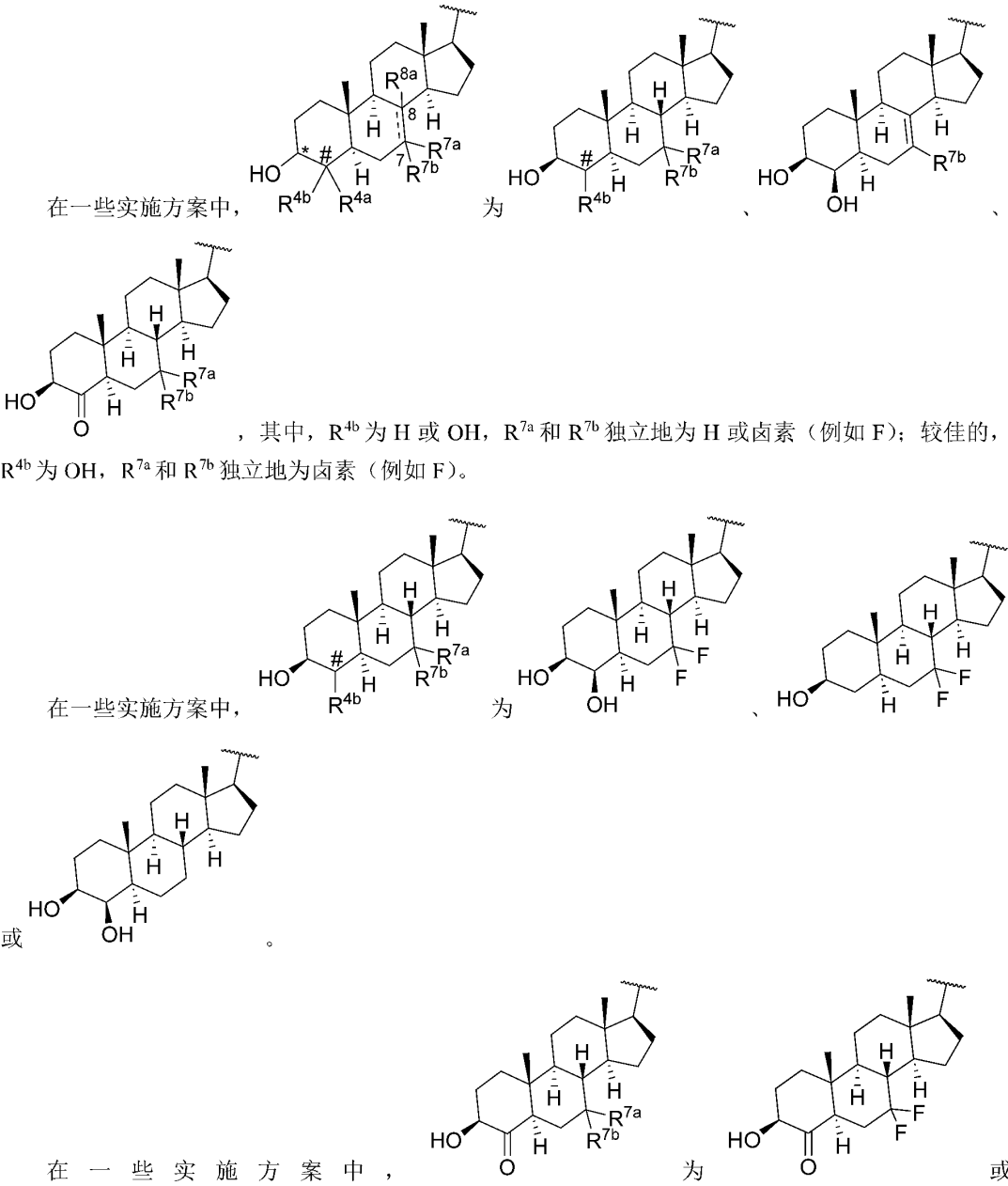
在一些实施方案中， R^1 为甲氧基、 或 NH_2 。

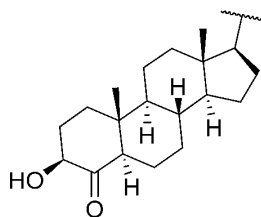
在一些实施方案中， R^C 和 R^D 独立地为卤素。

在一些实施方案中，环 C 为苯基。

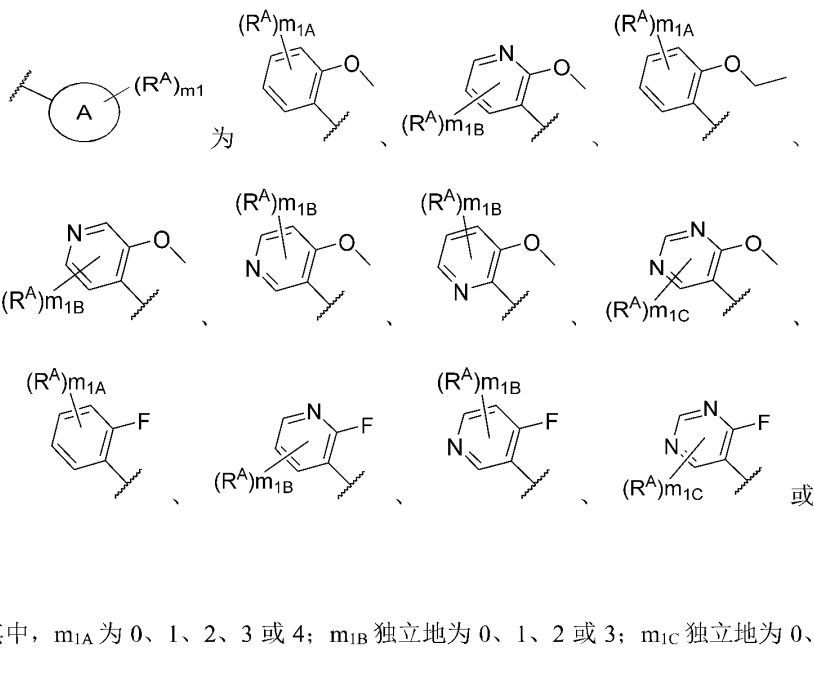
在一些实施方案中，环 D 为苯基。
在一些实施方案中，环 E 为环丙基或环丁基。

在一些实施方案中，R^{1a}和 R^{1b}独立地为 H。
在一些实施方案中，R^{e1}和 R^{e2}独立地为 C₁-C₆烷基（例如甲基）。
在一些实施方案中，带“*”碳原子表示当为手性碳原子时，为 S 构型。
在一些实施方案中，带“#”碳原子表示当为手性碳原子时，为 R 构型。

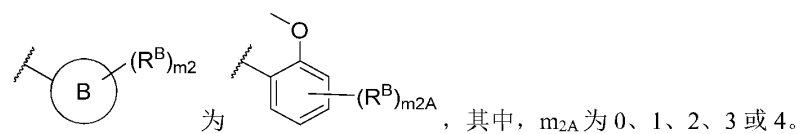




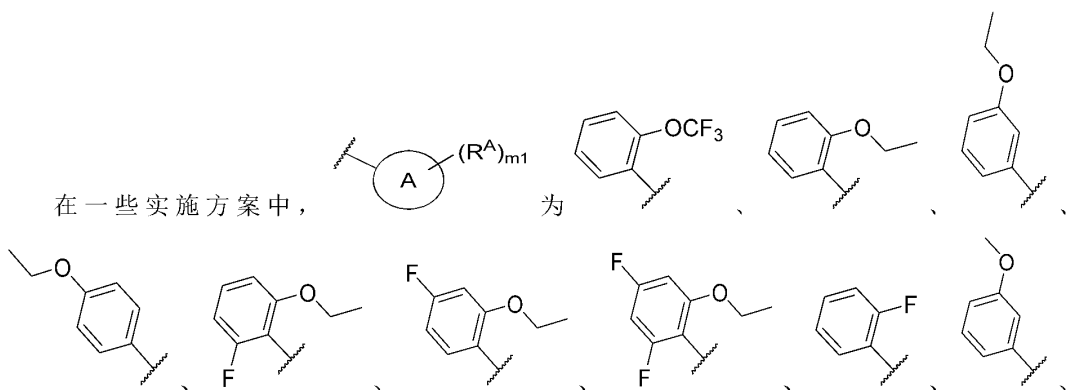
在一些实施方案中，

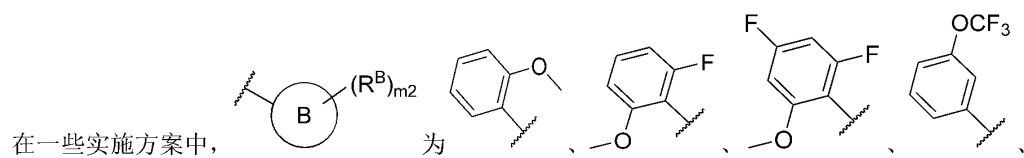
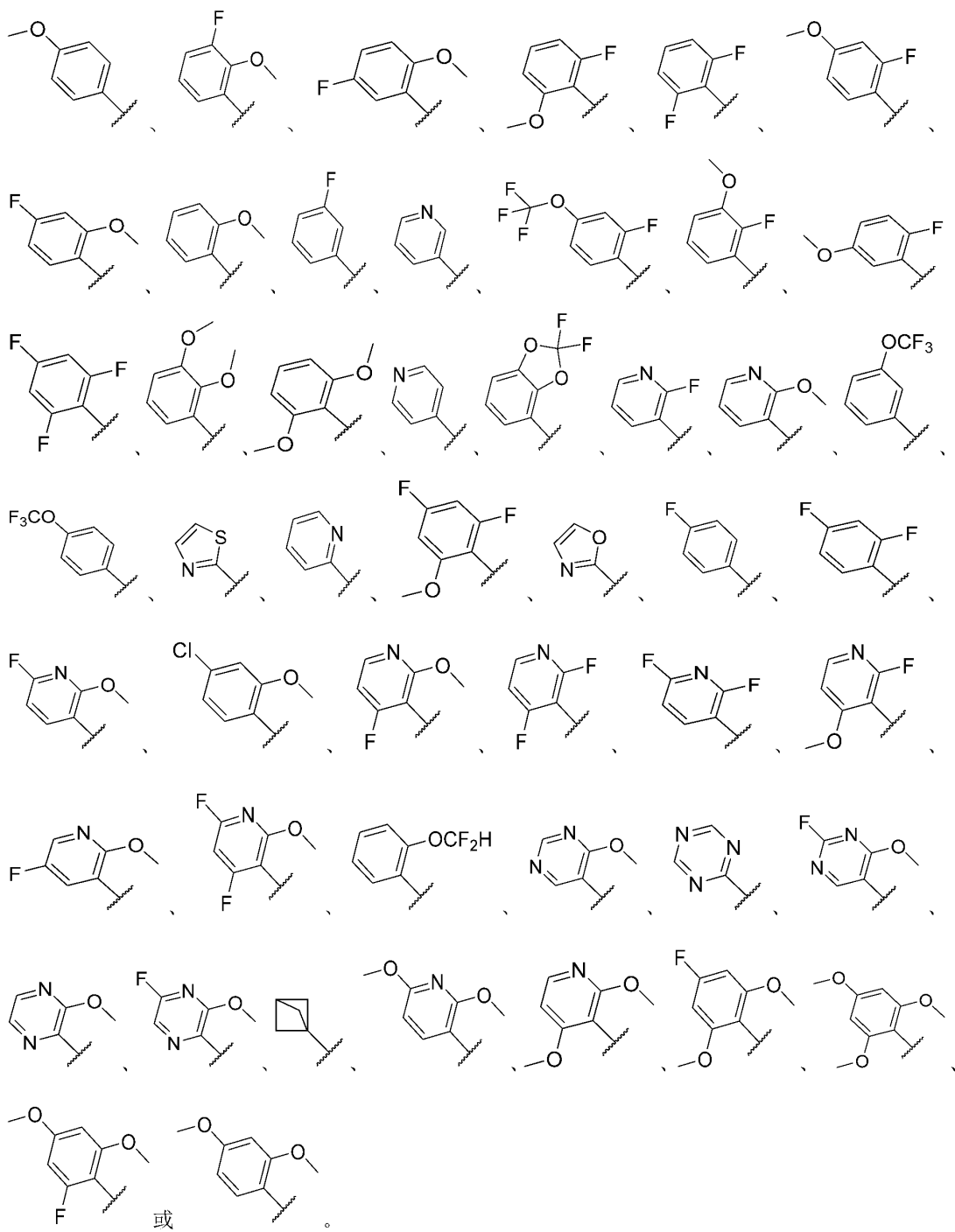


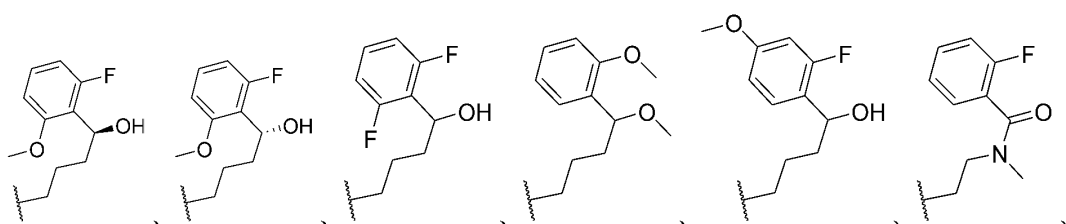
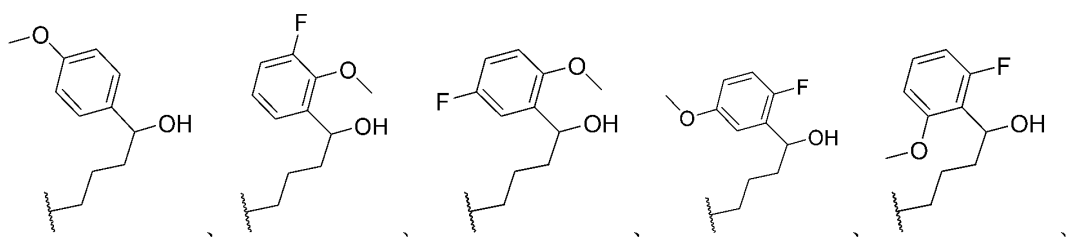
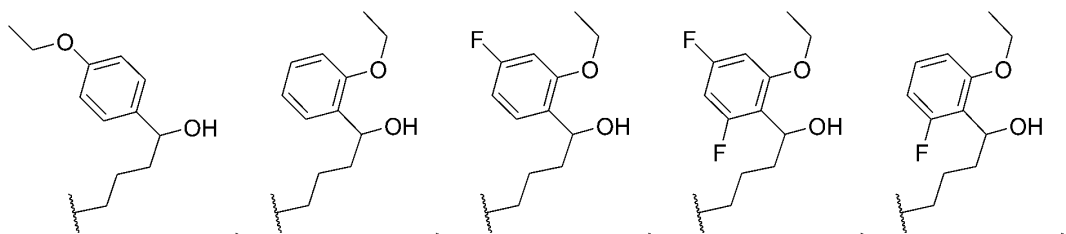
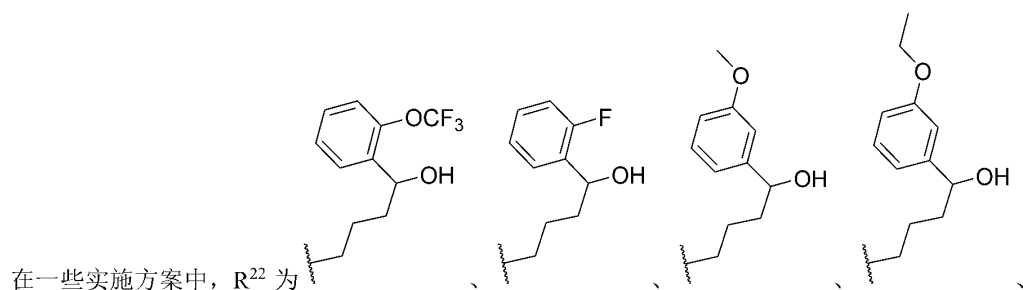
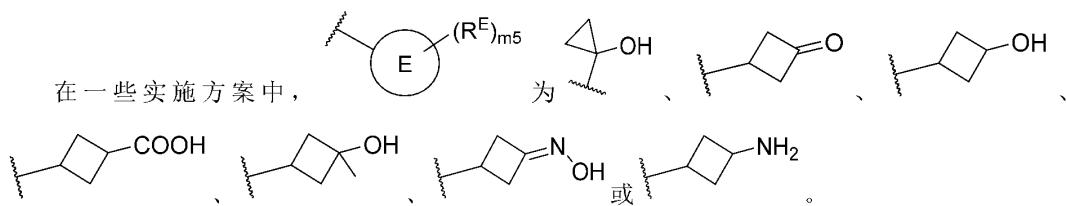
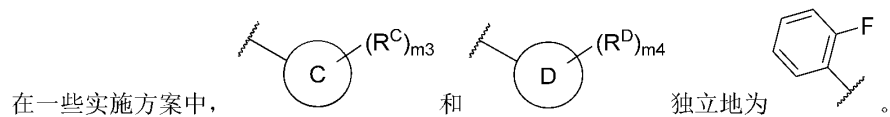
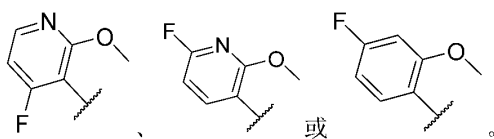
在一些实施方案中，

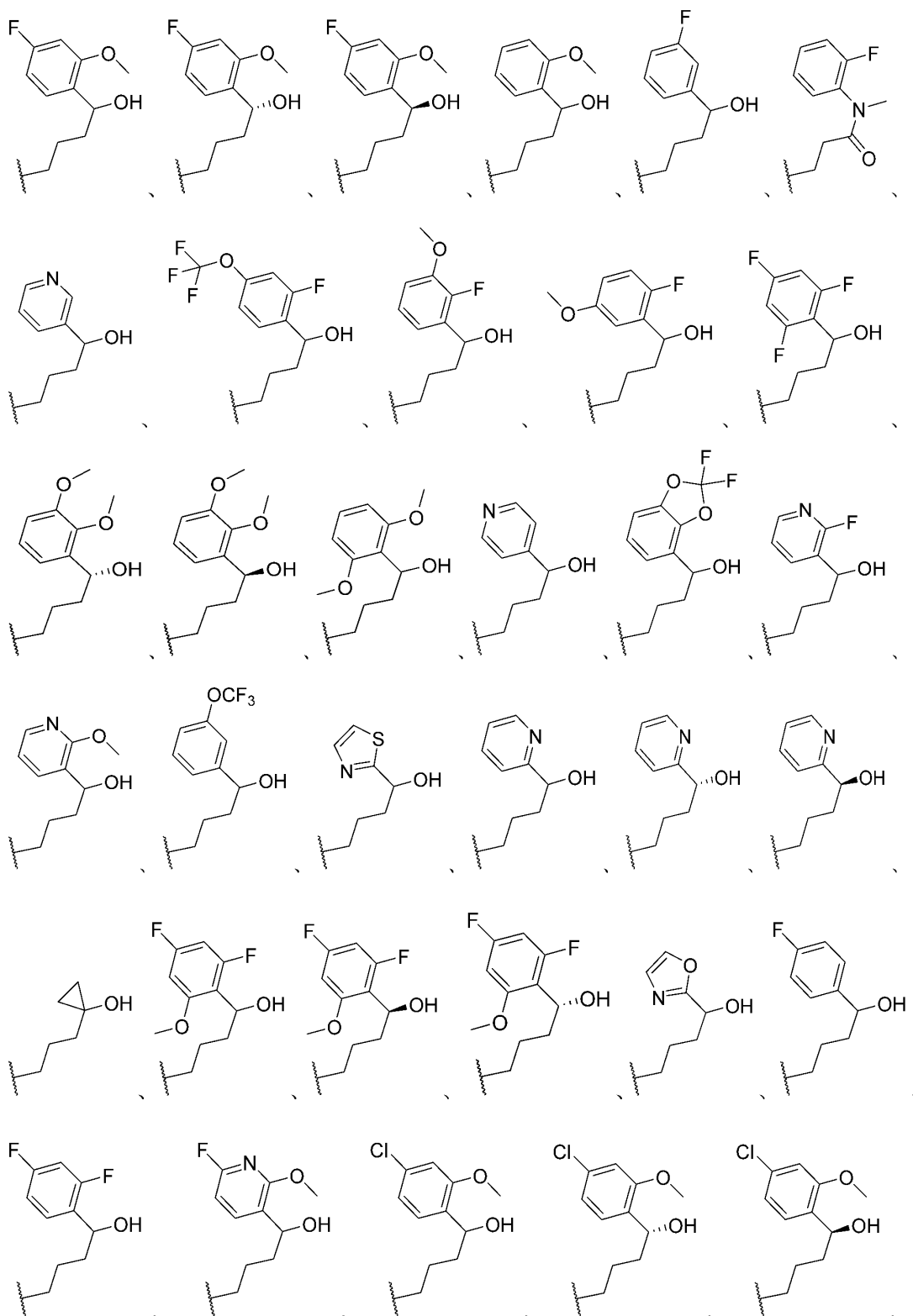


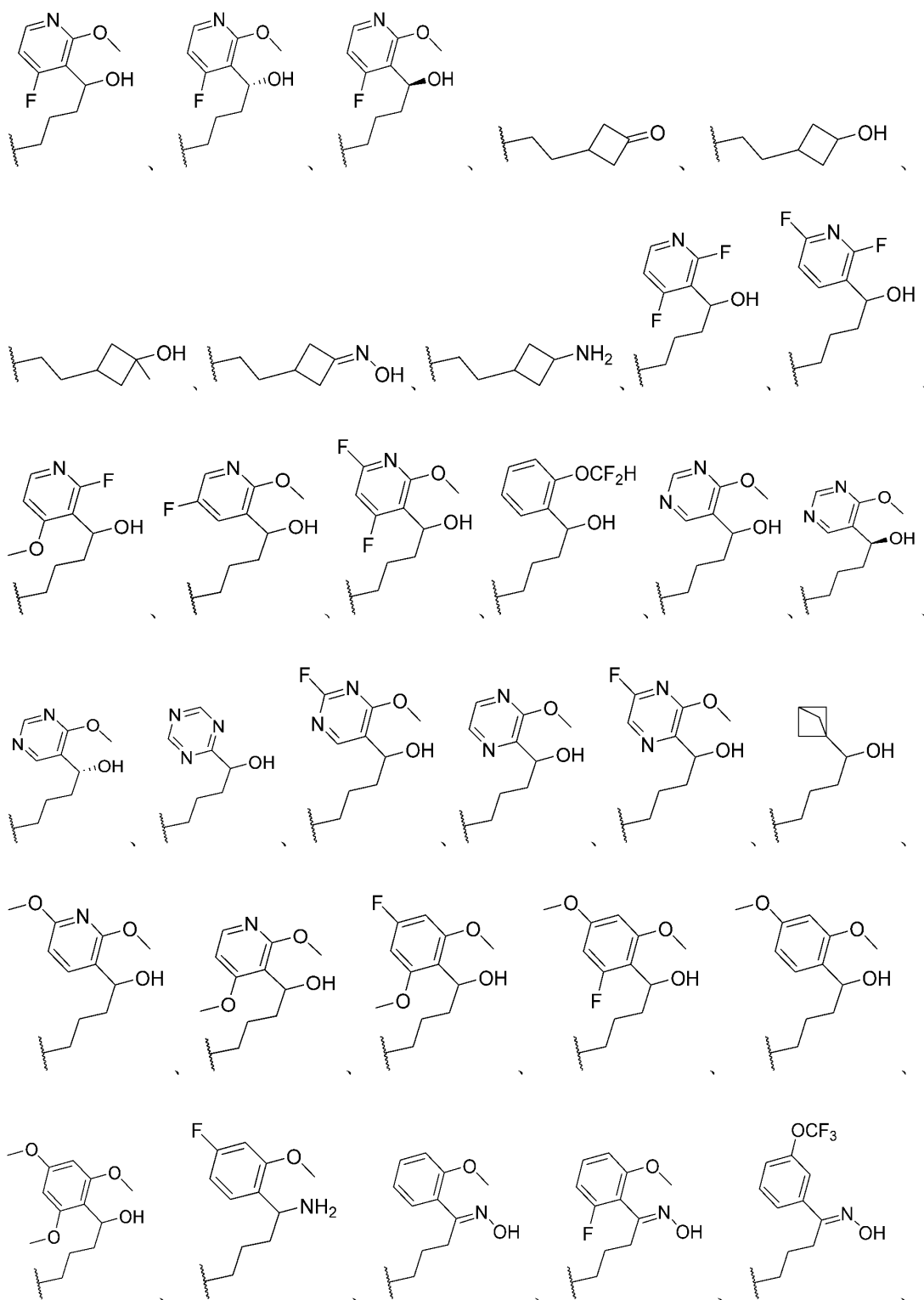
在一些实施方案中，

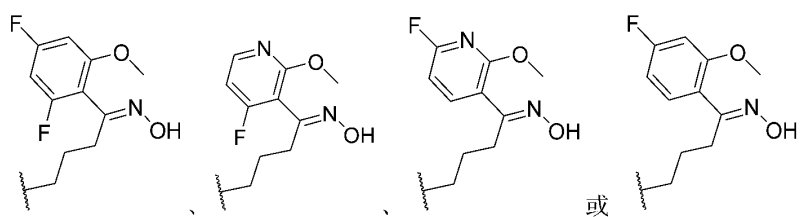




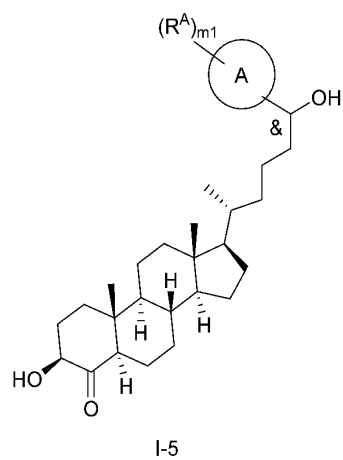
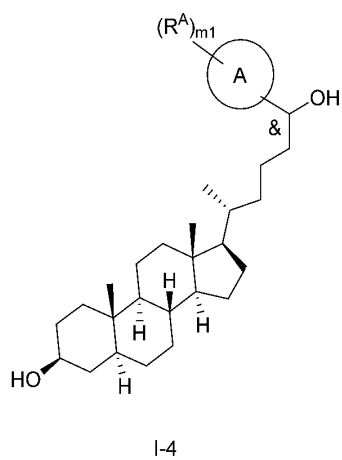
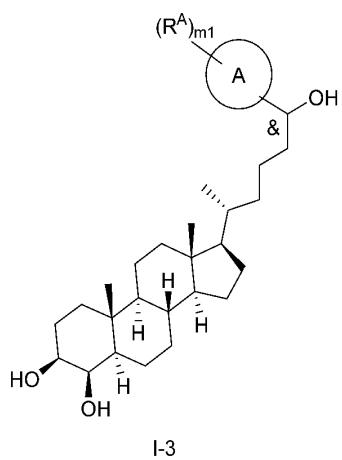
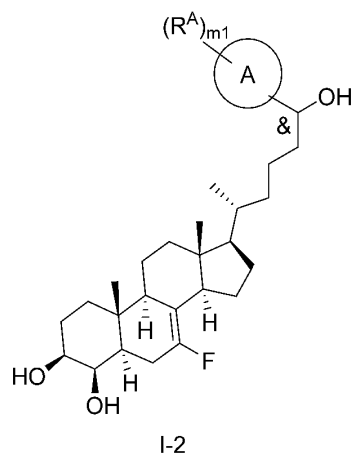
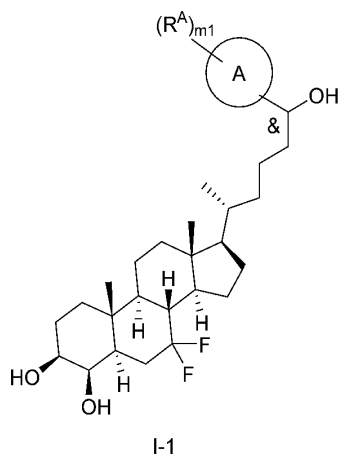


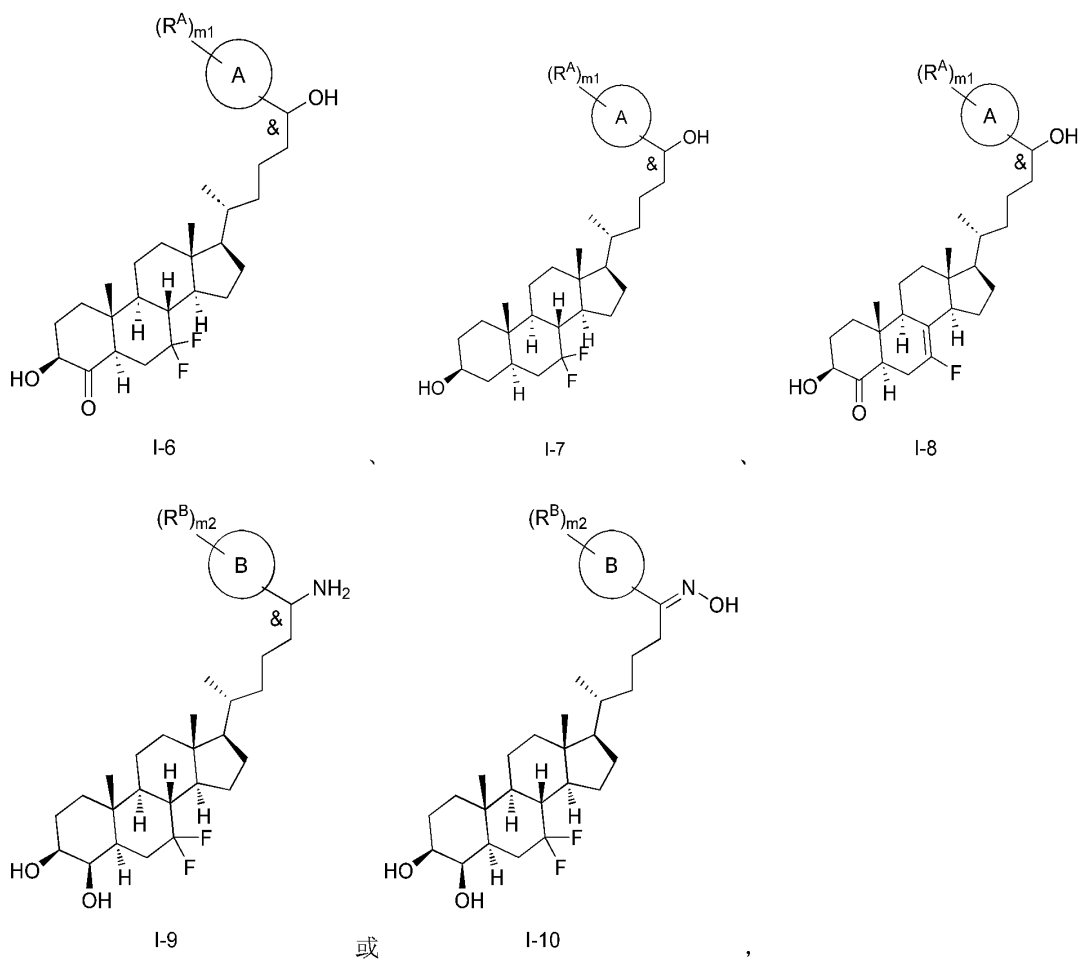






在一些实施方案中，所述式 I 所示化合物为式 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9 或 I-10 所示化合物：

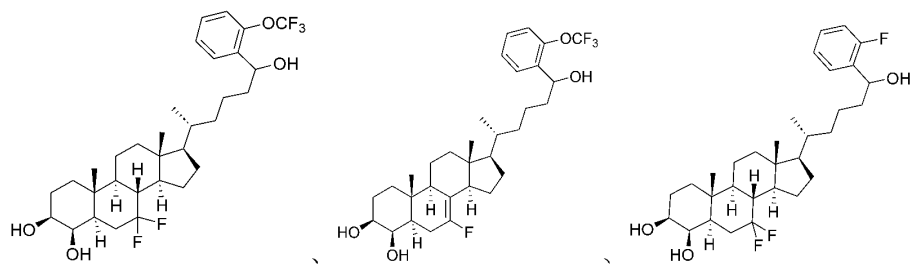


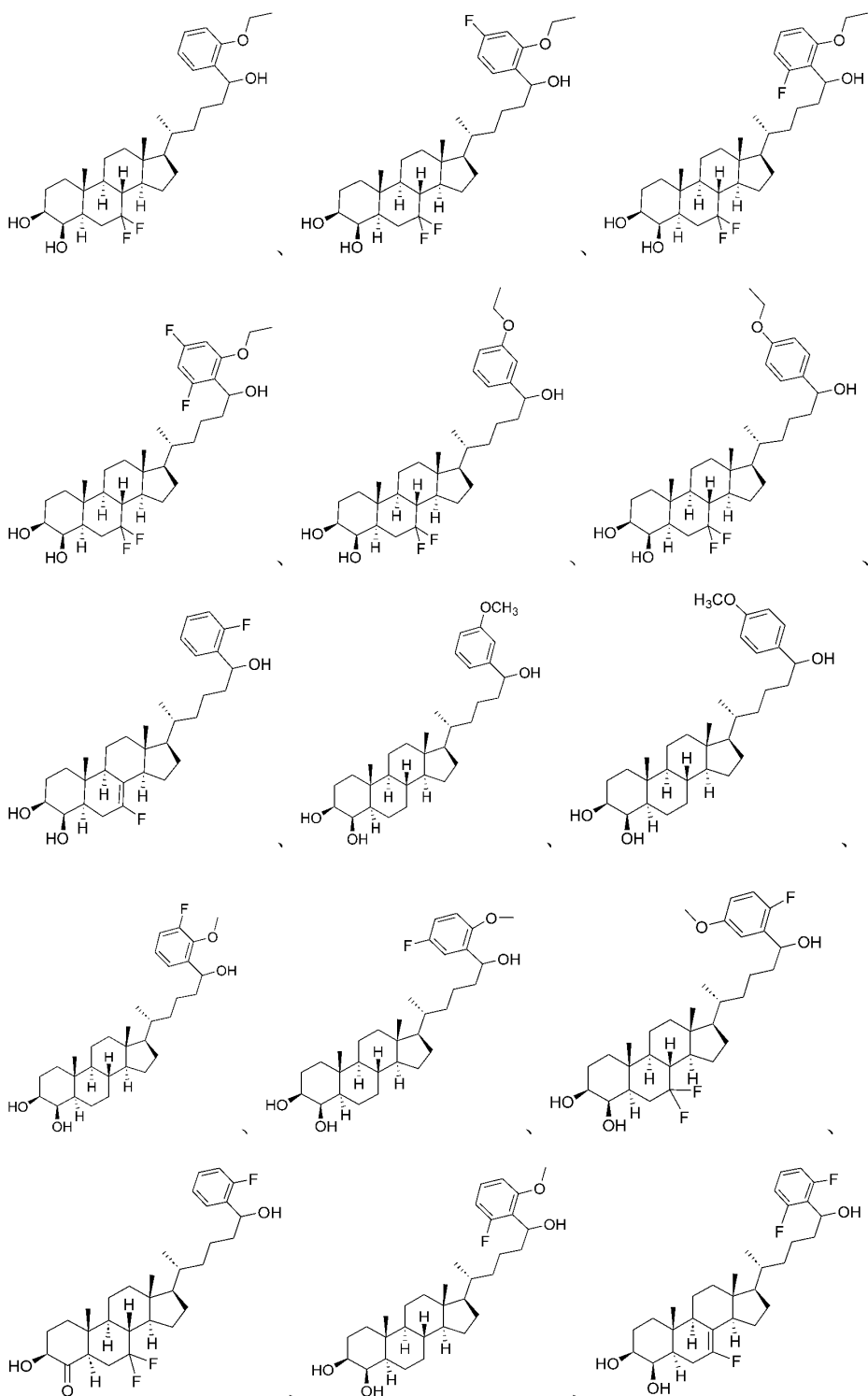


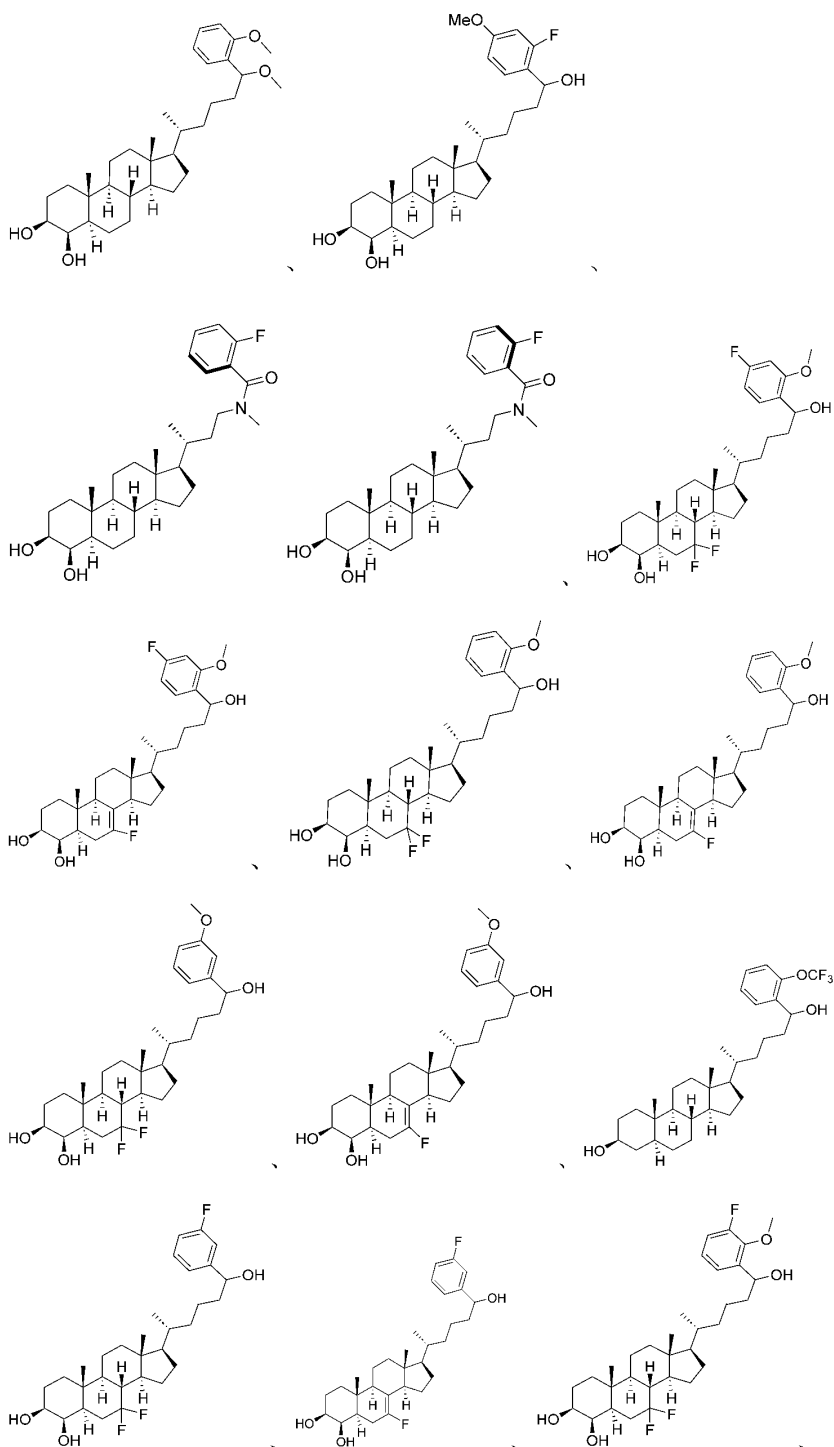
其中，带“&”碳原子表示当为手性碳原子时，为 R 构型、S 构型或者两者的混合；

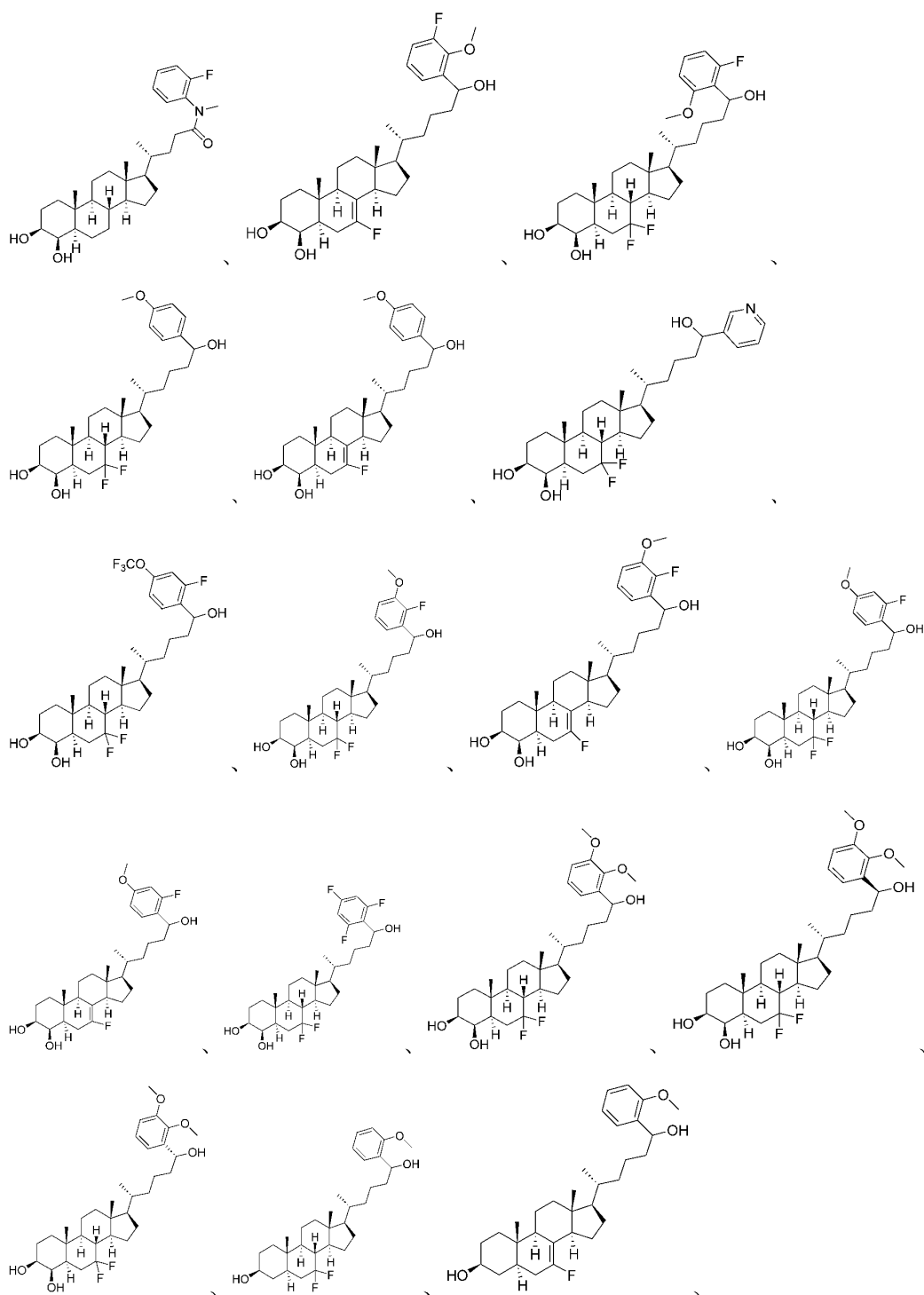
环 A、环 B、 R^A 、 R^B 、 m_1 和 m_2 的定义如本发明任一方案中所述。

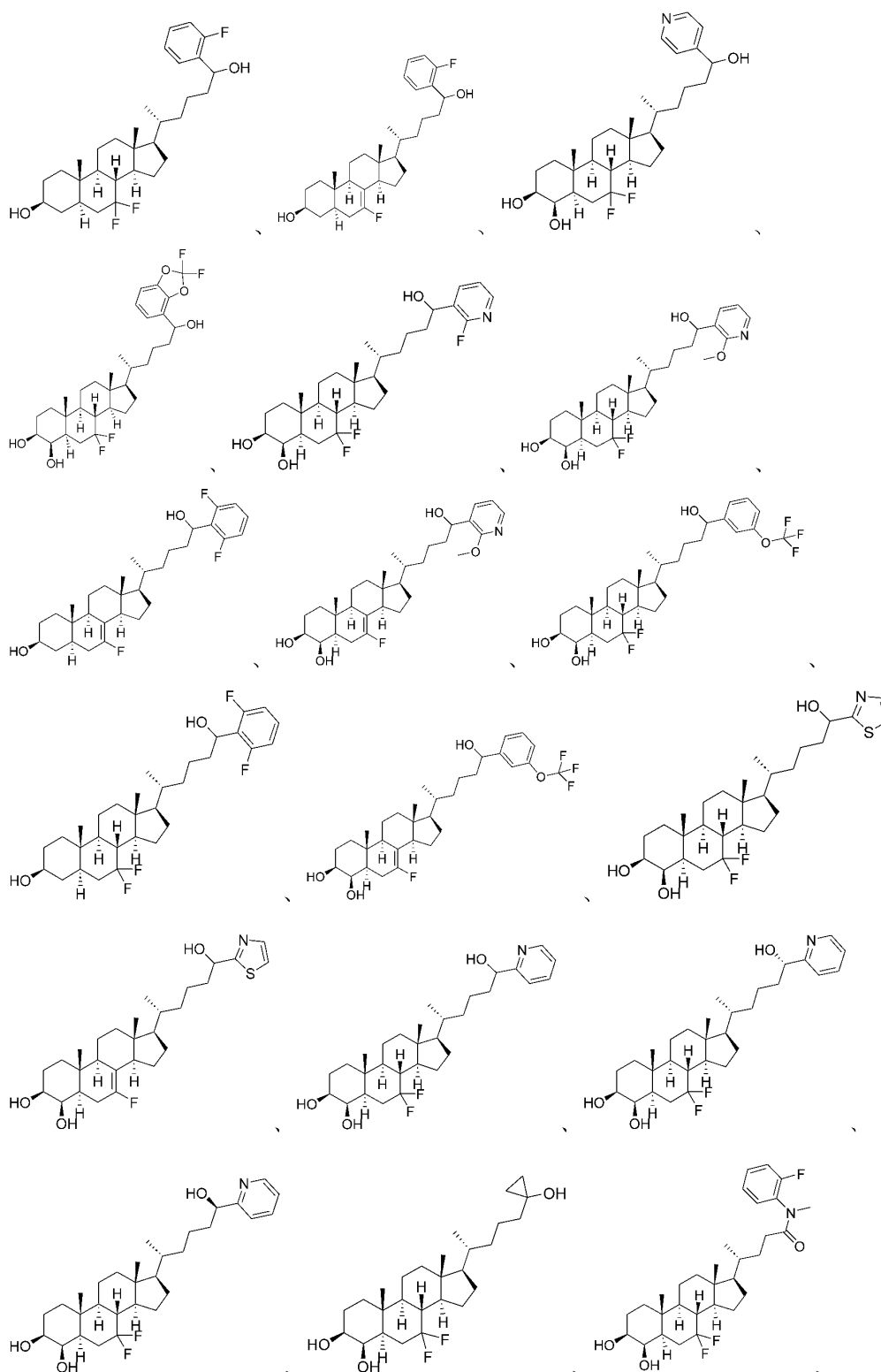
在一些实施方案中，所述式 I 所示化合物为如下任一化合物：

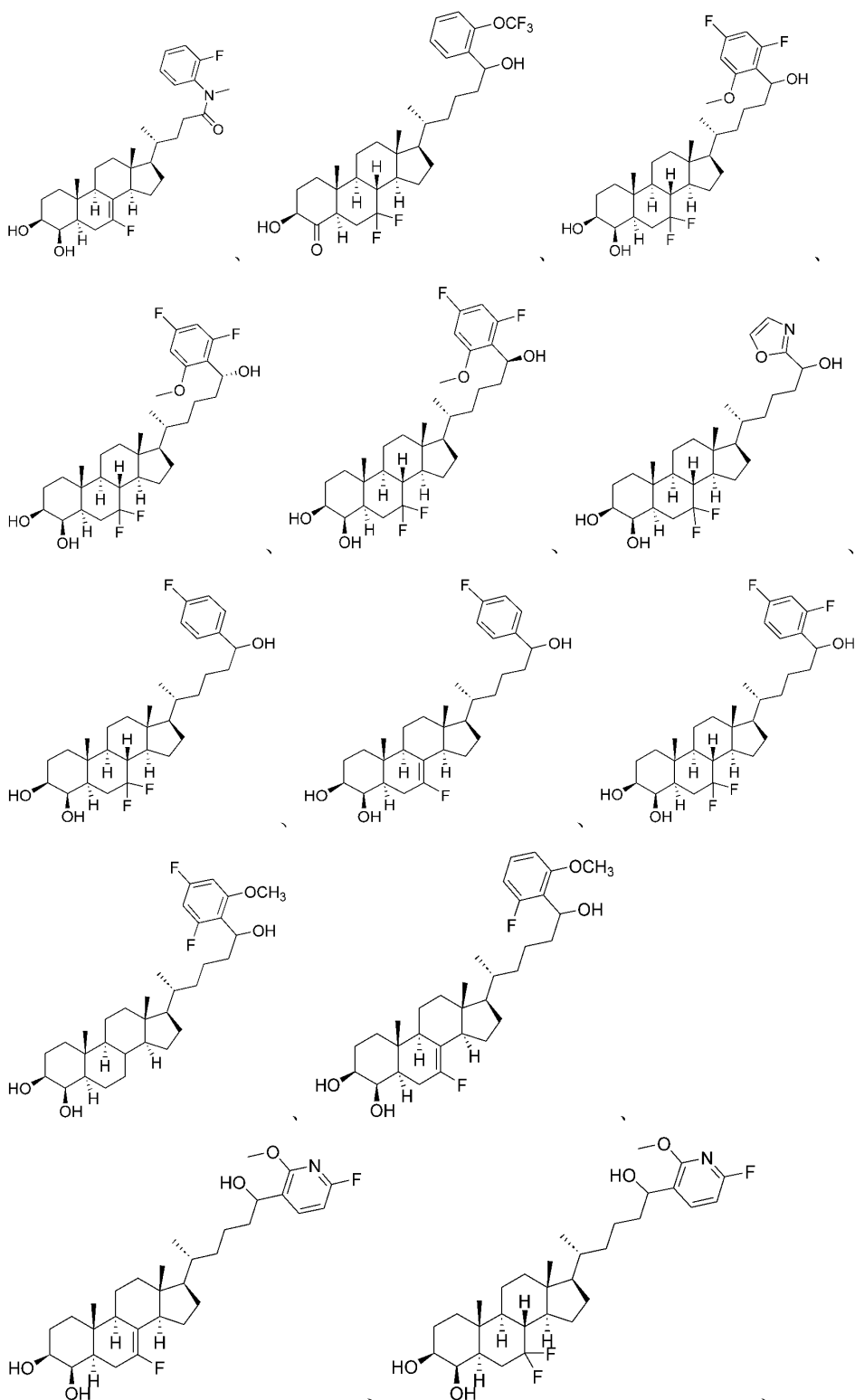


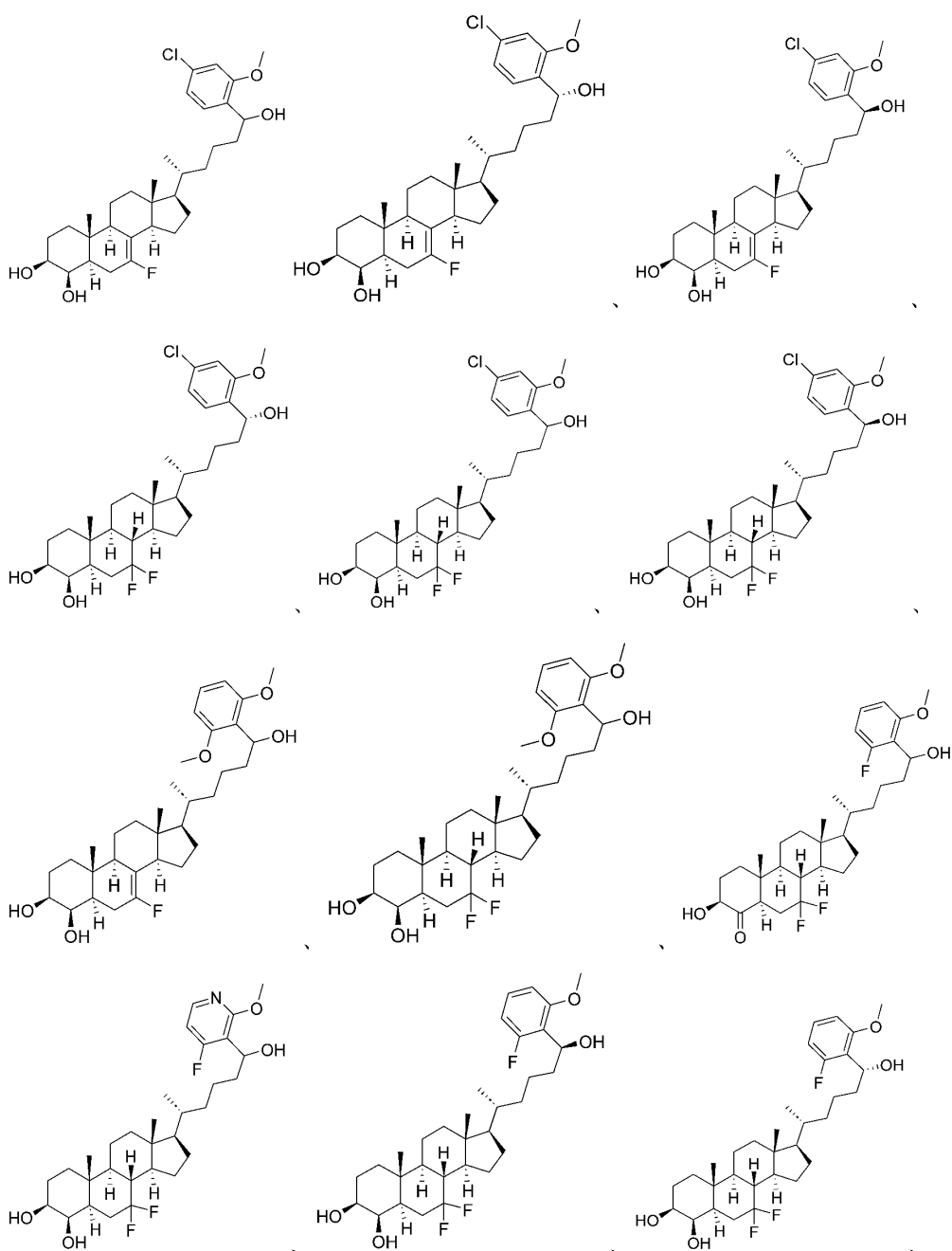


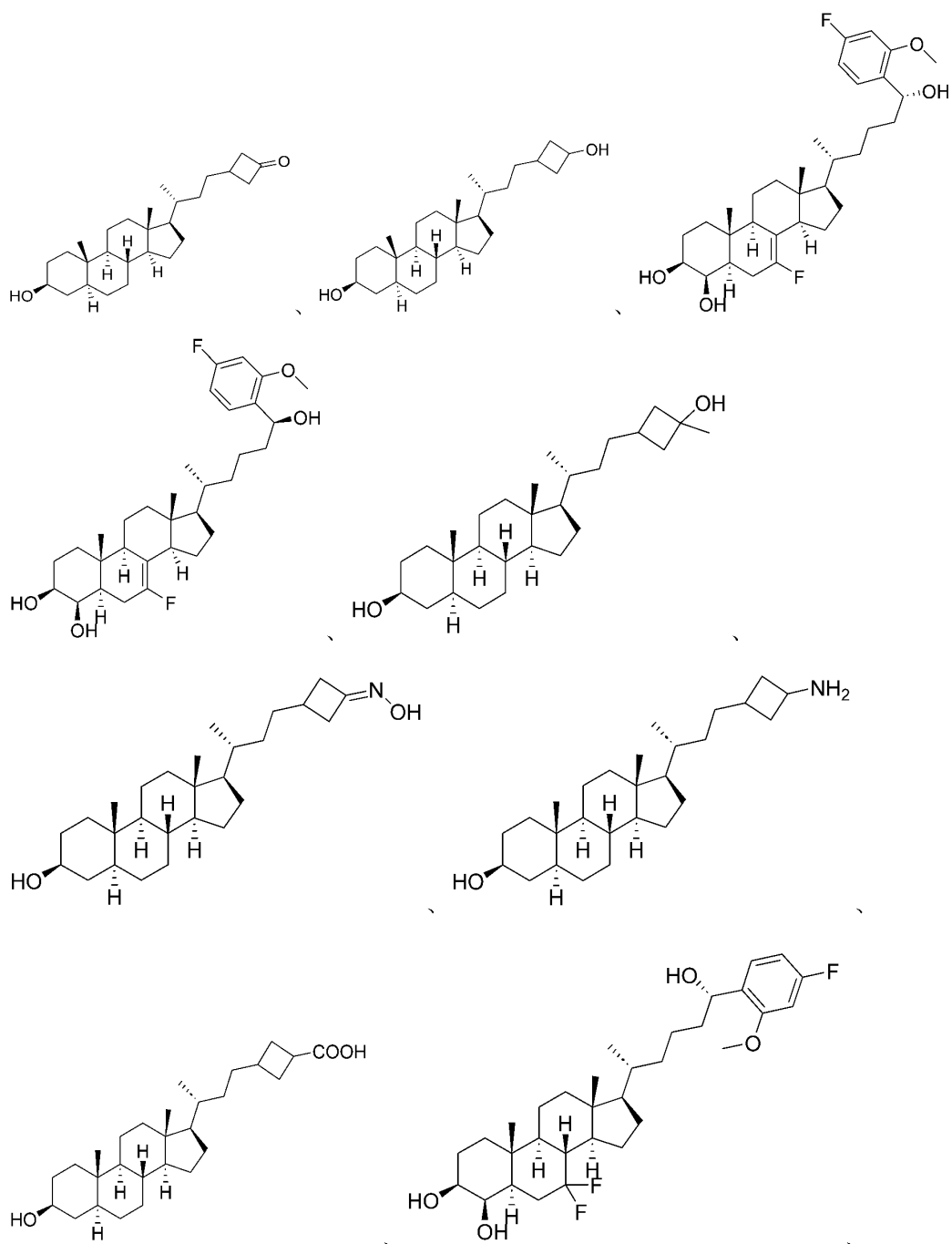


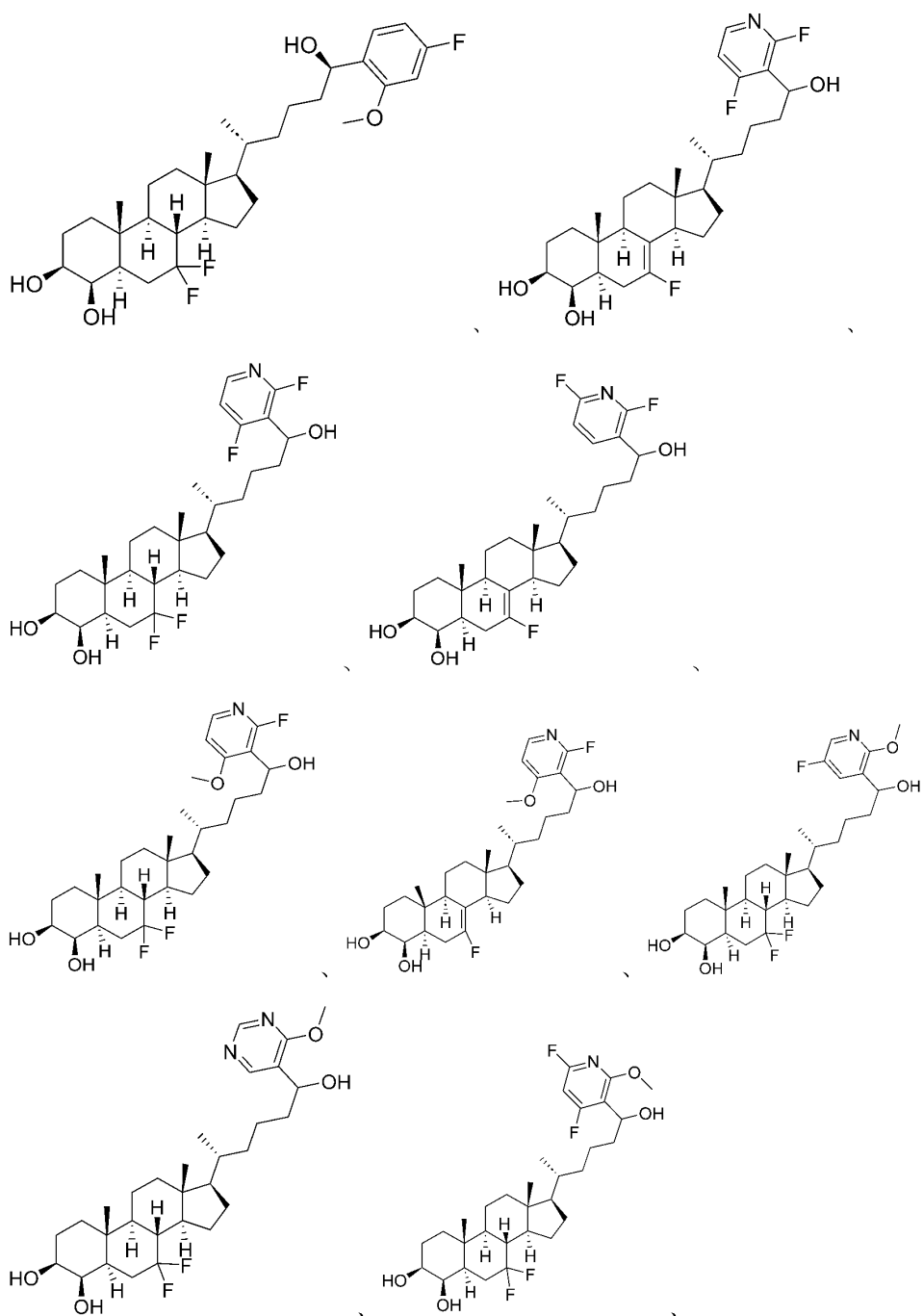


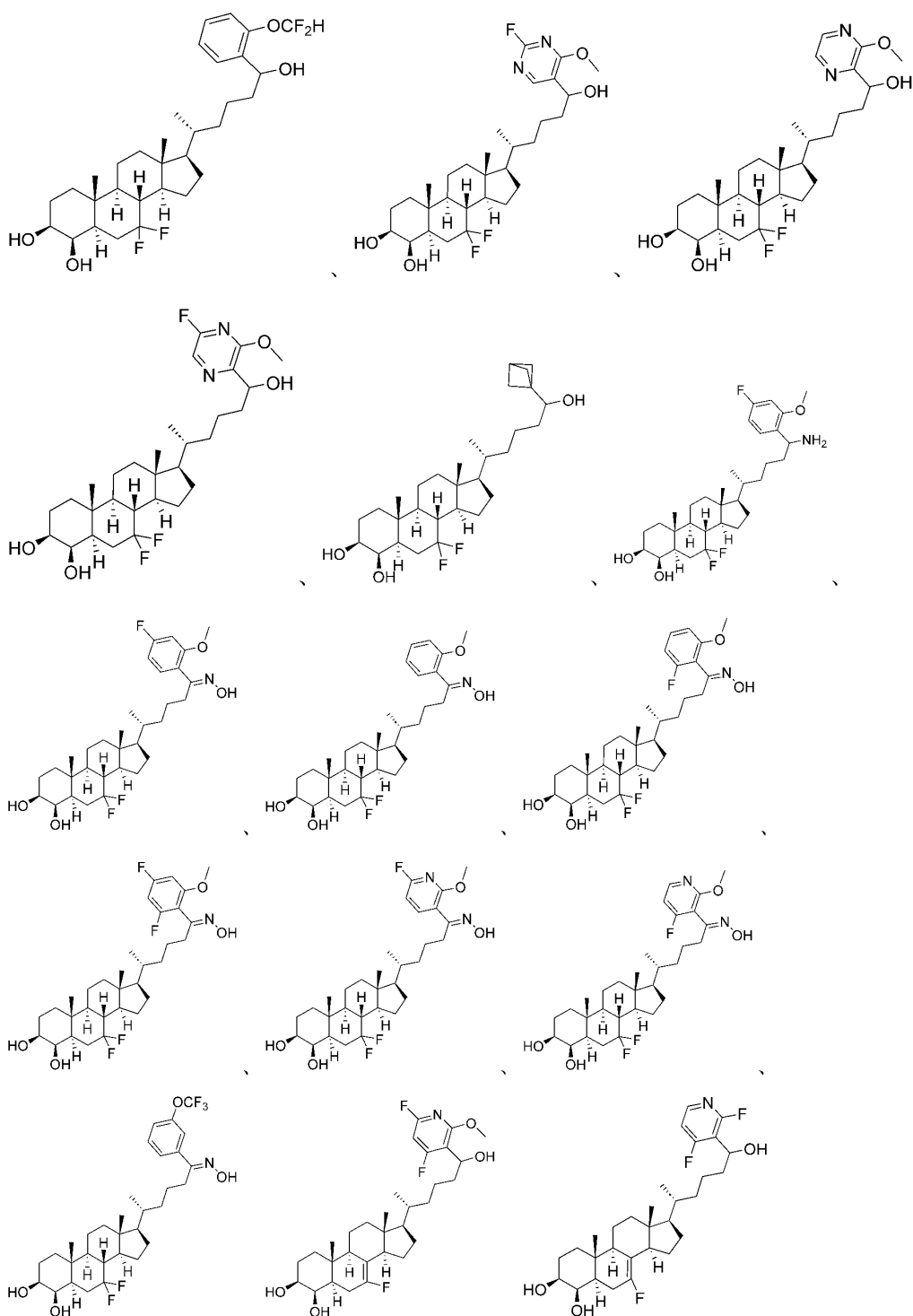


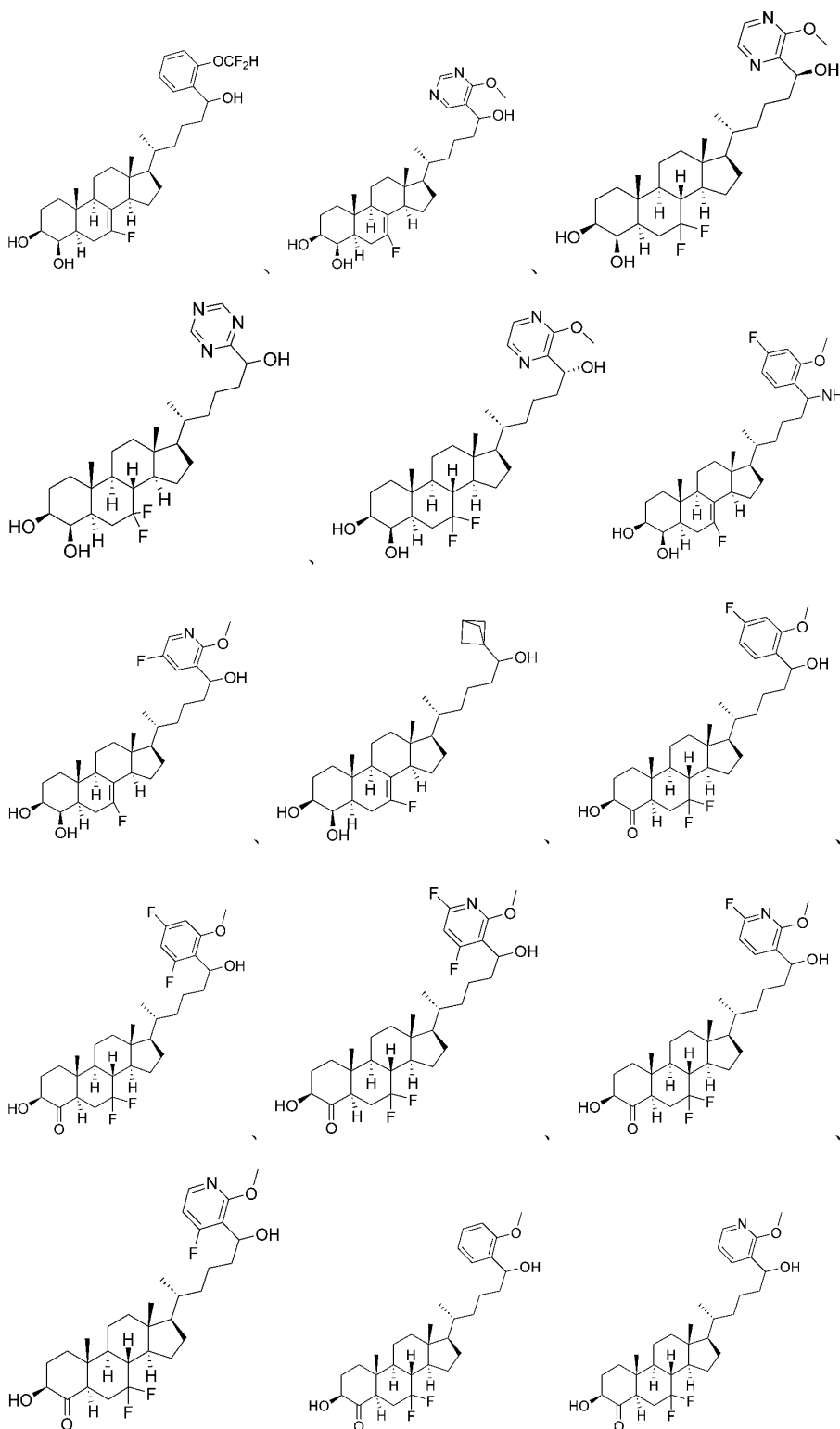


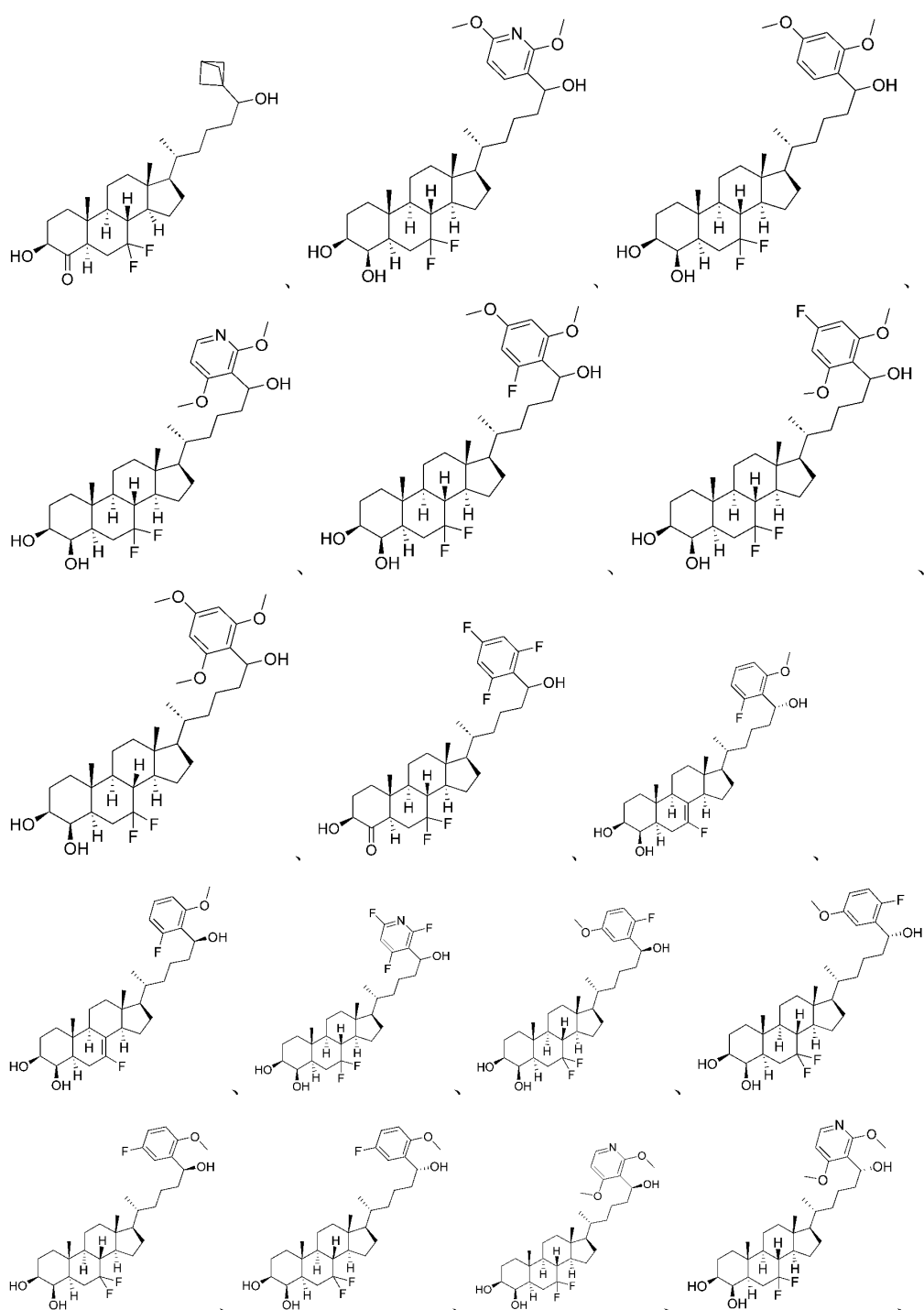


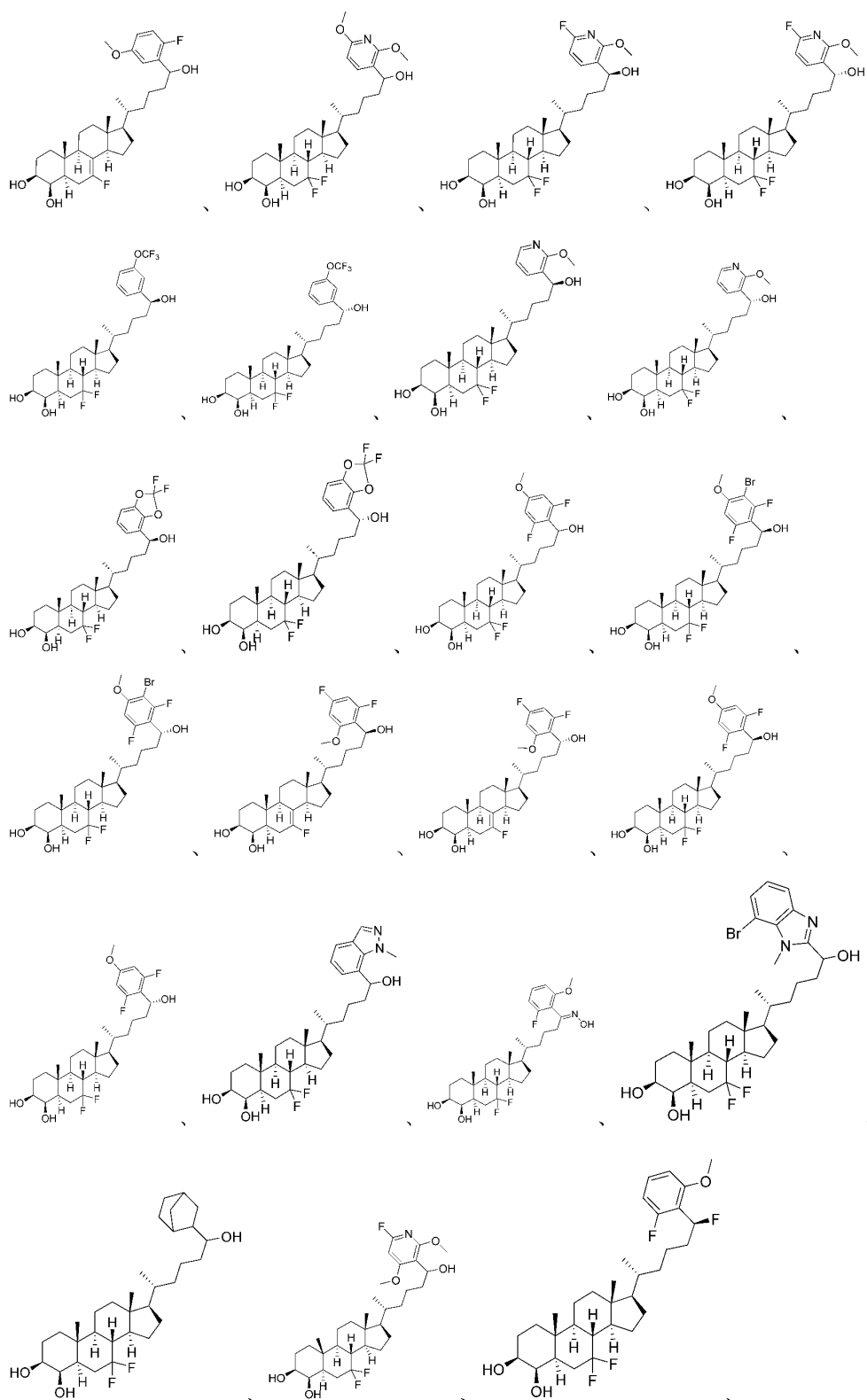


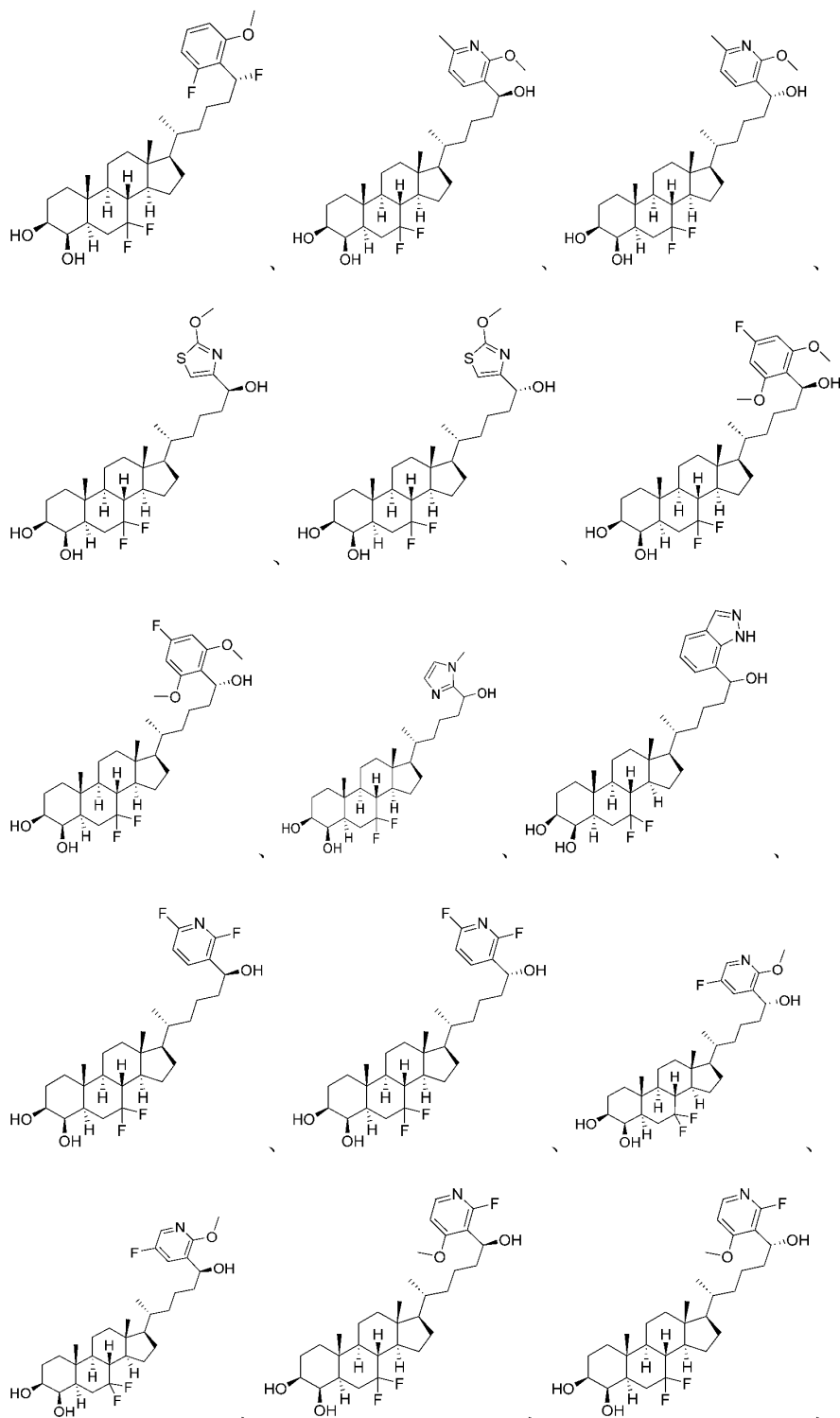


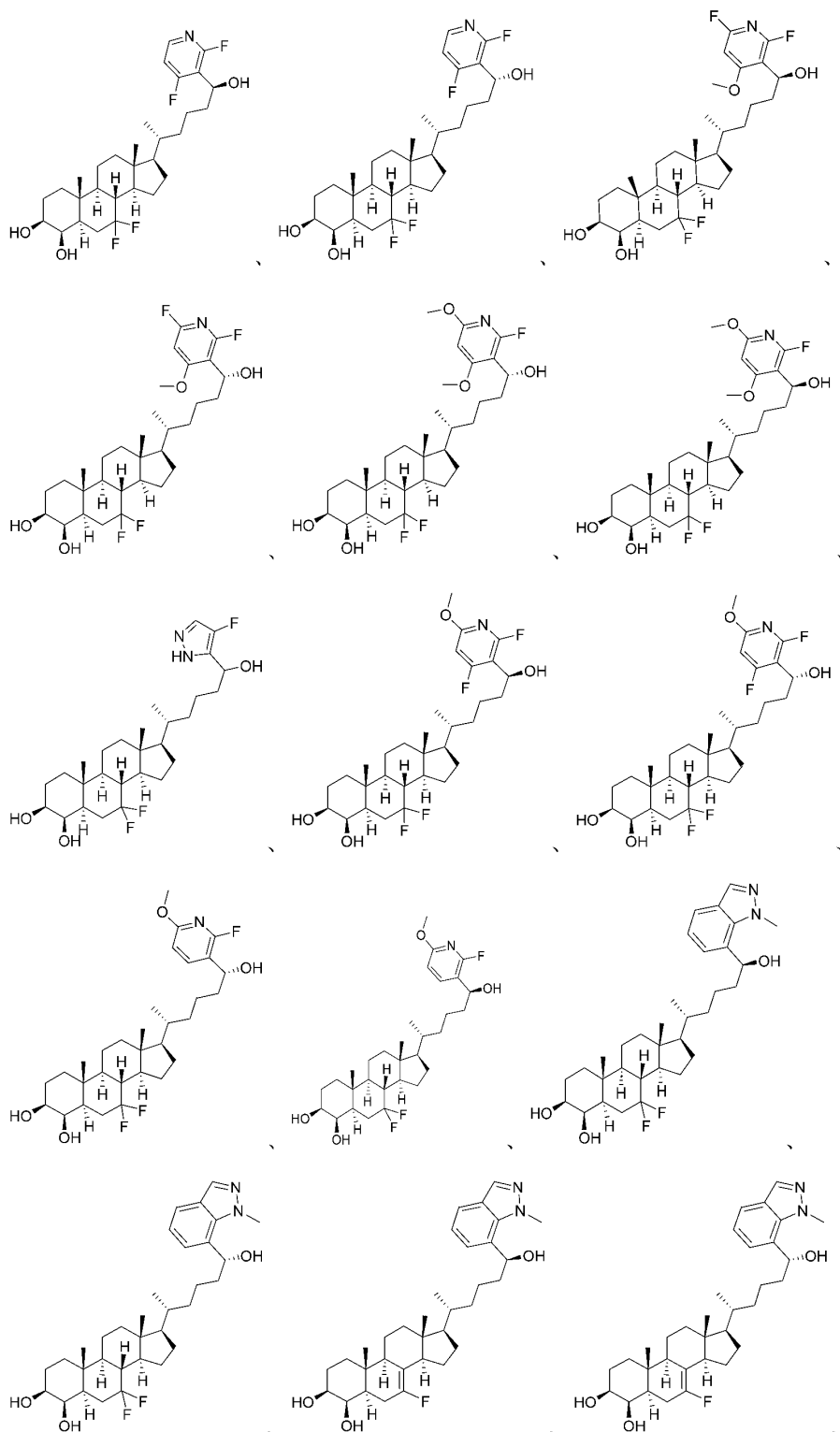


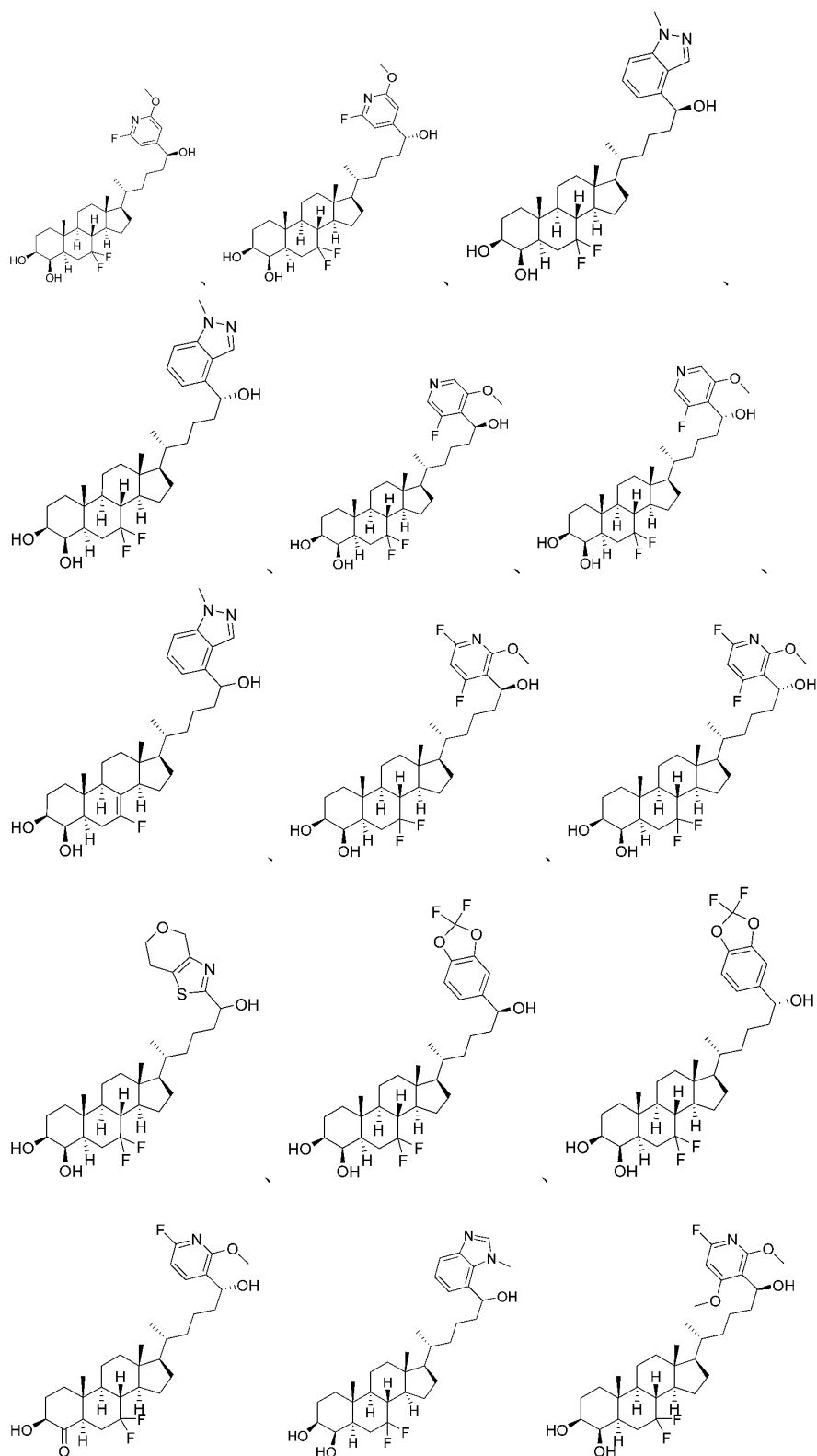


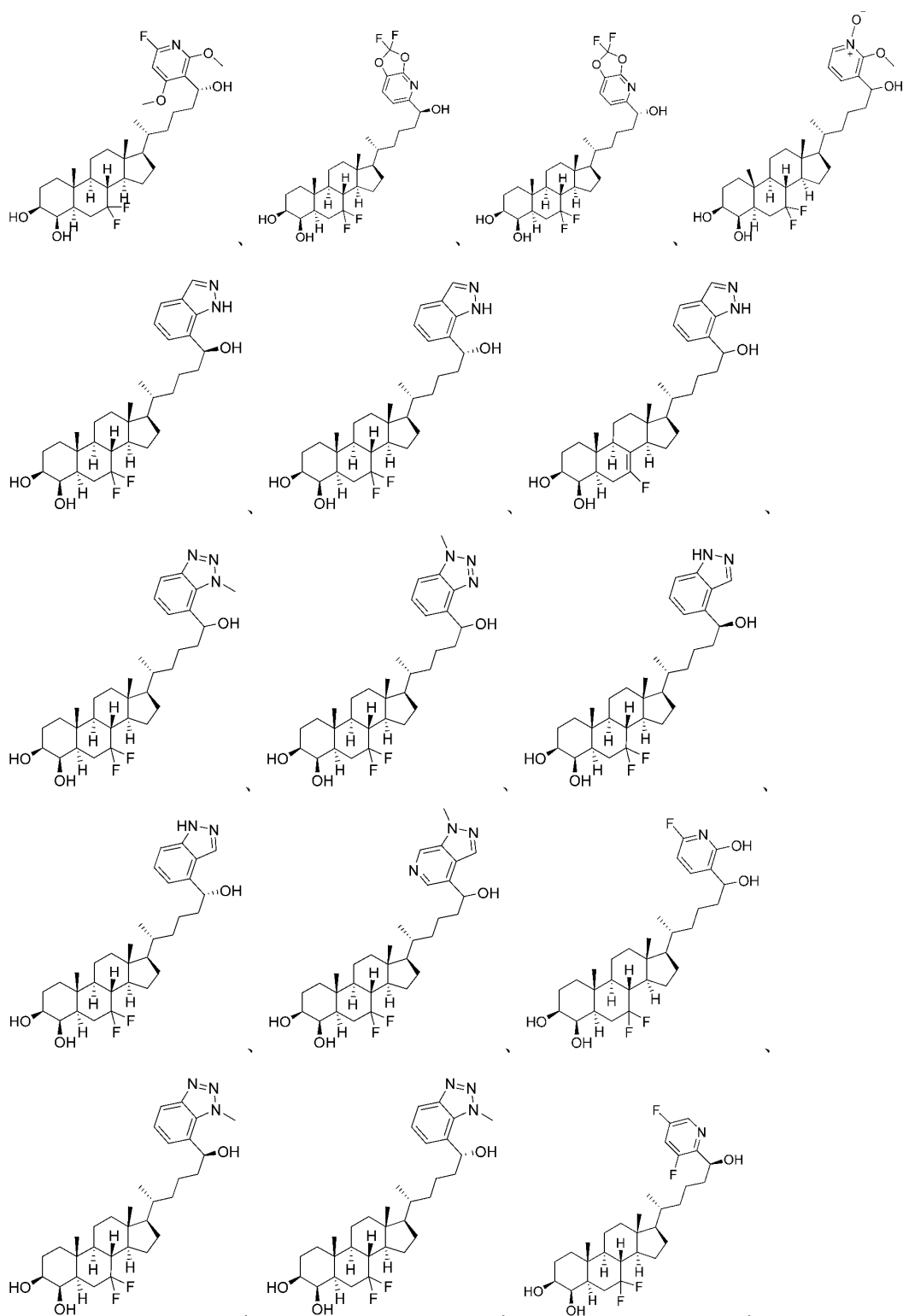


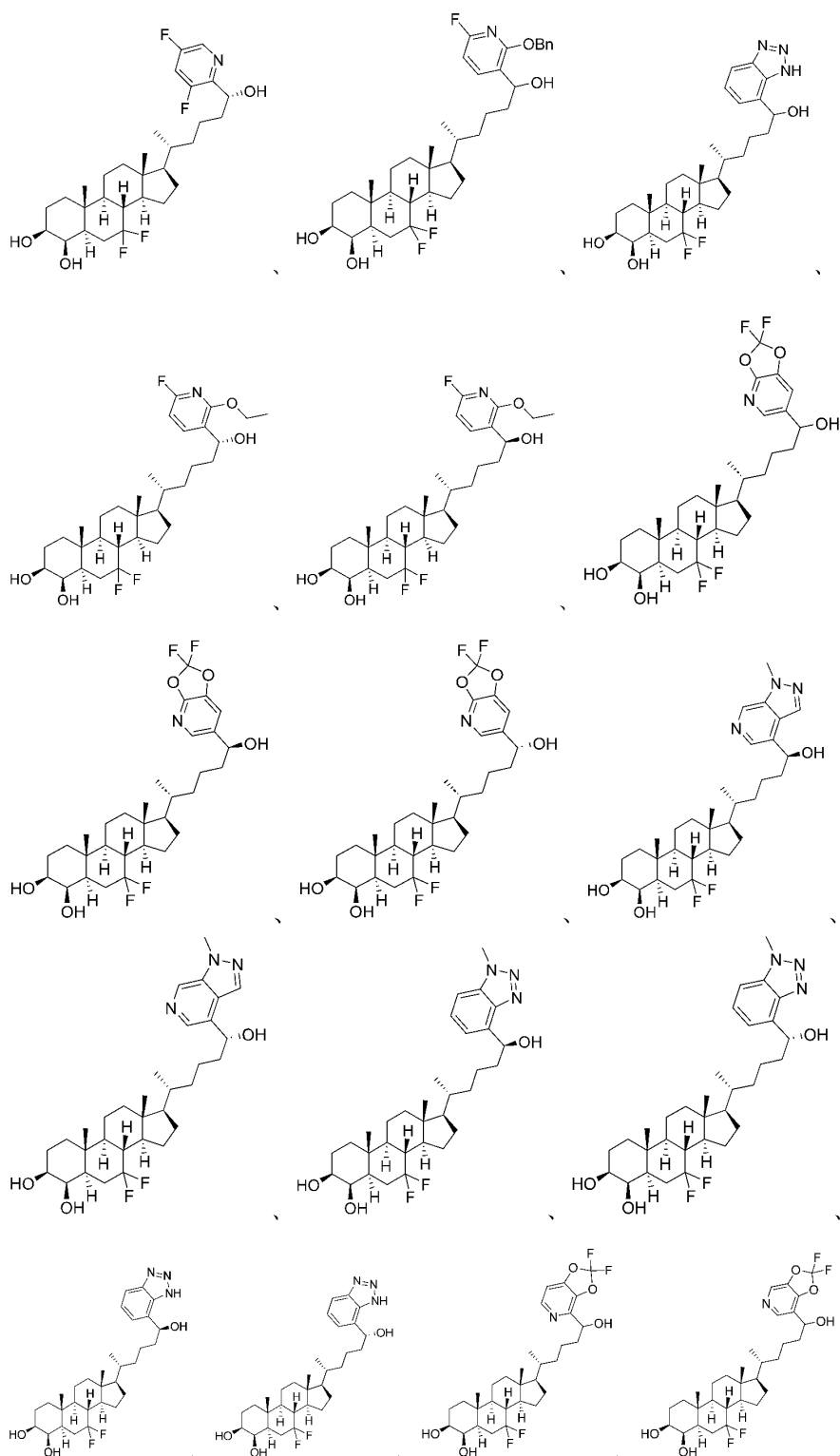


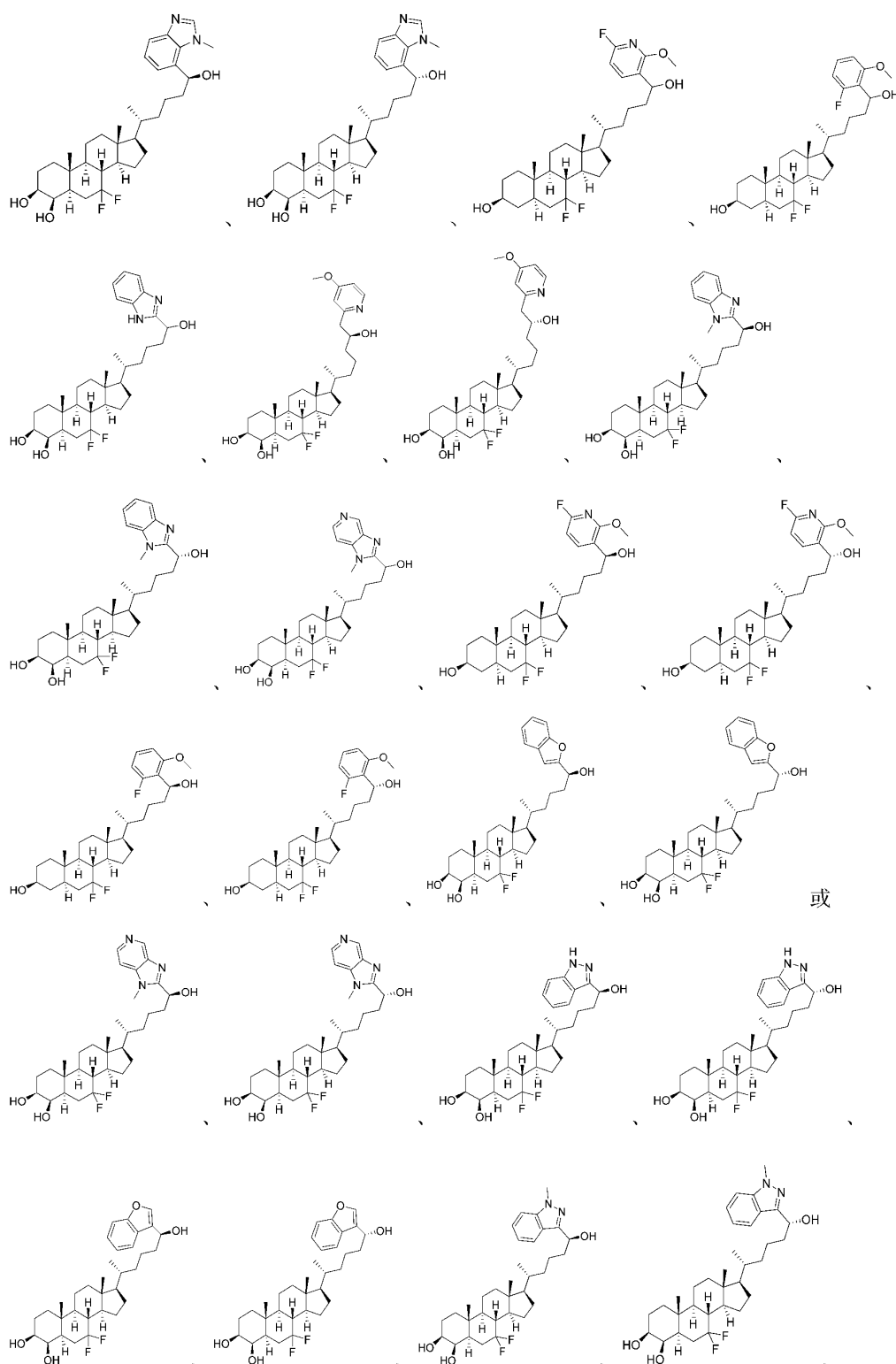


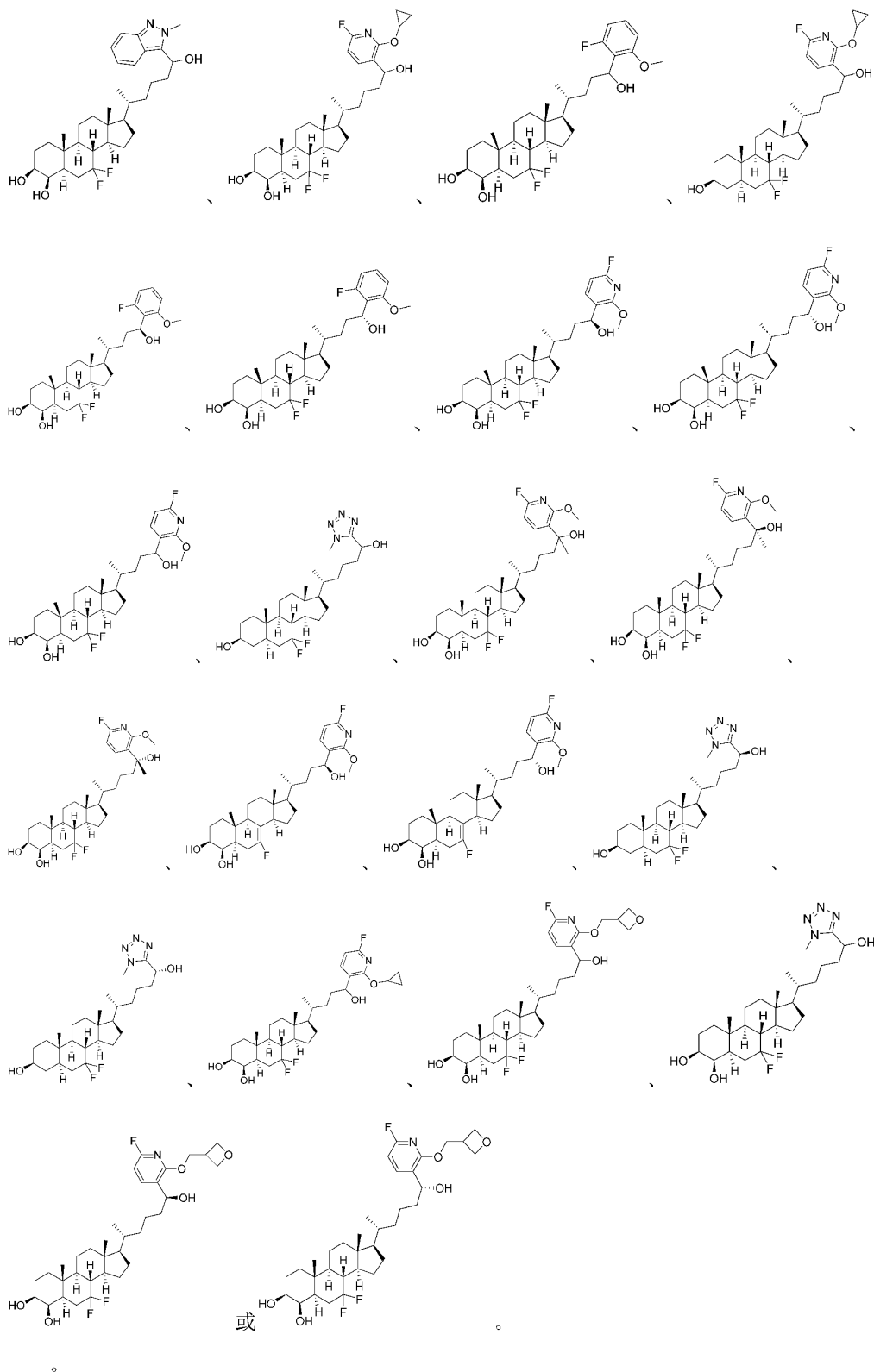












本发明还提供了一种药物组合物，其包含本发明任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及至少一种药用辅料。

本发明还提供了一种如本发明任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如本发明任一项所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗疾病的药物中的应用，其中所述疾病为肥胖、高脂血症、脂肪肝、糖尿病、动脉粥样硬化症、心脑血管疾病、肝癌或皮肤损伤。

本发明还提供了一种如本发明任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如上所述的药物组合物在制备用于抑制 SREBP 通路的药物中的应用。

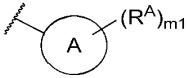
本发明还提供了一种抑制 SREBP 通路的方法，其包括给予受试者有效量的如上所述的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明还提供了一种预防和/或治疗疾病的方法，其包括给予受试者有效量的如本发明任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述疾病为肥胖、高脂血症、脂肪肝、糖尿病、动脉粥样硬化症、心脑血管疾病、肝癌或皮肤损伤。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

在本文中，术语“取代”或“取代基”是基团中的氢原子被指定的基团所代替。当没有指明取代位置时，取代可以在任何位置，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。

举例说明如下： 结构表示环 A 上的氢原子被 m1 个 R^A 所取代，当存在多个 R^A 时，每个 R^A 相同或不同。

当任何变量（例如 R^A）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。

在本文中，术语“烷基”是指饱和的直链或支链的一价烃基。C₁-C₆ 烷基表示具有 1-6 个碳原子的烷基。在一些实施方案中，C₁-C₆ 烷基可以为 C₁-C₄ 烷基。C₁-C₄ 烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

在本文中，术语“卤代烷基”是指烷基中的一个或多个氢原子被卤素所取代形成的基团，其中烷基的定义如前所述。卤代烷基的实例包括但不限于一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基等。

在本文中，术语“烷氧基”是指-O-烷基，其中烷基的定义如前所述。C₁-C₄ 烷氧基是指-O-(C₁-C₄ 烷基)，其中 C₁-C₄ 烷基的定义如前所述，也即 C₁-C₄ 烷氧基具体可以为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

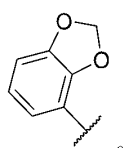
在本文中，术语“环烷基”是指饱和的单环或多环（例如并环、螺环或桥环）的环状烃基。环烷基

的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 等。C₃₋₆ 环烷基具体可以为 C₃、C₄、

C₅、C₆ 环烷基。在一些实施方案中，环烷基为单环的。在一些实施方案中，环烷基为多环的（例如并环、螺环或桥环）。

在本文中，术语“C₆₋₁₀ 芳基”是指苯基或萘基。

在本文中，术语“杂芳基”是指由碳原子和至少一个杂原子形成的芳香性的单环或稠环基团，其中杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种。5-10 元杂芳基具体可以为 5、6、7、8、9 或 10 元杂芳基，例如 5-6 元杂芳基或 8-10 元稠杂芳基。5-6 元杂芳基是单环的，具体实例包括但不限于吡咯、呋喃、噻吩、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪。8-10 元稠杂芳基的实例包括但不限于苯并吡咯、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并吡唑、苯并咪唑、苯并吡啶、苯并嘧啶、苯并吡嗪、噻唑并噻唑、吡啶并吡啶、吡啶并吡嗪、



吡啶并嘧啶、

在本文中，化学结构式中的  表示连接位置。当  包含于环状基团中并且没有指明  所连接的环原子时， 可以连接于任何环原子，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。

在本文中，术语“药学上可接受的盐”表示由适宜的非毒性有机酸、无机酸、有机碱或无机碱与化合物形成的盐，其保留化合物的生物活性。所述的有机酸可为本领域常规的能成盐的各种有机酸。所述的无机酸可为本领域常规的能成盐的各种无机酸。所述的有机碱可为本领域常规的能成盐的各种有机碱。所述的无机碱可为本领域常规的能成盐的各种无机碱。

化学结构中，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型。键“”并未指定构型，即如果化学结构中存在构型异构，键“”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型（例如“”和“”的比例为 1:1）。碳碳双键并未指明其具体构型时，其可以为 E 或 Z 构型。立体异构体可以使用手性原料合成、手性拆分制备或者可以使用常规技术例如但不限于使用手性柱的高效液相（HPLC）拆分。

在本文中，术语“受试者”包括任何动物，优选哺乳动物，更优选人。

在本文中，术语“有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明提供了一类新化合物，其对 SREBP 通路具有抑制活性，可

用于预防和/或治疗肥胖、高脂血症、脂肪肝、糖尿病、动脉粥样硬化症、心脑血管疾病、肝癌、皮肤损伤等疾病。

具体实施方式

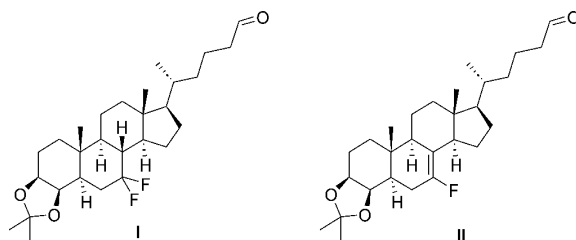
下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

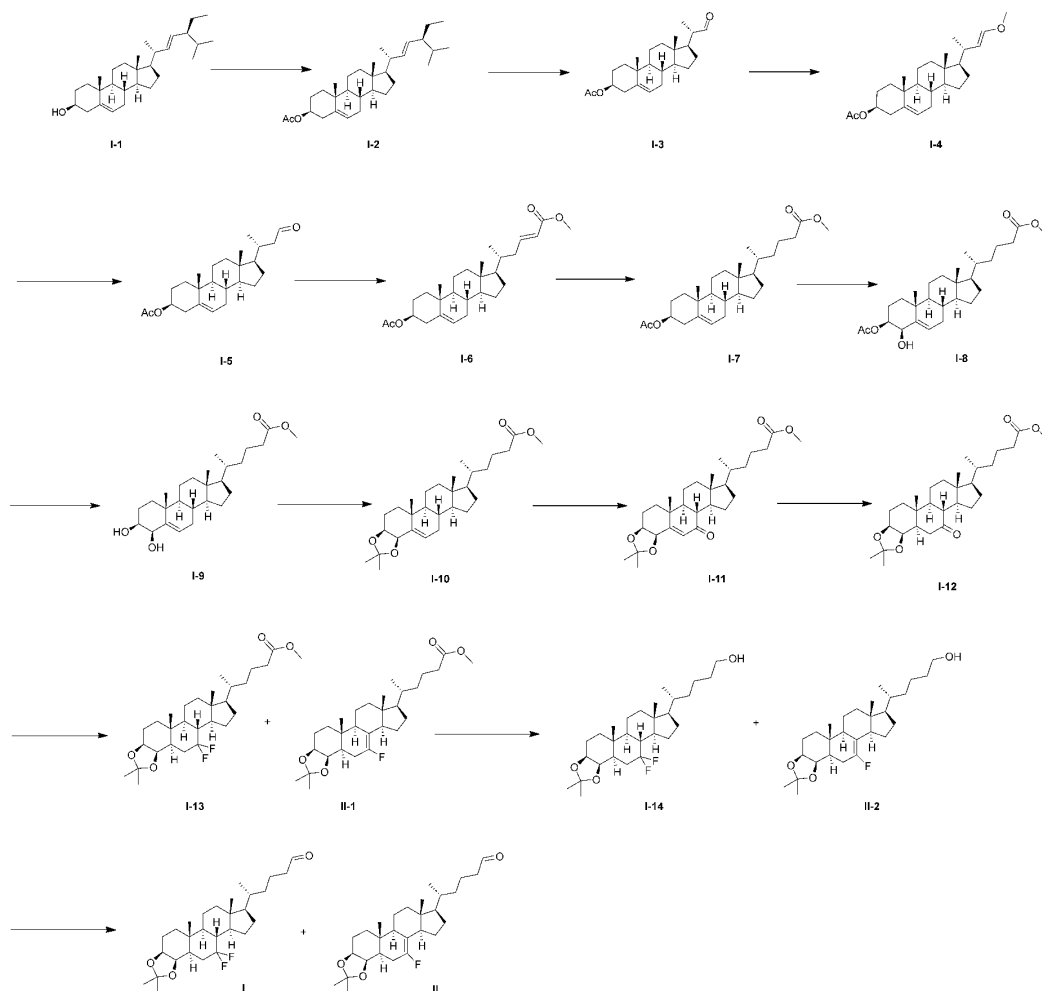
关键中间体的制备

实施例 I & II

中间体 I (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 I

中间体 II (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 II 的制备





第一步：将(22E,24S)-豆甾-6(5),22(23)-二烯-3 β -醇 **I-1** (5.00 g, 12.11 mmol, 1.0 eq)溶解于二氯甲烷(50mL)中，将反应体系置于冰水浴中，冷却至 5°C 左右，依次向反应体系中加入乙酸酐 (3.4 mL, 36.35 mmol, 3.0 eq)，4-二甲氨基吡啶 (300 mg, 2.42 mmol, 0.2 eq)和三乙胺 (8 mL, 60.57 mmol, 5.0 eq)，将反应体系置于室温下搅拌 2 小时。TLC (石油醚：乙酸乙酯 =10:1)监测反应完全后，用甲醇 (20 mL) 淬灭，反应液用饱和碳酸氢钠 (~50 mL) 和水 (~50 mL) 各洗涤一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，在浓缩快干时，加入甲醇 (~20 mL)，冰浴下搅拌 30 分钟，抽滤，滤饼用少量甲醇淋洗，滤饼干燥得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,3E,5S)-5-乙基-6-甲基庚-3-烯-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-j]菲-7-基酯 **I-2** (5.30 g, 纯度 90.0 %，收率 86.58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.09 (ddd, J = 56.1, 15.2, 8.6 Hz, 2H), 4.61 (ddd, J = 15.9, 9.0, 4.2 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.01 – 1.92 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.40 (m, 12H), 1.30 – 1.07 (m, 6H), 1.02 (t, J = 3.3 Hz, 6H), 0.87 – 0.79 (m, 9H), 0.70 (s, 3H).

第二步：称取乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,3E,5S)-5-乙基-6-甲基庚-3-烯-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **I-2** (10.0 g, 22 mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(200 mL)和水(20.0 mL)中，室温下加入吡啶(4.5 mL, 55 mmol, 2.5 eq), N-甲基吗啉氧化物(10.30 g, 88 mmol, 4eq), 钨酸钾(0.81 g, 2.2 mmol, 0.1eq), 室温搅拌过夜，TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1)监测，有部分原料剩余，有中间体(邻二醇生成)，随后在 0°C 下向该反应液中加入高碘酸钠(18.80 g, 88 mmol, 4eq), 室温搅拌 1 小时，TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1)检测，有部分原料剩余，中间体转化为产物。随后加入水 50 mL, 乙酸乙酯 50 mL×3 萃取，干燥，浓缩后粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=60:1)纯化后得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R, 3E, 5S)-5-乙基-6-甲基庚-3-烯-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **I-3** (3.3 g, 纯度 60%，收率 19.8%)白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(1S)-1-甲酰基乙基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (1.9 g, 纯度 90.0%，收率 21.20%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 6.4, 4.2 Hz, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.89 (dt, J = 6.6, 3.6 Hz, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 3H), 1.66 – 1.09 (m, 14H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

第三步：(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(55.21 g, 161.052 mmol, 5.0 eq)溶解在无水四氢呋喃 (100 mL)中，体系干冰乙酸乙酯浴降温到-10°C，加入二(三甲基硅基)氨基钠 (80.526 mL, 1 mol/L, 2.5 eq)，保持干冰乙酸乙酯浴搅拌 30 分钟后，乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(1S)-1-甲酰基乙基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **I-3** (12.0 g, 13.4 mmol, 1.0 eq)溶解在无水四氢呋喃 (50 mL)中，加入到反应液中，体系恢复至室温，搅拌 30 分钟。TLC(石油醚:乙酸乙酯 =10:1)监测反应完全。100 mL 饱和碳酸氢钠溶液缓慢加入到反应体系中，乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，收集有机相用水 (100 mL×2) 洗，饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩得到黄色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2S,3E)-4-甲氧基丁-3-烯-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **I-4** (8 g, 纯度 90.0%，收率 65.0%)，粗品直接投下一步反应。

第四步：乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2S,3E)-4-甲氧基丁-3-烯-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **I-4** (8 g, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (100 mL)中，缓慢加入稀盐酸(5 mol/L, 50 mL)，反应混合物室温搅拌 30 分钟。TLC(石油醚:乙酸乙酯 =10:1)监测反应。反应完全后，80 mL 水加入到反应中，反应液用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，饱和盐水 (20 mL×3) 洗涤，无水硫酸干燥，收集有机相浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 50:1 to 30:1 to 4:1) 浓缩得白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-1-甲酰基丙-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **I-5** (6.3 g, 纯度 90%，收率 48.63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (dd, J = 3.3, 1.3 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 2.46 (dd, J = 15.6, 2.8 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.03 (s,

3H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 3H), 1.66 – 1.40 (m, 9H), 1.17 (dddd, J = 16.5, 14.2, 10.9, 7.1 Hz, 6H), 1.03 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 6H), 0.73 (d, J = 5.3 Hz, 3H).

第五步：将反应物乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-1-甲酰基丙-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **I-5** (10.00 g, 25.87 mmol, 1.0 eq) 溶解在无水四氢呋喃 (150 mL) 中, 加入(三苯基-λ5-甲磷亚基)乙酸甲酯 (51.89 g, 155.21 mmol, 6.0 eq), 反应体系在 90°C 搅拌 18 h。核磁监测反应原料消耗完。100 mL 水加入到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 收集有机相用水 (100 mL×2) 洗, 饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 收集有机相浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 60: 1 to 30: 1) 纯化, 得到白色固体(2E,5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己-2-烯酸甲酯 **I-6** (9.0 g, 纯度 90%, 收率 71.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (ddd, J = 15.4, 8.7, 6.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 11.6 Hz, 0H), 5.82 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.60 (tdd, J = 10.9, 6.6, 4.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 2.35 – 2.24 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 3H), 1.68 – 1.40 (m, 8H), 1.31 – 1.07 (m, 5H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.72 – 0.68 (m, 3H).

第六步：将反应物 (2E,5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己-2-烯酸甲酯 **I-6** (10 g, 22.59 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 和甲醇 (50 mL) 混合溶剂中, 加入氯化镍 (2.93 g, 22.59 mmol, 1.0 eq), 缓慢加入硼氢化钠 (1.28 g, 33.89 mmol), 反应体系在室温搅拌 1 h。核磁监测, 反应原料消耗完。100 mL 水加入到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 收集有机相用水 (100 mL×2) 洗, 饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 收集有机相浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 60: 1 to 30: 1) 纯化, 得到白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **I-7** (9 g, 纯度 90%, 收率 80.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.66 – 4.54 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.29 (ddd, J = 15.9, 11.9, 6.6 Hz, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.82 (ddd, J = 13.0, 10.8, 8.3 Hz, 3H), 1.62 – 1.38 (m, 11H), 1.19 (dddd, J = 32.6, 25.0, 13.7, 6.9 Hz, 9H), 1.01 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (tdd, J = 10.2, 4.8, 2.0 Hz, 4H), 0.67 (s, 3H).

第七步：室温下在 250 mL 圆底烧瓶中, 将(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **I-7** (2.5 g, 5.62 mmol) 溶解于三氯甲烷 (80 mL), 在室温下加入 N-甲基吗啉 (1.71 g, 16.87 mmol) 和二氧化硒 (1.56 g, 14.06 mmol), 随后在 70°C 下搅拌 18 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 监测反应。反应结束后, 用水 (100 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (80 mL×3) 萃取, 有机相饱和盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1), 得到白色固体 (5R)-5-

[(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-6-羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **I-8** (1.4 g, 纯度: 90%, 产率: 48.65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.75 – 5.65 (m, 1H), 4.80 – 4.65 (m, 1H), 4.25 (d, J =2.6, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.92 – 1.36 (m, 17H), 1.22 (s, 3H), 1.19 – 1.06 (m, 5H), 0.93 (d, J =6.6, 3H), 0.68 (s, 3H).

第八步: 将反应物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-6-羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **I-8** (5 g, 11.5 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇 (150 mL)中, 加入碳酸钾 (6.37 g, 46 mmol, 4.0 eq), 反应体系在室温搅拌 30 min. TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应。原料消耗完毕, 停止反应。将水 (100 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(3×50 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **I-9**, 粗品直接用于下一步反应。

第九步: 将反应物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **I-9** (5 g, 1 eq)溶于丙酮 (150 mL)中, 加入对甲苯磺酸 (1.59 g, 8.4 mmol, 0.7 eq)和 4A 分子筛, 反应体系室温搅拌 1 h. TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应。原料消耗完毕, 用饱和亚硫酸钠淬灭停止反应。将 100 mL 水加入到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 收集有机相, 使用无水硫酸钠干燥, 有机相真空旋干得到粗品。粗品溶于乙酸乙酯中通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 95 : 5) 得到白色固体(5R)-5-[(3aR,3R,5aS,9aS,9bS)-7-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]-3a,6,6-三甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,9,9a,9b-十氢-1H-环戊并[1,2-a]萘-3-基]己酸甲酯 **I-10** (3.8 g, 纯度 90%, 收率 62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 1.87 – 1.56 (m, 10H), 1.53 (s, 3H), 1.45 – 1.37 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.28 – 1.21 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 – 0.97 (m, 6H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H).

第 10 步: 将化合物(5R)-5-[(3aR,3R,5aS,9aS,9bS)-7-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]-3a,6,6-三甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,9,9a,9b-十氢-1H-环戊并[1,2-a]萘-3-基]己酸甲酯 **I-10** (3.8 g, 8.2 mmol, 1.0 eq)溶解在丙酮 (50 mL)中, 加入 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (0.54 g, 3.3 mmol, 0.8 eq), 叔丁基过氧化氢 (12 mL, 66 mmol, 8.0 eq)和无水醋酸钴(II) (0.29 g, 1.6 mmol, 0.2 eq), 所得混合液在反应液在 N₂, 25°C中搅拌 18 小时. TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应。原料基本消耗完毕, 用饱和亚硫酸钠淬灭, 将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。合并有机层并且用饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=87: 13), 得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **I-11** (2.5 g, 纯度 95%.收率 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 (s, 1H), 4.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.58 (dddd, J

= 16.6, 11.8, 6.3, 2.3 Hz, 5H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (ddd, J = 16.5, 9.3, 3.9 Hz, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 4H), 1.12 – 0.97 (m, 4H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.66 – 0.59 (m, 3H).

第 11 步： 将化合物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-6-羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **I-11** (2.4 g, 5.1 mmol, 1.0 eq) 溶解在甲醇 (100 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 中, 然后加入钯碳 (1.2 g, 11 mmol, 2.2 eq) 并将反应体系置换成氢气氛围, 将反应体系置于室温搅拌 1 h. TLC (石油醚 : 乙酸乙酯 = 5:1) 监测反应, 原料消耗完毕。过滤反应体系, 收集有机相并浓缩, 得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 90:10) 得到白色固体(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **I-12** (1.7 g, 纯度 95%, 收率 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.00 – 3.87 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.36 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 4H), 1.85 (dddd, J = 28.9, 13.2, 6.5, 3.1 Hz, 3H), 1.62 (dddd, J = 20.4, 14.3, 6.7, 3.3 Hz, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.43 – 1.26 (m, 5H), 1.23 (s, 6H), 0.98 (ddt, J = 14.4, 11.7, 7.4 Hz, 5H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H).

第 12 步 将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **I-12** (1.7 g, 3.6 mmol) 溶解在二乙胺基三氟化硫 (10 mL) 中, 所得混合液在反应液在 80 °C 中搅拌 1h. TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应完全。反应液降至室温, 加入二氯甲烷 (50 mL) 稀释反应体系, 小心的滴加冰水淬灭反应, 分层收集有机相, 水层用二氯甲烷 (3×30 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 过滤和浓缩得到粗品。粗品加入硅胶过柱 (石油醚:乙酸乙酯=93:7), 得到无色透明固体(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **I-13** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **II-1** 的混合物 (1.4 g, **I-13** 纯度 95%, 以 **I-13** 计算的收率:74%)。

化合物 **I-3**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.02 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.33 – 2.23 (m, 2H), 2.18 – 1.58 (m, 6H), 1.51 (s, 2H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 1.30 (s, 2H), 1.13 (dd, J = 17.2, 7.0 Hz, 1H), 1.07 (s, 1H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.68 (s, 3H).

第 13 步 将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **I-13** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **II-1** 的混合物 (1.3 g, 2.6 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (50 mL) 中, 加入四氢铝锂 (0.3 g, 7.8 mmol, 3eq), 所得混合液在反应液在 25 °C 中搅拌 1 h. TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应完全。用十水合硫酸钠淬灭, 过滤和浓缩得到白色固体 (5R)-5-

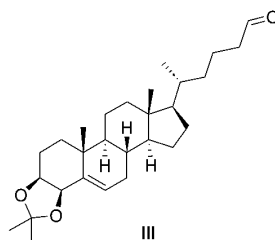
[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己-1-醇 **I-14** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **II-2** 粗品 (0.9 g, 纯度 96%, 以 **I-14** 计算收率:92%), 直接投下一步。

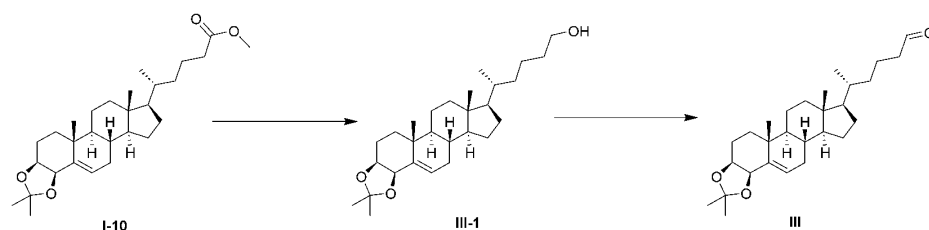
第十四步: 将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己-1-醇 **I-14** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **II-2** 混合物 (1.3 g, 1.0 eq) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入戴斯马丁试剂 (2.3 g, 5.5 mmol, 2 eq), 所得混合液在反应液在 N₂, 25°C 中搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应完全。将饱和碳酸氢钠 (10 mL) 加入到反应体系中, 有机相用饱和亚硫酸钠 (3×30 mL) 萃取, 收集浓缩有机相。硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=92:8), 得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (0.95 g, 纯度 90%。以化合物 **I** 来计算收率 66%)。

化合物 **I**: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.70 (t, J = 1.7Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 2H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.64(ddd, J = 10.7, 10.3, 4.7Hz, 1H), 1.57 – 1.52 (m, 1H), 1.44 (s, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.18 (d, J = 9.1Hz, 1H), 1.08 – 1.02 (m, 1H), 1.00 (s, 1H), 0.87 (d, J = 6.5Hz, 2H), 0.83 – 0.77 (m, 1H), 0.60 (d, J = 12.0Hz, 2H)。

实施例 III

中间体 **III** (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 (**III**) 的制备



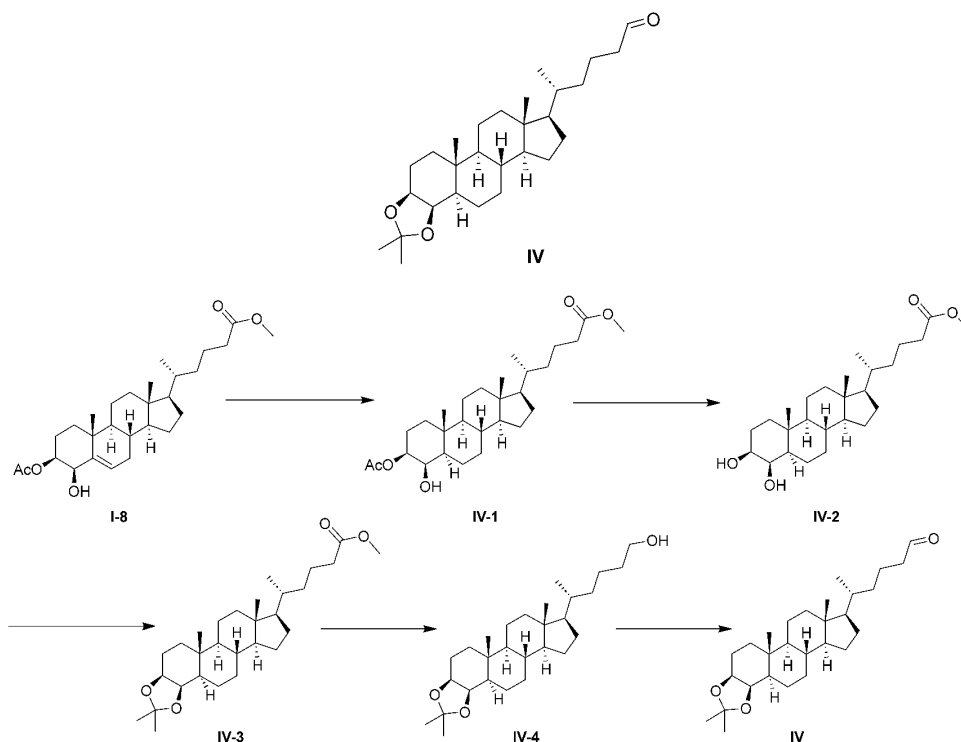


第一步：将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **I-10** (1 g, 2.18 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (50 mL) 中，氮气置换后加入四氢铝锂 (0.12 g, 3.270 mmol, 1.5 eq)，25°C 中搅拌 1 h。TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕。用十水合硫酸钠淬灭，过滤，滤液浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=80:20) 得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己-1-醇 **III-1** (1000 mg, 2.09 mmol, 纯度:90%, 收率:96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.64 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.84 (tt, J = 18.5, 7.8 Hz, 2H), 1.67 (m, 8H), 1.41 (td, J = 12.7, 6.2 Hz, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.17 (s, 4H), 1.08 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.69 (d, J = 4.6 Hz, 3H)。

第二步：将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己-1-醇 **III-1** (1 g, 1.0 eq) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中，加入戴斯马丁氧化剂 (1.18 g, 2.79 mmol, 1.2 eq)，25°C 中搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗。用饱和亚硫酸钠淬灭，将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取。合并有机相并且用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=90:10) 得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **III** (750 mg, 1.58 mmol, 纯度:90%, 收率:68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 5.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 13.6, 6.3 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.66 (m, 10H), 1.53 (s, 4H), 1.42 (dd, J = 12.5, 4.2 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (m, 4H), 0.92 (dd, J = 18.2, 5.8 Hz, 4H), 0.71 (d, J = 12.1 Hz, 3H)。

实施例 IV

中间体 **IV** (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 (**IV**) 的制备



第一步：将化合物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-6-羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **I-8** (150 mg, 0.326 mmol, 1.0 eq)溶解在乙酸乙酯 (5 mL)中，加入二氧化铂 (36.97 mg, 0.163 mmol, 0.5 eq)，所得混合液在反应液在 H_2 ，25°C中搅拌 3 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 监测反应进度，原料消耗完毕。过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯: 80: 20)，得到白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-6-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **IV-1** (100 mg, 59.74%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 16.4, 8.7 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 1.79 (dddd, J = 37.0, 16.1, 10.1, 3.7 Hz, 8H), 1.29 (m, 8H), 0.99 (m, 14H), 0.62 (d, J = 14.3 Hz, 4H)。

第二步：称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **IV-1** (300 mg, 0.65 mol, 1.0 eq.)溶于无水甲醇 (5 mL)中，加入碳酸钾(897 mg, 6.5 mmol)，接着升至 25°C搅拌 16 小时，TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 监测，反应结束后。将反应液过滤后浓缩，所得粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=0~50%)纯化得(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6,7-二羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **IV-2** (210 mg, 0.5 mmol, 76.9%) 白色固体。 1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 3.71 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.53 (dt, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.60 (m, 8H), 1.42 – 1.28 (m, 5H), 1.28 – 1.15 (m, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.62 (s, 3H), 0.57 (td, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H)。

第三步：称取(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6,7-二羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **IV-2** (250 mg, 0.59 mmol)溶于丙酮(20 mL)中，加入 4A 分子筛(250 mg)，对甲苯磺酸(203 mg, 1.18 mmol)后室温搅拌，TLC (石油醚：乙酸乙酯=2:1)监测。反应结束后，过滤除去不溶物，滤液浓缩后经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=0~30%) 纯化后得(5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-2, 2, 5a, 7a-四甲基-4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a, 12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7, 8-d][1, 3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **IV-3** (220 mg, 0.48 mmol, 81.3%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.97 (dt, J = 8.8, 5.7 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.25 (ddd, J = 10.5, 8.5, 6.7 Hz, 2H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.76 (td, J = 11.5, 6.6 Hz, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 3H), 1.58 – 1.52 (m, 1H), 1.49 (s, 4H), 1.47 – 1.32 (m, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (ddd, J = 14.1, 8.9, 5.6 Hz, 3H), 1.08 (td, J = 10.7, 9.2, 3.7 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 – 0.93 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 – 0.80 (m, 2H), 0.64 (s, 3H), 0.61 – 0.54 (m, 1H).

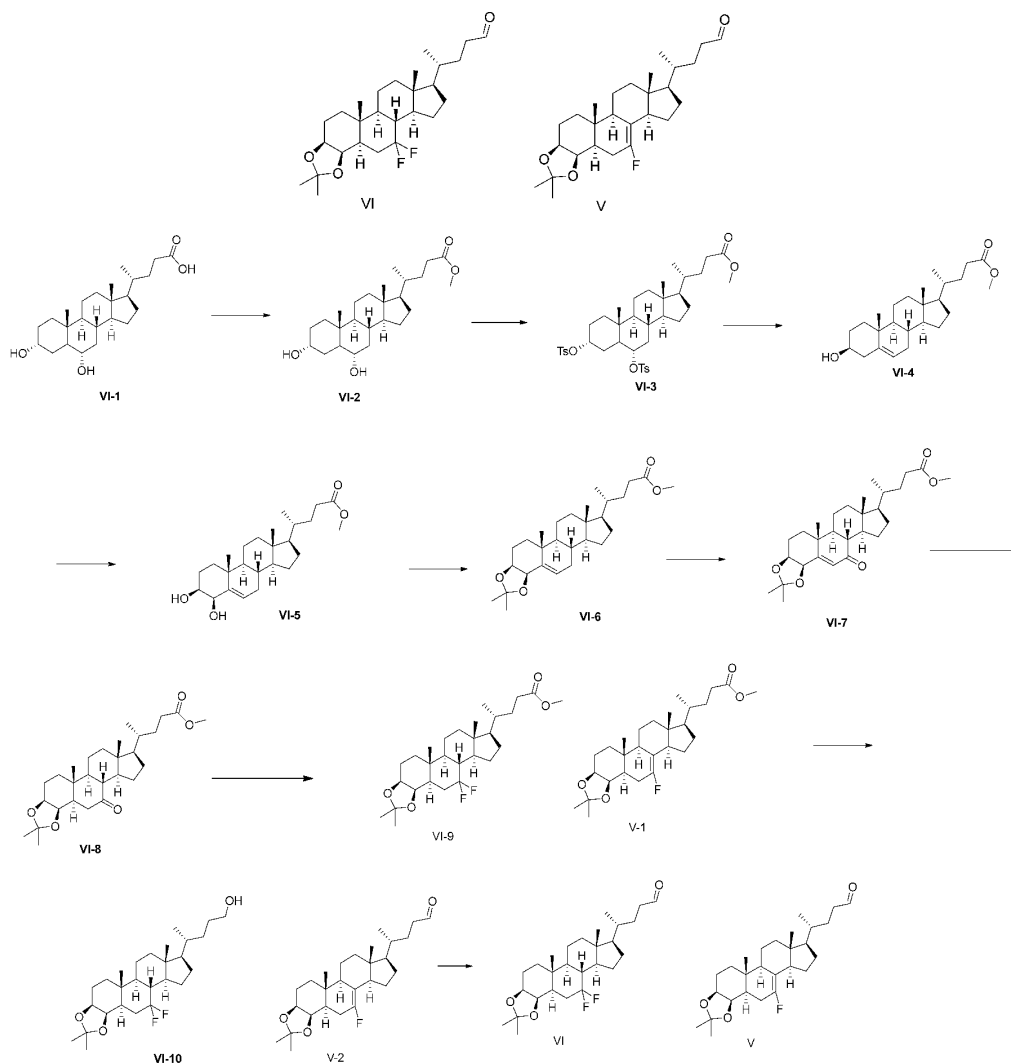
第四步：称取(5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-2, 2, 5a, 7a-四甲基-4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a, 12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7, 8-d][1, 3]二氧杂环戊烷-8-基]己酸甲酯 **IV-3** (180 mg, 0.39 mmol)溶于乙醚(20 mL)中，干冰-丙酮降温至-78°C，随后滴加二异丁基氢化铝(1M, 1.17 mL)，滴加完后，升至室温搅拌。TLC (石油醚：乙酸乙酯=3:1)监测。反应结束后，加入饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，有机相分离，干燥，浓缩后经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=0~30%)纯化后得(5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-2, 2, 5a, 7a-四甲基-4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a, 12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7, 8-d][1, 3]二氧杂环戊烷-8-基]己-1-醇 **IV-4** (120 mg, 0.28 mmol, 71.8%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 1.65 (t, J = 13.8 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 9.8 Hz, 4H), 1.49 (s, 4H), 1.48 – 1.34 (m, 7H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (d, J = 11.2 Hz, 6H), 1.13 – 1.05 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 0.84 (s, 1H), 0.64 (s, 3H), 0.63 – 0.54 (m, 1H).

第五步：称取(5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-2, 2, 5a, 7a-四甲基-4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a, 12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7, 8-d][1, 3]二氧杂环戊烷-8-基]己-1-醇 **IV-4** (100 mg, 0.23 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，室温下加入戴斯马丁氧化剂 (195 mg, 0.46 mmol)，随后继续在室温下搅拌，TLC (石油醚：乙酸乙酯=3:1)监测。反应结束后，加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯萃取，有机相分离，干燥，浓缩后经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=0~30%)纯化后得(5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-2, 2, 5a, 7a-四甲基-4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a, 12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7, 8-d][1, 3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **IV** (53 mg, 0.12 mmol, 52.2%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 9.74 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.97 (dt, J = 8.9, 5.7 Hz, 2H), 2.37 (tdd, J = 8.1, 6.8, 1.9 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.76 (td, J = 10.3, 5.3 Hz, 3H), 1.71 – 1.62 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 – 1.36 (m, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (dq, J = 12.6, 4.6, 3.8 Hz, 5H), 1.08 (dd, J = 11.8, 7.5 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.89 – 0.83 (m, 2H), 0.64 (s, 3H), 0.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

实施例 VI 和 V

中间体 VI (4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊醛和

中间体 V (4R)-4-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊醛的制备



第一步 将 6 α -羟基-3 α -羟基-5 β -胆烷-24-酸 VI-1 (15 g, 38.2 mmol, 1.0 eq) 溶解于 MeOH (甲醇) (200 mL) 中, 缓慢向反应体系中加入硫酸 (5 mL, 93.8 mmol, 2.5 eq), 将反应体系置于 75 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。TLC (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 监测反应完全后, 降温至室温, 将反应液缓慢加入到饱和碳酸氢钠 (~200 mL) 中, 反应体系用饱和碳酸氢钠溶液 (~100 mL) 和水 (~100 mL) 各洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩干燥, 得粗品 6 α -羟基-3 α -羟基胆烷-24-酸甲酯 VI-2 (15 g, 收率 86.90%),

直接投下一步反应。

第二步 6 α -羟基-3 α -羟基-5 β -胆烷-24-酸甲酯 **VI-2** (15.0 g, 36.9 mmol, 1.0 eq)溶于吡啶(50 mL)中, 室温下加入对甲苯磺酰氯(42.2 g, 221.3 mmol, 6 eq), 室温搅拌过夜, TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1)检测反应完全后。将反应液倒入加有碎冰的 5 % 盐酸溶液 (100 mL) 中, 待固体析出后, 抽滤, 水洗, 干燥后得到粗品 4-甲基苯磺酸-(1R,3aS,3bS,5aR,5S,7R,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-5-甲氧基-5-氧亚基戊-2-基]-9a,11a-二甲基-7-[[[(4-甲基苯基)二氧亚基- λ 6-硫基]氧基]十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-5-基酯 **VI-3** (20 g, 收率 70.20%)。

第三步 4-甲基苯磺酸-(1R,3aS,3bS,5aR,5S,7R,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-5-甲氧基-5-氧亚基戊-2-基]-9a,11a-二甲基-7-[[[(4-甲基苯基)二氧亚基- λ 6-硫基]氧基]十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-5-基酯 **VI-3** (10 g, 69.9 mmol, 1.0 eq)溶解在水(20 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(200 mL)中, 体系升温至 110 °C, 回流 4 小时。TLC(石油醚: 乙酸乙酯 =5:1)监测反应。反应完全后, 冷却至室温, 有白色固体析出。将反应液倒入加有碎冰的 5 % 盐酸溶液 (500 mL) 中, 用水 (50 mL x 2) 洗, 干燥后得到中间体, 该中间体随后溶解在 4% KOH 甲醇溶液中(250 mL), 反应混合物室温搅拌 3 小时。TLC(石油醚: 乙酸乙酯 =5:1)监测反应。反应完全后, 5%盐酸调 pH 至中性, 反应液用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 饱和盐水 (100 mL x 3) 洗涤, 无水硫酸干燥, 收集有机相浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 30:1 to 10: 1 to 5: 1) 得到白色固体 3 β -羟基胆烷-5(6)-烯-24-酸甲酯 **VI-4**(30 g, 收率 75.6%)。

化合物 **VI-4**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.37 – 5.33 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.34 (dt, J = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 2H), 2.24 – 2.18 (m, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 3H), 1.82 (tdd, J = 10.1, 8.1, 4.9 Hz, 5H), 1.53 – 1.40 (m, 7H), 1.36 – 1.25 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (t, J = 5.1 Hz, 5H), 0.68 (s, 4H)。

第四步 将反应物 3 β -羟基胆烷-5(6)-烯-24-酸甲酯 **VI-4** (15 g, 38.5 mmol, 1.0 eq) 溶解在氯仿 (90 mL)中, 加入二氧化硒 (10.5 g, 89.7 mmol, 2.5 eq), NMM (12.7 mL, 115.8 mmol, 3.0 eq)反应体系在 75°C 搅拌 18 h。通过 TLC 板 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1,) 检测反应进度, 当原料大部分消耗完毕, 产物点浓于原料点, 停止反应。100 mL 水加入到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相用水 (50 mL x 2) 洗, 饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 收集有机相浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1 to 6: 1 to 3: 1) 纯化, 得到白色固体 4 β -羟基-3 β -羟基胆烷-5(6)-烯-24-酸甲酯 **VI-5** (10 g, 纯度 70%, 收率 50.3%)。

化合物 **VI-5**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.71 – 5.63 (m, 1H), 4.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.00 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 3H), 1.65 – 1.51 (m, 4H), 1.46 – 1.39 (m, 3H), 1.36 – 1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.15 – 1.05 (m, 4H), 1.03 – 0.96 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.68 (s, 3H)。

参考实施例 I & II, 将 **I-9** 换做 **VI-5** 可得到(4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊醛 **VI** 和 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二

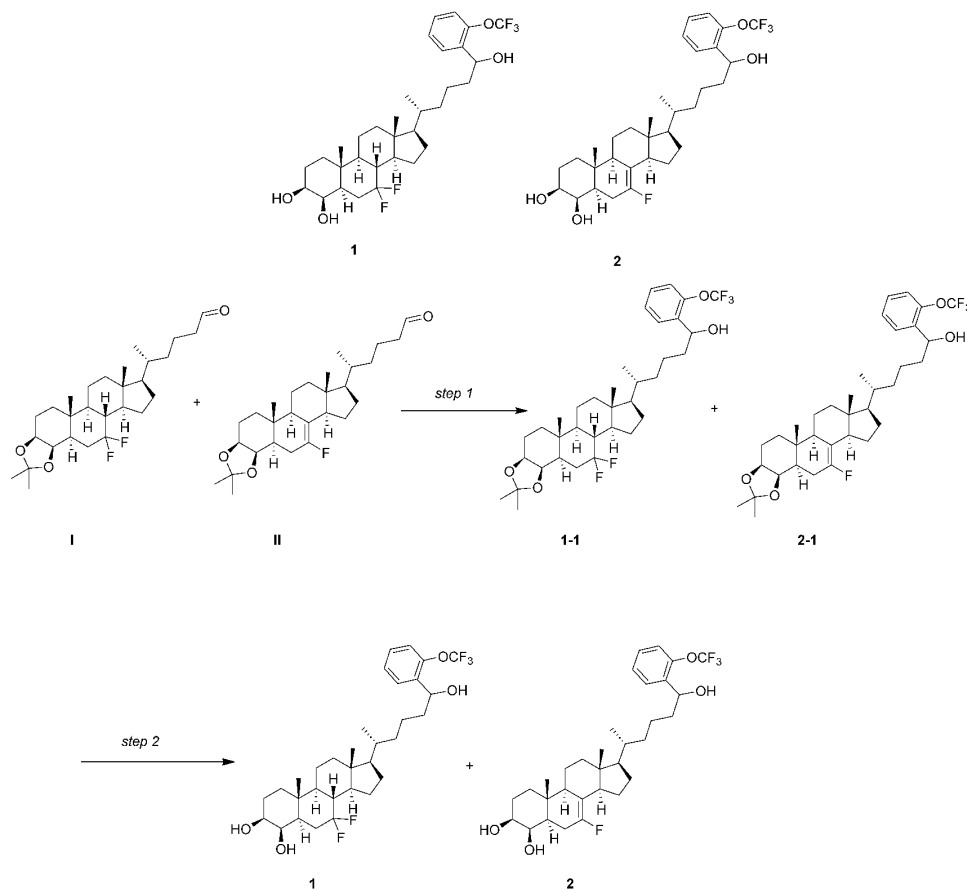
氧杂环戊烷-8-基]戊醛 **V** (2.5 g, 纯度 90%, 以化合物 **VI** 来计算收率 56%)。

化合物 **VI**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.01 (dt, $J = 8.4, 6.2$ Hz, 2H), 2.50 – 2.30 (m, 2H), 2.18 – 2.02 (m, 1H), 1.96 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 3.0$ Hz, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 4H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 – 1.41 (m, 2H), 1.39 – 1.25 (m, 7H), 1.18 – 1.05 (m, 5H), 0.99 (dd, $J = 11.9, 3.8$ Hz, 1H), 0.95 – 0.89 (m, 4H), 0.67 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H).

实施例 1 & 2

化合物 **1** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **2** (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步将 1-溴-2-[(三氟甲基)氧基]苯 (126 mg, 0.5 mmol, 3.5 *eq*) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 体系冷却至 -78°C , 滴加正丁基锂 (1.8 mL, 0.45 mmol, 3.0 *eq*), 反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷

-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中, 反应体系在-78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全后。将 10 mL 水加入水加到反应体系中, 乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 90: 10), 得到白色固体(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-1-醇 **1-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-1-醇 **2-1** 的混合物(70 mg, 纯度 95%, 以化合物 **1-1** 计算的收率 70%)。

化合物 **1-1**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.24 (dt, $J = 6.2, 4.0$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J = 4.7, 2.9$ Hz, 1H), 5.03 – 4.96 (m, 1H), 3.94 (dt, $J = 8.3, 6.2$ Hz, 2H), 2.09 – 1.85 (m, 3H), 1.78 – 1.51 (m, 12H), 1.44 (s, 3H), 1.38 – 1.26 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 1.20 – 1.10 (m, 2H), 1.05 (dd, $J = 10.9, 6.5$ Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.97 – 0.86 (m, 2H), 0.83 (dd, $J = 6.4, 3.9$ Hz, 3H), 0.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H).

第二步: 将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-1-醇 **1-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-1-醇 **2-1**的混合物(70 mg, 0.11mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1,) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=70 : 30) 纯化得到白色固体, 手性拆分SFC分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150 mm, 3 μm ; 流动相: A/B: CO_2/MeOH (0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温: 37度) 得到(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇**1** (33.65 mg, 纯度99 %, 收率51 %, 保留时间 $t_R = 0.793$ min) 和(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **2** (3.29 mg, 纯度96 %, 收率5 %, 保留时间 $t_R = 1.109$ min)。

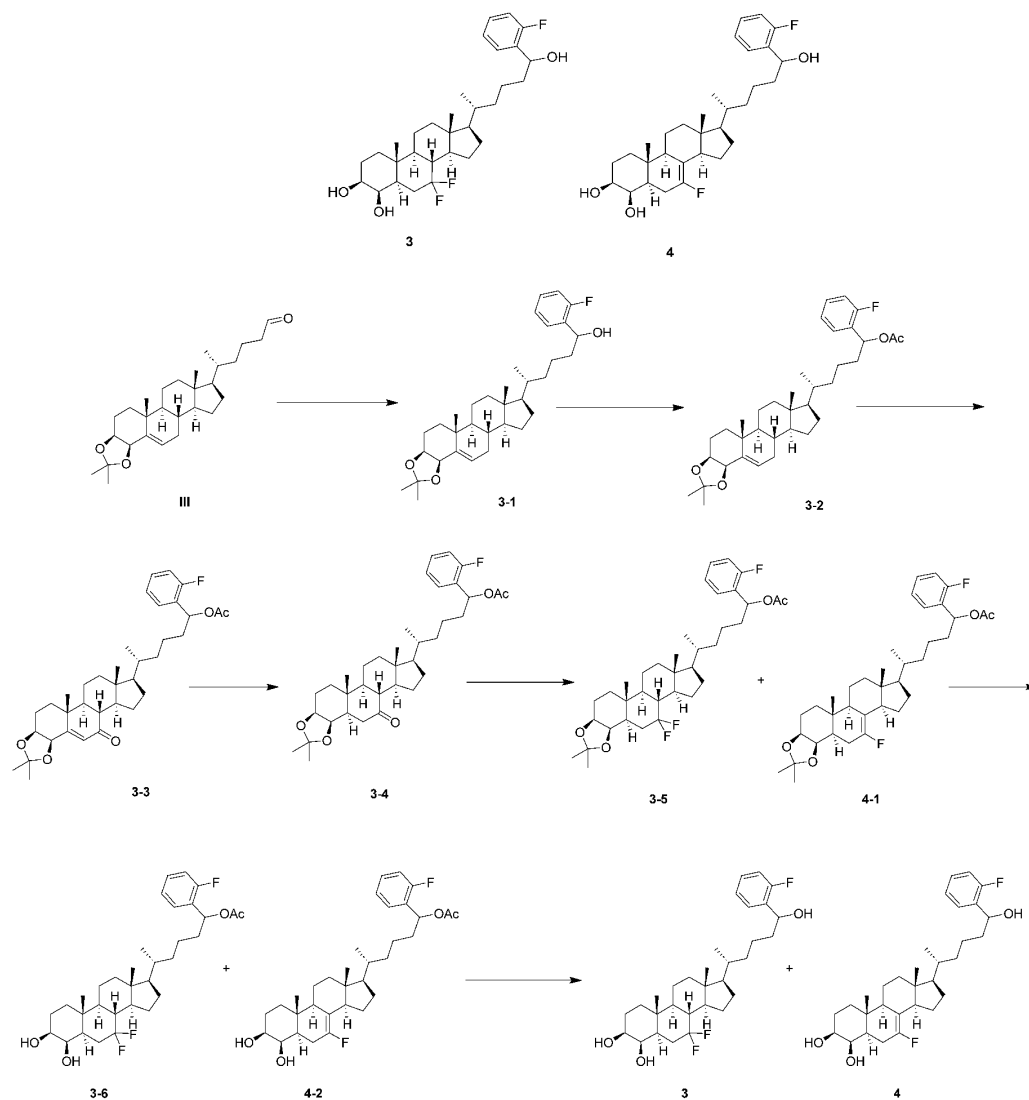
化合物 **1**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 5.02 – 4.96 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 2.22 – 2.04 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.83 – 1.56 (m, 13H), 1.43 – 1.15 (m, 10H), 0.99 (s, 3H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.83 (dd, $J = 6.5, 3.9$ Hz, 3H), 0.59 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -56.80, -56.81, -88.64, -89.27, -110.64, -111.27.

化合物 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 11.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.83 – 1.50 (m, 16H), 1.41 – 1.17 (m, 11H), 1.06 – 0.99 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.84 (dd, $J = 6.4, 4.1$ Hz, 3H), 0.56 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -56.79, -56.81, -109.80. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 551.80$.

实施例 3 & 4

化合物 3 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 4 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步：将化合物 1-溴-2-氟苯(195.96 mg, 1.12 mmol, 1.2 eq)溶解在四氢呋喃 (30 mL)中，氮气保护干冰浴降温到-78°C，加入正丁基锂 2.5M 正己烷溶液 (89.67 mg, 1.400 mmol, 1.5 eq)，保温搅拌 30 分钟，随后加入 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己-1-醇 **3-1** (400 mg, 0.933 mmol, 1.0 eq)，自然升至室温。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，反应结束后，用饱和氯化铵淬灭，水层用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并有机层并且用饱和食盐水(15 mL)洗涤。乙酸乙酯层用 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=90:10)，得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己-1-醇 **3-1** (400 mg, 纯度:80%, 收率:65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.00 (dd, J = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 44.2, 10.2 Hz, 3H), 1.65 (dd, J = 30.7, 25.0 Hz, 9H), 1.41 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (m, 6H), 0.90 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 3H), 0.68 (m, 3H)。

第二步：将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己-1-醇 **3-1** (400 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq)溶解在二氯甲烷 (20 mL)中，加入乙酸酐 (0.215 mL, 2.29 mmol, 3.0 eq)，三乙胺 (0.530 mL, 3.81 mmol, 5.0 eq)和4-二甲氨基吡啶 (93.09 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq)，所得混合液在反应液在25°C中搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗，用甲醇淬灭，将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合并有机相并且用饱和食盐水(50 mL)洗涤，Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=95:5) 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **3-2** (400 mg, 纯度:90%, 收率: 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 13.6, 6.3 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.61 (m, 8H), 1.43 (s, 4H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.16 (s, 5H), 1.02 (m, 9H), 0.86 (m, 7H), 0.67 (m, 4H)。

第三步：将化合物 乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **3-2** (120 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq)溶解在丙酮 (5 mL)中，加入N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (6.92 mg, 0.042 mmol, 0.2 eq)，叔丁基过氧化氢 (0.170 mL, 0.848 mmol, 4.0 eq)和醋酸钴(II)无水 (1.88 mg, 0.011 mmol, 0.05 eq)，所得混合液在反应液在25°C中搅拌18 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应。用饱和亚硫酸钠淬灭，将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(15 mL)洗涤，Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩得到粗品

。粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=80:20), 乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **3-3** (60 mg, 纯度: 90%, 收率: 44%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.82 (dd, $J = 20.1, 10.2$ Hz, 4H), 1.57 (t, $J = 12.4$ Hz, 13H), 1.34 (m, 17H), 1.07 (m, 5H), 0.87 (dd, $J = 11.7, 6.8$ Hz, 4H), 0.80 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 0.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H)

第四步: 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **3-3** (60 mg, 0.10 mmol)溶解在甲醇 (5 mL)中, 加入钨碳 (11 mg, 0.103 mmol), 氢气置换3次后, 所得混合液在反应液在氢气, 25°C中搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 监测反应进度, 原料消耗。过滤, 浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=80:20), 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **3-4** (40 mg, 纯度: 90%, 收率: 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.01 (dd, $J = 10.9, 6.4$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.19 (dd, $J = 12.7, 2.7$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.74 (m, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (dd, $J = 11.7, 7.8$ Hz, 4H), 1.28 (d, $J = 17.1$ Hz, 10H), 0.95 (ddd, $J = 10.8, 9.5, 6.5$ Hz, 10H), 0.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H).

第五步: 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **3-4** (250 mg, 0.43 mmol)溶解在二乙胺基三氟化硫 (5 mL)中, 所得混合液在反应液在 80°C中搅拌 1h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕。反应液降至室温, 加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释反应体系, 小心的滴加冰水淬灭反应, 分层收集有机相, 水层用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (15 mL)洗涤, 过滤和浓缩得到粗品。粗品加入硅胶用石油醚:乙酸乙酯=93:7 过柱, 得到无色透明固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **3-5** 和乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **4-1** 混合物(210 mg, 纯度:90%, 以 **3-5** 计算收率: 72.85%)。

化合物 **3-5** ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.05 – 5.98 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 2.08 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.98 – 1.68 (m, 9H), 1.63 – 1.57 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 – 0.90 (m, 4H), 0.87 (dd, $J = 6.3, 4.7$ Hz, 4H), 0.64 (dd, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 3H).

第六步：将反应物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **3-5** 和乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **4-1** 混合物 (210 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌1 h。TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×25 mL) 萃取。合并EA层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=70 : 30) 纯化, 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **3-6** 和 乙酸-(5R)-5-[(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4- 氟 -6,7- 二 羟 基 -9a,11a- 二 甲 基 -2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **4-2** 的混合物 (200 mg, 纯度95 %, 以**3-6**计算收率96.9 %)。

3-6: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07–6.98 (m, 1H), 6.01 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 0H), 3.74 (s, 1H), 3.64–3.55 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.88–1.67 (m, 9H), 1.49–1.29 (m, 8H), 1.09 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03–0.94 (m, 2H), 0.89–0.84 (m, 3H), 0.63 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 3H).

第七步：将化合物乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **3-6** 和 乙酸-(5R)-5-[(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **4-2** 的混合物(50 mg, 0.09 mmol, 1 eq)溶解在四氢呋喃 (2 mL)和甲醇 (2 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸钾 (122 mg, 0.89 mmol, 10 eq) 中, 所得混合液 25℃中搅拌 1 h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应。反应液加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 饱和盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=71: 29) 得到白色混合物, 然后通过手性拆分得到白色固体 (仪器: Waters Acquity; UPCC 柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150mm, 3.5 μm ; 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =50/50; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温度: 37 度) 得到白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **3** (25.6 mg, 纯度: 95.02%, 收率 52.56%, 保留时间 $t_R = 1.205$ min))和 7(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **4** (3.74 mg, 纯度: 82.29%, 收率 6.89%, 保留时间 $t_R = 1.666$ min)。

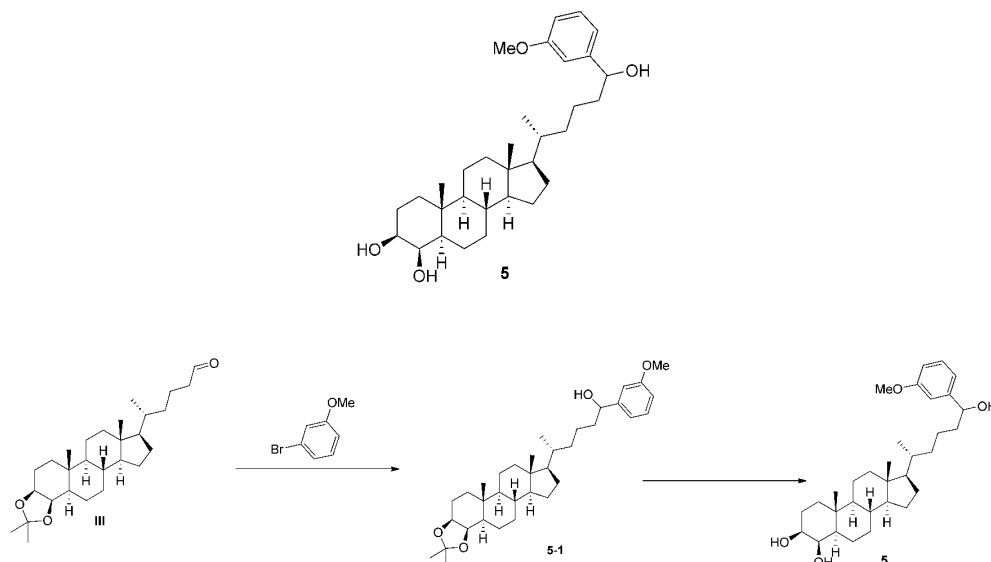
化合物 **3**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.07 (dd, $J = 11.2, 9.0$ Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.79 (m, 6H), 1.67 (m, 4H), 1.37 (m, 10H), 1.10 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 0.89 (dd,

$J = 6.5, 4.1 \text{ Hz}$, 3H), 0.65 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161.90, 127.19, 124.26, 115.44, 115.19, 112.45, 73.44, 71.86, 68.51, 55.22, 50.95, 48.56, 44.03, 43.15, 39.34, 39.17, 38.55, 38.42, 36.22, 35.63, 35.52, 34.93, 28.46, 25.58, 25.39, 22.36, 22.22, 20.57, 18.66, 15.87, 15.53, 13.78, 11.84, -0.01. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.26, -110.63, -111.25, -119.75, -119.78.

化合物 4: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.59 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.06 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, 4H), 1.78 (dd, $J = 27.9, 5.7 \text{ Hz}$, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 7H), 1.09 (d, $J = 17.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (dd, $J = 6.3, 3.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.62 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -109.79, -119.75, -119.78.

实施例 5

化合物 5 24-[羟基(3-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇的制备



第一步 称取间溴苯甲醚 (109 mg, 0.6 mol, 5.0 eq.)溶于超干四氢呋喃(5 mL)中, 干冰-丙酮降温至-78 $^{\circ}\text{C}$, 滴加丁基锂(1.6 M, 0.45 mL), 继续在该温度下搅拌半小时, 接着在另一反应瓶中加入(5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-2, 2, 5a, 7a-四甲基-4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a, 12b-十六氢-3aH-环戊并[1', 2':1, 2]菲并[7, 8-d][1, 3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **III** (50 mg, 0.12 mmol), 溶于超干的四氢呋喃 (5 mL), 随后在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加至上述溶液中, 滴完后渐渐升至室温, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测, 反应结束后, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 有机相分离, 干燥后浓缩所得粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=0~30%)纯化得 5R-1-(3-甲氧基苯基)-5-((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-2, 2, 5a, 7a-四甲基十六氢-4H-环戊[7, 8]菲[1, 2-d][1, 3]二氧杂环-8-基)己烷-1-醇 **5-1** (30 mg, 0.056 mmol, 48.0%)白色固体。

第二步 称取(5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-2, 2, 5a, 7a-四甲基-4, 5, 5a,

5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a, 12b-十六氢-3aH-环戊并[1', 2':1, 2]菲并[7, 8-d][1, 3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **5-1** (30 mg, 0.056 mmol)溶于无水甲醇(10 mL)中, 室温下加入 2M 盐酸 (3 mL),加完后继续在室温下搅拌, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测反应完全。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=0~50%)纯化后得 24-[羟基(3-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 **5** (15 mg, 0.030 mmol, 54.1%)白色固体。

化合物 **5**: ^1H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 6.91 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.63 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.55 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 4H), 1.64 (s, 4H), 1.36 (s, 2H), 1.35 – 1.30 (m, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.06 – 1.02 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.86 (dd, J = 6.5, 4.7 Hz, 3H), 0.62 (d, J = 2.7 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 159.69, 129.43, 118.22, 118.14, 112.91, 112.86, 111.31, 111.24, 74.82, 74.58, 72.26, 56.51, 56.13, 56.11, 55.22, 55.18, 48.77, 42.57, 39.85, 39.52, 39.48, 36.82, 35.67, 35.44, 35.36, 32.36, 28.24, 25.96, 25.83, 24.18, 22.46, 22.37, 20.55, 18.58, 18.56, 14.66, 12.05. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=498.37$.

使用参考实施例 5 的合成方法完成实施例 6,7,8, 20, 28 和 104 的合成

实施例	结构式	化合物名称
6		24-[羟基(4-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇
7		24-[(3-氟-2-甲氧基苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇
8		24-[(5-氟-2-甲氧基苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇

20		24-[(2-氟-6-甲氧基苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇
28		24-[(2-氟-4-甲氧基苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇
104		(1R,3aS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,4-二氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 6,7,8, 20, 28 和 104 的结构谱图解析

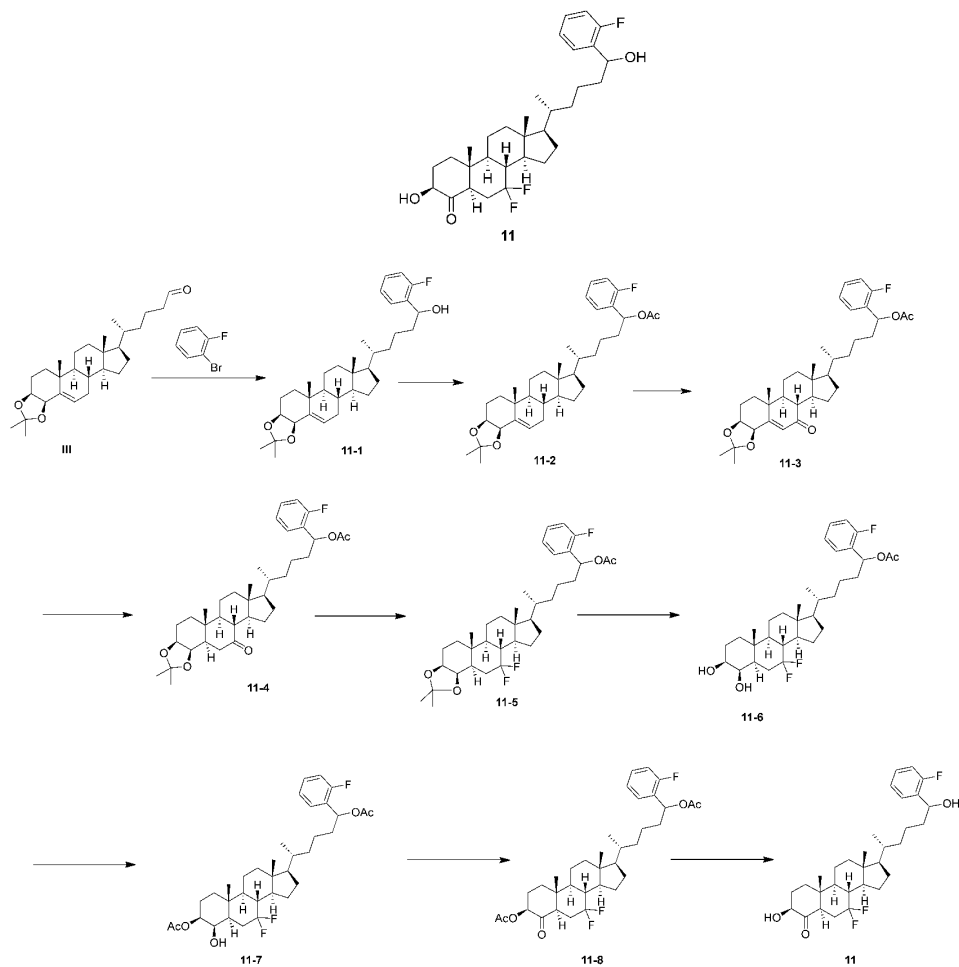
实施例	化合物结构谱图解析
6	¹ H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.26 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.59 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.53 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.69 (dd, J = 14.4, 6.5 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 1.41 – 1.34 (m, 3H), 1.31 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.21 – 1.15 (m, 1H), 1.08 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.07 – 1.00 (m, 4H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 0.84 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 0.60 (d, J = 3.0 Hz, 3H). ¹³ C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 127.13, 127.06, 113.75, 74.79, 74.25, 72.25, 56.50, 56.10, 55.25, 55.18, 48.77, 42.55, 39.84, 39.40, 36.82, 35.66, 35.43, 35.35, 32.35, 28.22, 25.94, 25.82, 24.17, 20.54, 18.56, 14.63, 12.04, 1.00. LC-MS: [M-H ₂ O-OH] ⁺ =463.3

7	¹ H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.09 (dt, J = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 4.88 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 3H), 3.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.75 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.67 (s, 2H), 1.41 – 1.34 (m, 4H), 1.33 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 3H), 1.17 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.08 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (q, J = 3.6 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 0.88 – 0.85 (m, 3H), 0.83 (s, 1H), 0.61 (d, J = 2.6 Hz, 3H). ¹³ C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 123.58, 123.50, 121.92, 115.79, 115.60, 72.26, 56.51, 55.18, 48.77, 42.56, 39.86, 36.82, 35.44, 35.35, 32.35, 28.23, 25.95, 25.82, 24.18, 20.54, 18.55, 14.64, 12.05. ¹⁹ F NMR (376 MHz, cdcl ₃) δ -130.53, -130.57.
8	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 1.4 Hz, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.53 (dd, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.69 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.52 (s, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 2H), 1.23 (s, 4H), 1.11 – 1.03 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 0.88 – 0.84 (m, 3H), 0.61 (t, J = 2.0 Hz, 3H). ¹³ C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 152.48, 113.87, 113.63, 72.26, 70.41, 70.00, 56.52, 56.17, 56.12, 55.79, 55.18, 48.77, 42.56, 39.86, 37.68, 37.46, 36.82, 35.71, 35.62, 35.57, 35.44, 35.35, 32.36, 28.23, 25.94, 25.82, 24.18, 22.37, 20.55, 18.55, 14.64, 12.05. ¹⁹ F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -123.52 (dt, J = 8.8, 4.4 Hz). LC-MS: [M-H ₂ O-OH] ⁺ =481.4
20	¹ H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.15 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 9.1, 4.8 Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 1.92 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.67 (s, 1H), 1.63 (s, 3H), δ 1.42 (s, 1H), 1.36 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.33 (s, 2H), 1.25 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 4H), 0.99 (s, 3H), 0.98 – 0.88 (m, 3H), 0.85 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 0.61 (d, J = 4.7 Hz, 3H). ¹³ C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 128.39, 119.59, 106.71, 72.25, 56.51, 56.15, 56.13, 55.84, 55.17, 48.76, 42.55, 39.85, 38.00, 37.81, 36.82, 35.71, 35.65, 35.49, 35.44, 35.35, 32.36, 30.95, 28.20, 25.94, 25.83, 24.18, 22.64, 22.52, 20.54, 18.52, 18.49, 14.64, 12.04.
28	¹ H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.31 (td, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 12.1, 2.4 Hz, 1H), 4.94 – 4.86 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.54 (dd, J = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 14.9 Hz, 6H), 1.65 (d, J = 19.1 Hz, 10H), 1.52 (s, 2H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 12.1 Hz, 5H), 1.17 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.05 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 4H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 0.87 (s, 1H), 0.87 – 0.84 (m, 3H), 0.62 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 0.55 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H). ¹³ C NMR (100 MHz, cdcl ₃) δ 140.04, 127.79, 126.83, 109.99, 77.31, 77.19, 76.99, 76.67, 74.82, 72.27, 56.51, 56.11, 55.18, 48.77, 42.56, 39.85, 36.82, 35.63, 35.44, 35.35, 32.36, 28.21, 25.96,

	25.83, 24.17, 20.54, 18.54, 14.65, 12.04, 1.01. ^{19}F NMR (376 MHz, cdcl_3) δ -117.81, -117.91. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{OH}]^+=481.5$
104	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.44 (dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz, 2H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 33.1$ Hz, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.75 (dd, $J = 16.0, 6.6$ Hz, 6H), 1.70 – 1.61 (m, 4H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.36 (dd, $J = 21.3, 9.9$ Hz, 6H), 1.27 (d, $J = 12.4$ Hz, 4H), 1.07 (dd, $J = 18.2, 10.2$ Hz, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (dd, $J = 13.1, 6.2$ Hz, 2H), 0.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -125.5, -122.3, -123.4.

实施例 11

化合物 11 (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮的制备。



第一步 将化合物 1-溴-2-氟苯 (195.96 mg, 1.12 mmol, 1.2 eq) 溶解在四氢呋喃 (30 mL) 中, 氮气保护下冰浴降温到 -78°C, 加入正丁基锂 2.5M 正己烷溶液 (89.67 mg, 1.400 mmol, 1.5 eq), 保温搅拌 30 分钟, 随后加入 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **III** (400 mg, 0.933 mmol, 1.0 eq), 自然升至室温。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 反应结束后, 用饱和氯化铵淬灭。水层用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。合并有机层并且用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=90:10), 得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己-1-醇 **11-1** (400 mg, 纯度:80%, 收率:65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.00 (dd, J = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 44.2, 10.2 Hz, 3H), 1.65 (dd, J = 30.7, 25.0 Hz, 9H), 1.41 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (m, 6H), 0.90 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 3H), 0.68 (m, 3H)。

第二步 将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己-1-醇 **11-1** (400 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入乙酸酐 (0.215 mL, 2.29 mmol, 3.0 eq), 三乙胺 (0.530 mL, 3.81 mmol, 5.0 eq) 和 4-二甲氨基吡啶 (93.09 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq), 所得混合液在反应液在 25°C 中搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度。原料消耗, 用甲醇淬灭, 将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取。合并有机相并且用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=95:5) 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-2** (400 mg, 纯度:90%, 收率:83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 13.6, 6.3 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.61 (m, 8H), 1.43 (s, 4H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.16 (s, 5H), 1.02 (m, 9H), 0.86 (m, 7H), 0.67 (m, 4H)。

第三步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-2** (120 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 溶解在丙酮 (5 mL) 中, 加入 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (6.92 mg, 0.042 mmol, 0.2 eq), 叔丁基过氧化氢 (0.170 mL, 0.848 mmol, 4.0 eq) 和醋酸钴(II) 无水 (1.88 mg, 0.011 mmol, 0.05 eq), 所得混合液在反应液在 25°C 中搅拌 18 hrs。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应进度, 原料消耗。用饱和亚硫酸钠淬灭, 将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤,

浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=80：20），乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-3** (60 mg, 纯度：90%，收率：44%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 20.1, 10.2 Hz, 4H), 1.57 (t, *J* = 12.4 Hz, 13H), 1.34 (m, 17H), 1.07 (m, 5H), 0.87 (dd, *J* = 11.7, 6.8 Hz, 4H), 0.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 0.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H)

第四步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-3** (60 mg, 0.10 mmol)溶解在甲醇 (5 mL)中，加入钯碳 (11 mg, 0.103 mmol)，氢气置换3次后，所得混合液在反应液在 H₂，25°C中搅拌1 h。TLC（石油醚：乙酸乙酯=3:1）监测反应进度，原料消耗，过滤，浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=80：20），得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-4** (40 mg, 0.062 mmol, 纯度：90%，收率：60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.01 (dd, *J* = 10.9, 6.4 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.19 (dd, *J* = 12.7, 2.7 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.74 (m, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz, 4H), 1.28 (d, *J* = 17.1 Hz, 10H), 0.95 (ddd, *J* = 10.8, 9.5, 6.5 Hz, 10H), 0.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H).

第五步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-4** (250 mg, 0.43 mmol)溶解在二乙胺基三氟化硫 (5 mL)中，所得混合液在反应液在 80°C中搅拌1 h。TLC（石油醚：乙酸乙酯=10:1）监测反应进度，原料消耗完毕。反应液降至室温，加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释反应体系，小心的滴加冰水淬灭反应，分层收集有机相，水层用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取，合并有机相用饱和食盐水 (15 mL)洗涤，过滤和浓缩得到粗品。粗品加入硅胶用石油醚：乙酸乙酯=93：7过柱，得到无色透明固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-5** (210 mg, 纯度：90%，收率：72.85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.05 – 5.98 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.98 – 1.68 (m, 9H), 1.63 – 1.57 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 – 0.90 (m, 4H), 0.87 (dd, *J* = 6.3, 4.7 Hz, 4H), 0.64 (dd, *J* = 11.7, 3.6 Hz, 3H).

第六步 将乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-5** (130 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq)溶解于二氯甲烷 (8mL) 中, 将反应体系置于冰水浴中, 冷却至 5°C 左右, 依次向反应体系中加入乙酸酐 (0.022 mL, 0.23 mmol, 1.0 eq), 4-二甲氨基吡啶 (5.62 mg, 0.046 mmol, 0.2 eq)和三乙胺 (0.064 mL, 0.46 mmol, 2.0 eq), 将反应体系置于室温下搅拌 1 小时。TLC (石油醚 : 乙酸乙酯 = 10:1)监测反应完全后, 用甲醇 (20 mL) 萃取, 反应液使用水 (40 mL×2) 洗, 在使用饱和碳酸氢钠 (40 mL×2), 水相使用二氯甲烷 (40mL×2), 收集有机相真空除去得到粗品。粗产物用快速色谱法分离纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 80 : 20) 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-4,4-二氟-6-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-6** (90 mg, 纯度 95%, 收率 61%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 15.2, 6.7 Hz, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 39.4 Hz, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.98 – 1.69 (m, 10H), 1.48 – 1.29 (m, 8H), 1.16 – 1.09 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 0.87 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 3H), 0.63 (dd, J = 12.2, 3.5 Hz, 3H).

第七步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-4,4-二氟-6-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-6** (80 mg, 0.132 mmol)溶解在二氯甲烷(10 mL)中, 戴斯-马丁氧化剂 (67 mg, 0.158 mmol), 室温搅拌 1 h, TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)监测反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品。反应结束, 反应液过滤, 滤液水洗, 有机相干燥, 浓缩, 粗品快速柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=84:16) 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-7** (85 mg, 纯度 95%, 收率 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.05 – 5.99 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 12.2, 7.4 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 1.99 – 1.56 (m, 11H), 1.38 (ddd, J = 26.0, 14.1, 6.7 Hz, 6H), 1.22 – 0.99 (m, 4H), 0.89 – 0.85 (m, 3H), 0.77 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 0.63 (dd, J = 15.2, 3.6 Hz, 3H).

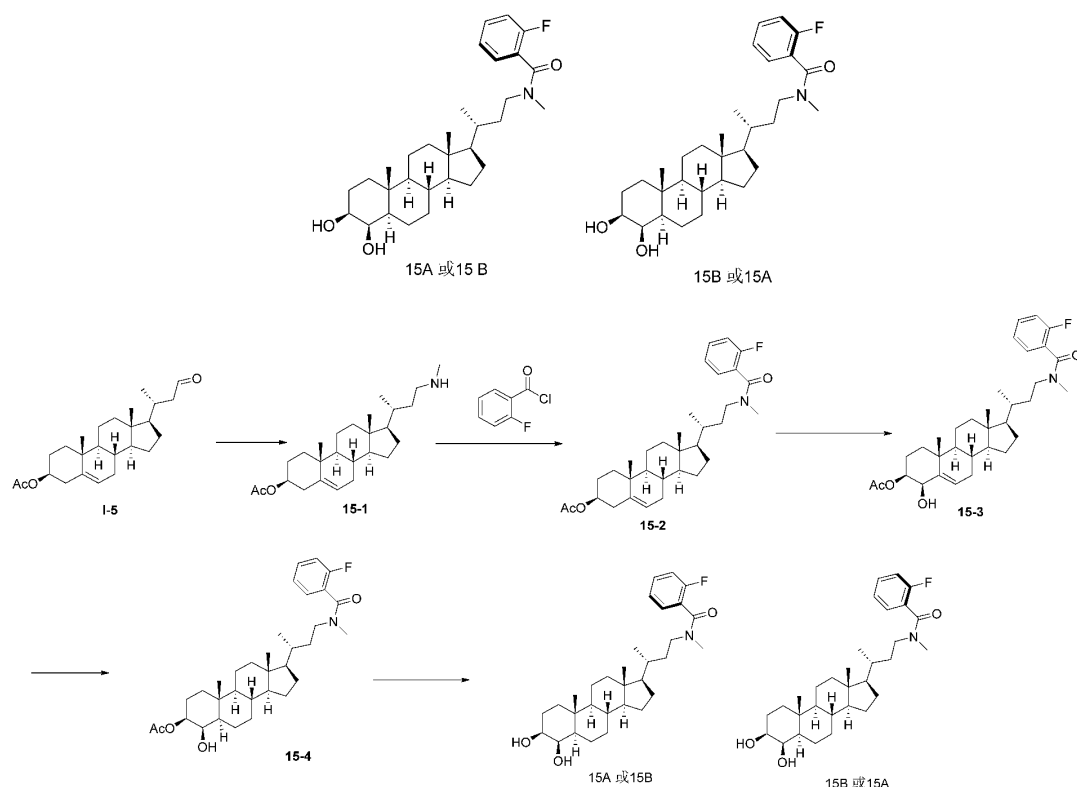
第八步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **11-7** (87 mg, 0.144 mmol, 1 eq)溶解在四氢呋喃 (2.5 mL)和甲醇 (2.5 mL) 的混合溶剂中, 加入氢氧化锂水溶液 (0.5 mL, 3 mol/L), 所得混合液 25°C中搅拌 1 h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 反应液加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 饱和盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=76: 24)。随后进一步 SFC 分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150 mm, 3.5 um; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=50/50;

流速：1.5 毫升/分钟；柱温：37 度；保留时间 $t_R = 2.417 \text{ min}$) 得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮 **11** (6.04 mg, 纯度：95.12%，收率：8.34%)。

化合物 **11**： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 1H), 4.14 (dd, $J = 11.2, 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.46 (ddd, $J = 16.8, 12.7, 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.77 – 1.50 (m, 11H), 1.27 (dddd, $J = 55.4, 28.2, 14.6, 6.8 \text{ Hz}$, 12H), 0.90 (dd, $J = 6.4, 4.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -90.21, -90.85, -111.50, -112.14, -119.77, -119.80.

实施例 15A & 15B

化合物 **15A** & **15B** 2-氟-N-[(3R)-3-[(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6, 7-二羟基-5a, 9a, 11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]丁基]-N-甲基苯甲酰胺和 2-氟-N-[(3R)-3-[(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6,7-二羟基-5a, 9a, 11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]丁基]-N-甲基苯甲酰胺的制备



第一步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-1-甲酰基丙-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **I-5** (300 mg, 0.776 mmol)溶于四氢

呋喃 (5 mL) 中, 室温下依次加入氯化锌 (105.76 mg, 0.776 mmol), 甲胺四氢呋喃溶液 (1.552 mL) 后室温搅拌 30 分钟, 随后加入氰基硼氢化钠 (48.77 mg, 0.776 mmol)。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应。反应结束后, 加入水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相分离干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-9a,11a-二甲基-1-[(2R)-4-(甲基氨基)丁-2-基]-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **15-1** (220 mg, 0.438 mmol, 56.47%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 36.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.30 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 3H), 1.56 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 16.6 Hz, 3H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.33 – 1.24 (m, 2H), 1.20 – 1.01 (m, 5H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 – 0.84 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

第二步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-9a,11a-二甲基-1-[(2R)-4-(甲基氨基)丁-2-基]-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **15-1** (60 mg, 0.149 mmol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (0.074 mL, 0.448 mmol), 搅拌下加入邻氟苯甲酰氯 (47.37 mg, 0.299 mmol), 随后继续室温搅拌。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 监测反应。反应结束后加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL) 萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=30:1~5:1) 纯化得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-4-[(2-氟苯基)羰基](甲基氨基)丁-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **15-2** (40 mg, 0.061 mmol, 40.90%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.32 (dt, J = 15.8, 6.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 1.9 Hz, 4H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.83 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 5H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 1.14 (ddd, J = 33.9, 16.5, 6.5 Hz, 5H), 1.01 (dd, J = 14.9, 8.0 Hz, 6H), 0.96 – 0.83 (m, 2H), 0.69 (s, 1H), 0.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 0.59 (s, 2H).

第三步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-4-[(2-氟苯基)羰基](甲基氨基)丁-2-基]-9a,11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **15-2** (232 mg, 0.443 mmol) 溶于氯仿 (10 mL) 中, 室温搅拌下依次加入二氧化硒 (245.76 mg, 2.215 mmol) 和 NMM (268.84 mg, 2.658 mmol), 随后升至 75°C 搅拌, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应。反应结束后, 冷却至室温, 过滤得滤液后加入水和二氯甲烷萃取, 有机相分离干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1~5:1) 纯化得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-4-[(2-氟苯基)羰基](甲基氨基)丁-2-基]-6-羟基-9a,11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **15-3** (136 mg, 0.202 mmol, 45.51%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.32 (dt, J = 15.9, 7.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.08 (s, 4H), 2.00 (s, 1H), 1.85 (q, J = 12.1 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 1.49 – 1.38 (m, 3H), 1.30 (s,

3H), 1.19 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.11 (dd, J = 23.4, 9.3 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.98 – 0.80 (m, 3H), 0.69 (s, 1H), 0.64 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 0.59 (s, 1H).

第四步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-4-[(2-氟苯基)羰基](甲基)氨基]丁-2-基]-6-羟基-9a,11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **15-3** (136 mg, 0.252 mmol)溶于醋酸 (3 mL)中, 加入二氧化铂 (85.83 mg, 0.378 mmol)后氢气置换, 随后加热至 60°C 搅拌, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 监测。反应结束后, 过滤除去二氧化铂后, 浓缩除去大部分的醋酸, 随后加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后得粗品乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-4-[(2-氟苯基)羰基](甲基)氨基]丁-2-基]-6-羟基-5a,9a,11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **15-4** (130 mg), 直接投至下一步反应中。

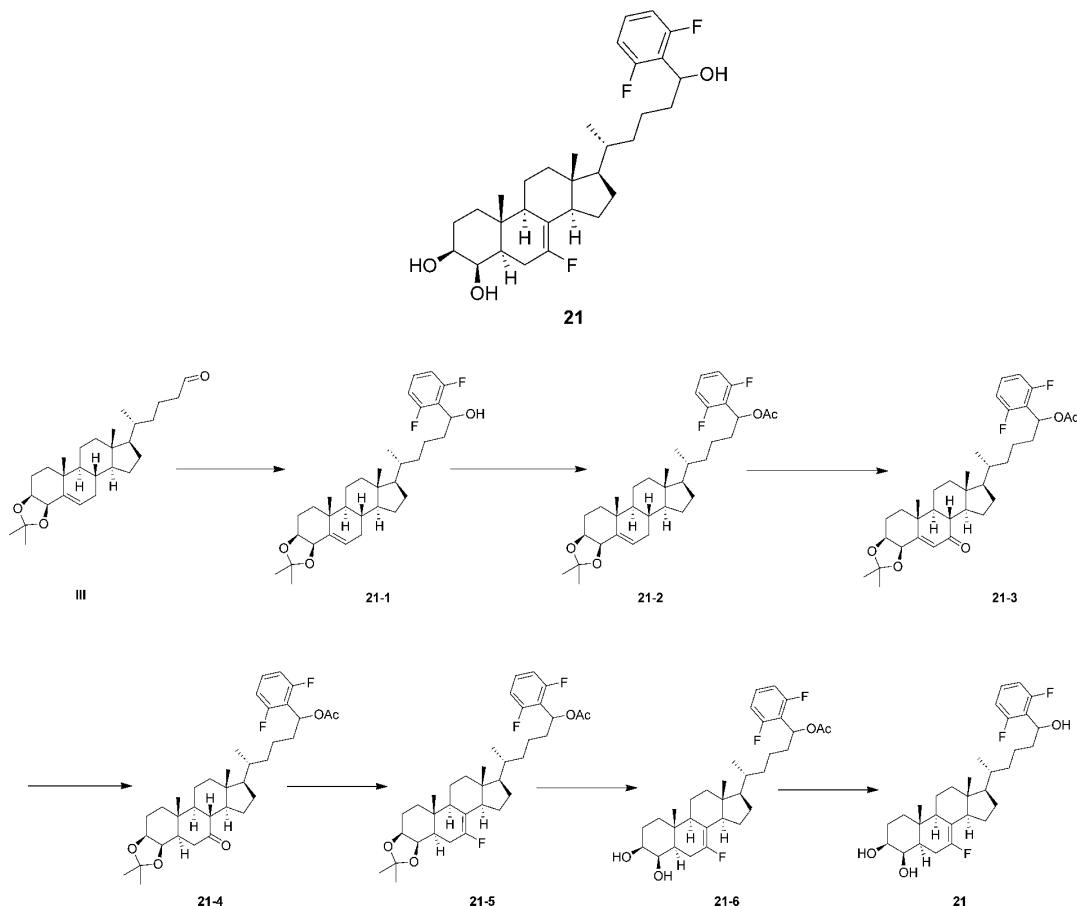
第五步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-4-[(2-氟苯基)羰基](甲基)氨基]丁-2-基]-6-羟基-5a,9a,11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **15-4** (130 mg, 0.234 mmol)溶于甲醇 (1 mL)和四氢呋喃 (2 mL)的混合溶液中加入氢氧化锂水溶液 (2.339 mL)后, 继续在室温下搅拌。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 监测。反应结束后, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1~1:1) 纯化得 2-氟-N-[(3R)-3-[(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6,7-二羟基-5a, 9a, 11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]丁基]-N-甲基苯甲酰胺 **15A** (14 mg, 0.026 mmol, 10.95%) 和 2-氟-N-[(3R)-3-[(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6, 7-二羟基-5a, 9a, 11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]丁基]-N-甲基苯甲酰胺 **15B** (18 mg, 0.035 mmol, 14.82%)

15A: ^1H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.33 (d, J = 22.2 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.88 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.17 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.81 (d, J = 39.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.47 (s, 2H), 1.41 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 15.9 Hz, 3H), 1.05 (s, 2H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 0.66 (s, 1H), 0.62 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 0.56 (s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -115.20. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=500.35$.

15B: ^1H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.16 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.46 (s, 4H), 1.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 12.6 Hz, 5H), 1.48 (s, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.10 (dd, J = 22.5, 10.9 Hz, 5H), 0.98 (d, J = 9.3 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.65 (s, 1H), 0.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 0.55 (s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -115.13 (d, J = 49.4 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 110.00, 77.21, 77.01, 56.37, 55.94, 55.59, 55.06, 48.60, 44.95, 42.65, 42.54, 35.31, 33.76, 33.40, 32.78, 32.25, 30.96, 20.45, 18.72, 18.43, 14.58, 11.96. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=500.40$.

实施例 21

化合物 21 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



第一步：试剂 2-溴-1,3-二氟苯(270 mg, 1.40 mmol, 3.0 eq)溶解在四氢呋喃 (5 mL)中，氮气保护，干冰浴降温到-78 °C，随后加入正丁基锂, 2.5M 正己烷溶液 (0.67 mL, 1.680 mmol, 3.6 eq)，反应 0.5 小时左右，随后加入 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 III (200 mg, 0.467 mmol, 1.0 eq)的四氢呋喃溶液 (10 mL)，TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应，原料基本消失，反应饱和氯化铵淬灭，乙酸乙酯萃取，有机相无水硫酸钠干燥，粗品快速柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=80: 20) 白色固体(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟苯基)己-1-醇 21-1 (180 mg, 纯度:90%，收率: 63.97%)。 ¹H NMR (400 MHz,) δ 7.21 (s, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.69 (m, 10H), 1.39 (m, 8H), 1.08 (m, 10H), 0.90 (dd, *J* = 14.8, 8.6 Hz, 5H), 0.68 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H).

第二步：将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟苯基)己-1-醇 **21-1** (180 mg, 0.332 mmol, 1.0 eq) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入乙酸酐 (0.093 mL, 0.995 mmol, 3.0 eq), 三乙胺 (0.230 mL, 1.658 mmol, 5.0 eq) 和 DMAP (8.10 mg, 0.066 mmol, 0.2 eq), 所得反应液在 25°C 中搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 用甲醇淬灭, 饱和碳酸氢钠洗涤, 用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品, 粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=90:10) 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟苯基)己基酯 **21-2** (150 mg, 纯度: 90%, 收率: 69.61%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (m, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 13.7, 6.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 12.6, 4.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.61 (m, 6H), 1.41 (d, *J* = 12.5 Hz, 4H), 1.30 (m, 6H), 1.06 (m, 11H), 0.87 (m, 5H), 0.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H)。

第三步：将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟苯基)己基酯 **21-2** (150 mg, 0.257 mmol, 1.0 eq) 溶解在丙酮 (5 mL) 中, 加入 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (8.37 mg, 0.051 mmol, 0.2 eq), 叔丁基过氧化氢 (0.205 mL, 1.026 mmol, 4.0 eq) 和醋酸钴(II), 无水 (2.27 mg, 0.013 mmol, 0.05 eq), 所得混合液在反应液在 N₂, 25°C 中搅拌 18 hrs。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应进度, 原料基本消耗完毕, 用饱和亚硫酸钠淬灭, 将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。合并有机层并且用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=80:20), 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟苯基)己基酯 **21-3** (90 mg, 纯度: 90%, 收率: 52.74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.63 (dd, *J* = 15.0, 9.3 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 8H), 1.37 (s, 4H), 1.28 (m, 9H), 1.07 (m, 4H), 0.87 (dd, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 4H), 0.69 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H)。

第四步：将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯 **21-3** (90 mg, 0.150 mmol) 溶解在甲醇 (5 mL) 中, 加入钯碳 (10.99 mg), 氢气置换 3 次后, 所得混合液在反应液在 H₂, 25°C 中搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 监测反应进

度, 原料消耗, 过滤和浓缩得到粗品。粗品加入硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯= 80:20) 过柱, 乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟苯基)己基酯 **21-4** (50 mg, 0.067 mmol, 纯度:80%, 收率:44.30%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.01 (dd, J = 10.9, 6.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.19 (dd, J = 12.7, 2.7 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.74 (m, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 4H), 1.28 (d, J = 17.1 Hz, 10H), 0.95 (ddd, J = 10.8, 9.5, 6.5 Hz, 10H), 0.64 (d, J = 3.2 Hz, 3H)。

第五步: 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟苯基)己基酯 **21-4** (800 mg, 1.332mmol)溶解在 DAST (30 mL)中, 所得混合液在反应液在 N₂, 80°C中搅拌 3h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕。反应液降至室温, 小心的滴加到冰水混合物中, 水层用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(100 mL)洗涤。有机相 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品, 粗品 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 监测反应。粗品加入硅胶用石油醚: 乙酸乙酯=1: 1 过柱, 得到无色透明固体乙酸-(5R)-1-(2,6-二氟苯基)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己基酯 **21-5** (600 mg, 纯度:10%,)。

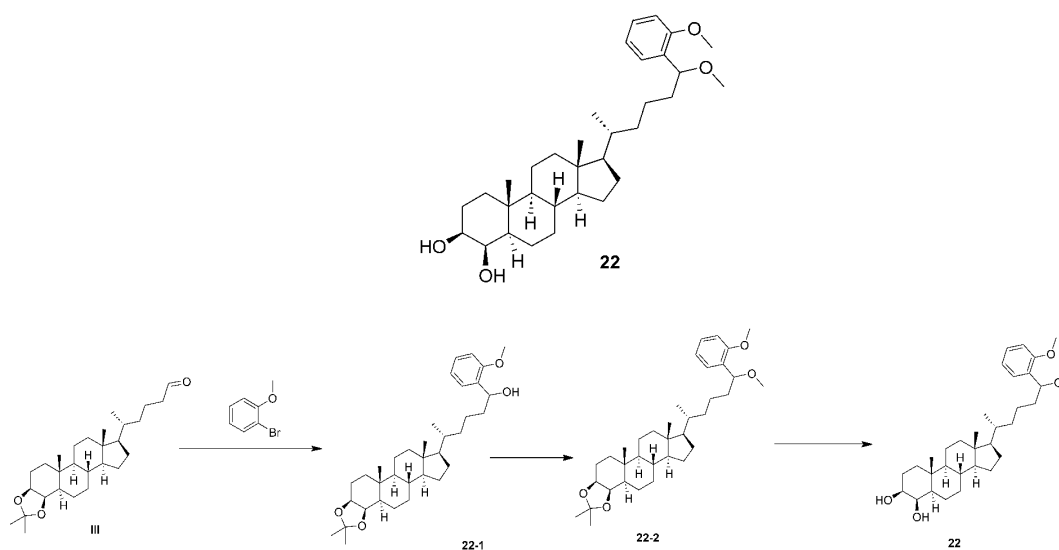
第六步: 将化合物乙酸-(5R)-1-(2,6-二氟苯基)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己基酯 **21-5** (600 mg, 含量 10%)溶解在四氢呋喃 (30 mL)中, 加入 3 mol/L 的盐酸溶液 (5 mL) 中, 所得混合液 25°C中搅拌 1h。通过 TLC 板 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应。原料消耗完毕, 反应液加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 饱和盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品 4 (石油醚: 乙酸乙酯: 1: 1), 乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2,6-二氟苯基)己基酯 **21-6** (420 mg, 纯度: 10%)。

第七步: 将化合物乙酸-(5R)-1-(2,6-二氟苯基)-5-[(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己基酯 **21-6** (420 mg, 含量 10%)溶解在甲醇 (10 mL)和四氢呋喃 (10 mL)的混合溶剂中, 加入氢氧化锂溶液 (3 mL), 所得混合液在反应液在 25°C中搅拌 1h。通过 TLC 板 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应, 原料消耗完毕。将水 (5 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用

饱和食盐水(100 mL)洗涤。乙酸乙酯层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品加入硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)过柱, 得到粗品, 再经过手性拆分 SFC 分离(仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3 μ m 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 毫升/分钟, 柱温: 37 度; 保留时间 t_R =1.738 min) 得到白色固体 24-[(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-7-氟-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 **21** (30 mg, 0.055 mmol, 7.57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.03 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.59 (dt, J = 11.8, 4.1 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.83 (ddd, J = 33.4, 31.9, 12.6 Hz, 13H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 3H), 1.37 (m, 3H), 1.09 (dd, J = 12.7, 4.5 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 0.62 (d, J = 3.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 151.96, 137.52, 128.96, 113.27, 111.86, 111.57, 108.65, 72.41, 72.36, 54.20, 53.47, 52.56, 49.59, 43.97, 43.45, 39.50, 36.79, 36.09, 35.44, 34.21, 32.98, 28.49, 27.56, 27.30, 25.37, 22.67, 22.50, 21.14, 18.85, 15.11, 12.56. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -89.26, -109.78, -115.39, -115.45. LC-MS: [M+H-H₂O]⁺ = 503.7.

实施例 22

化合物 **22** 24-[(2-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇的制备



第一步 将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]己醛 **III** (58 mg, 0.058 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (5 mL), 将反应体系冷却至0°C后, 缓慢加入(2-甲氧基苯基)锂 (1.22 mL, 0.29 mmol, 5eq), 反应体系在室温搅拌1h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将20 mL 水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相用水 (30 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析(石油醚 : 乙酸

乙酯 = 88 : 12 to 85:15) 得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己-1-醇 **22-1** (7 mg, 纯度90%, 收率20.14%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (dt, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 4H), 1.42 (s, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.30 (s, 2H), 1.28 (s, 1H), 1.25 (s, 4H), 1.09 (dd, J = 16.1, 9.7 Hz, 2H), 1.04 (s, 2H), 0.89 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 0.83 (dd, J = 16.6, 9.1 Hz, 1H), 0.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 0.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

第二步 将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己-1-醇 **22-1** (50 mg, 0.093 mmol, 1.0 eq)溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (5 mL)中, 并将反应体系置换成氮气氛围, 缓慢加入氢化钠 (11.14 mg, 0.278 mmol, 3.0 eq), 反应体系在室温搅拌 30 min。然后加入碘甲烷 (39.51 mg, 0.278 mmol, 3.0 eq), 反应体系在 40 °C 搅拌 2h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合并 EA 层并且用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=94 : 6) 纯化, 得到白色固体 (3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-8-[(2R)-6-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)己-2-基]-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷 **22-2** (20 mg, 纯度 95%, 收率 88.89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 15.0, 5.6 Hz, 3H), 1.66 (dd, J = 20.4, 8.4 Hz, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.41 (ddd, J = 29.3, 15.8, 6.4 Hz, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.28 – 1.18 (m, 3H), 1.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.01 – 0.96 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 6.4, 3.6 Hz, 3H), 0.64 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 0.62 – 0.55 (m, 1H).

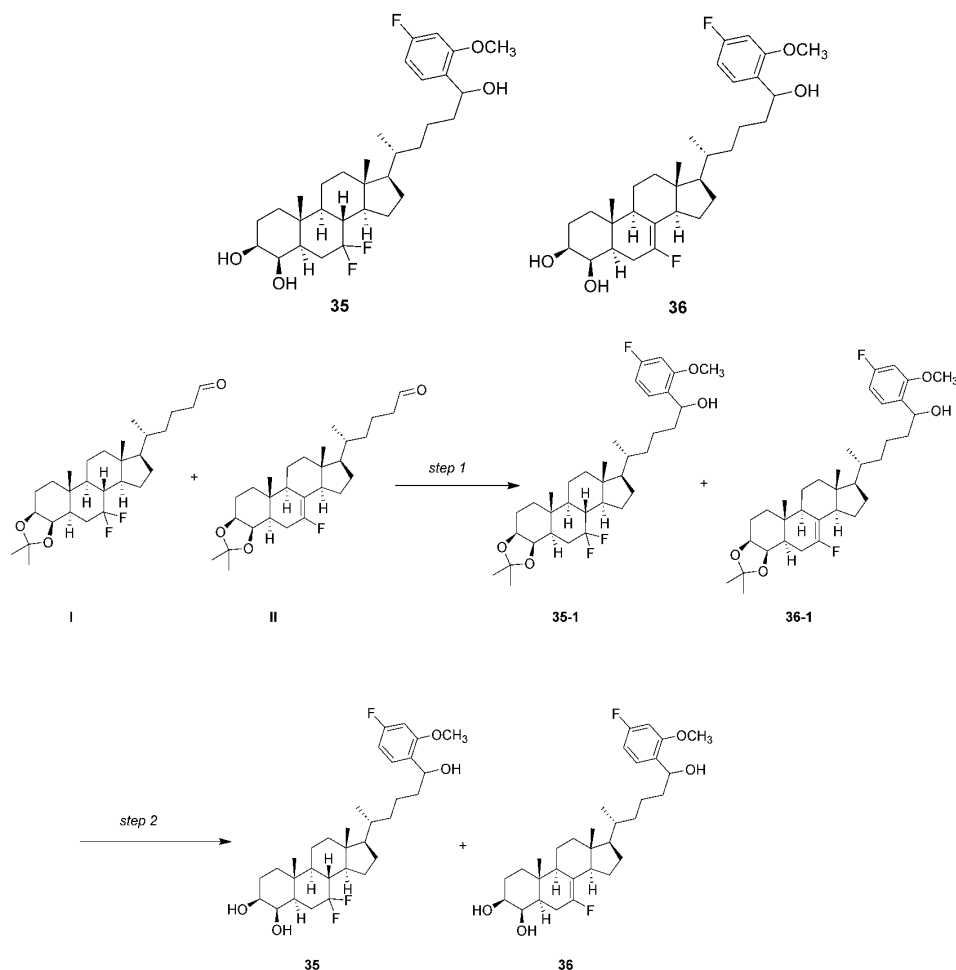
第三步 将反应物(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-8-[(2R)-6-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)己-2-基]-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷 **22-2** (45 mg, 0.072 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (5 mL)中, 加入稀盐酸 (0.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 40 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1) 监测反应。原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合并 EA 层并且用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=73 : 27) 纯化, 得到白色固体 24-[甲氧基(2-甲氧基苯基)甲基]-5α-胆烷-3β,4β-二醇 **22** (21.37 mg, 纯度 91.20%, 收率 52.53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H),

3.73 (s, 1H), 3.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.74 (dt, J = 15.2, 14.2 Hz, 6H), 1.54 (dd, J = 16.6, 7.5 Hz, 3H), 1.43 – 1.16 (m, 10H), 1.09 – 1.02 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.98 – 0.89 (m, 3H), 0.87 (dd, J = 6.4, 3.6 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.57 (dd, J = 16.8, 5.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.13, 127.87, 126.52, 126.46, 120.68, 110.26, 74.86, 74.57, 72.30, 56.79, 56.57, 56.30, 55.31, 48.82, 42.59, 39.90, 37.48, 37.29, 36.85, 35.48, 35.39, 32.39, 28.22, 25.99, 25.86, 22.28, 20.58, 18.57, 14.67, 12.07.

实施例 35 & 36

化合物 35 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

实施例 36 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步：将原料 1-溴-4-氟-2-甲氧基苯 (107 mg, 0.5 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系

冷却至-78°C, 加入正丁基锂 (1.8 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq), 并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中, 反应体系在-78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完毕。将 10 mL 水加入水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到无色油状的 **35-1** 和 **36-1** 粗品(70 mg,), 然后其直接用于下一步。

第二步: 将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己-1-醇粗品 **35-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己-1-醇 **36-1** 粗品 (70 mg, 0.11mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×10 mL) 萃取。合并EA层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分SFC 分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC_3, 3.0*150mm, 3um; 流动相: A/B : CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40 ; 流速: 1.5 毫升 / 分钟; 柱温: 37 度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **35** (48.95 mg, 纯度100 %, 收率75 %, 保留时间_{tr} = 1.420 min)和(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **36** (4.64 mg, 纯度99 %, 收率7 %, 保留时间_{tr} = 2.015 min)。

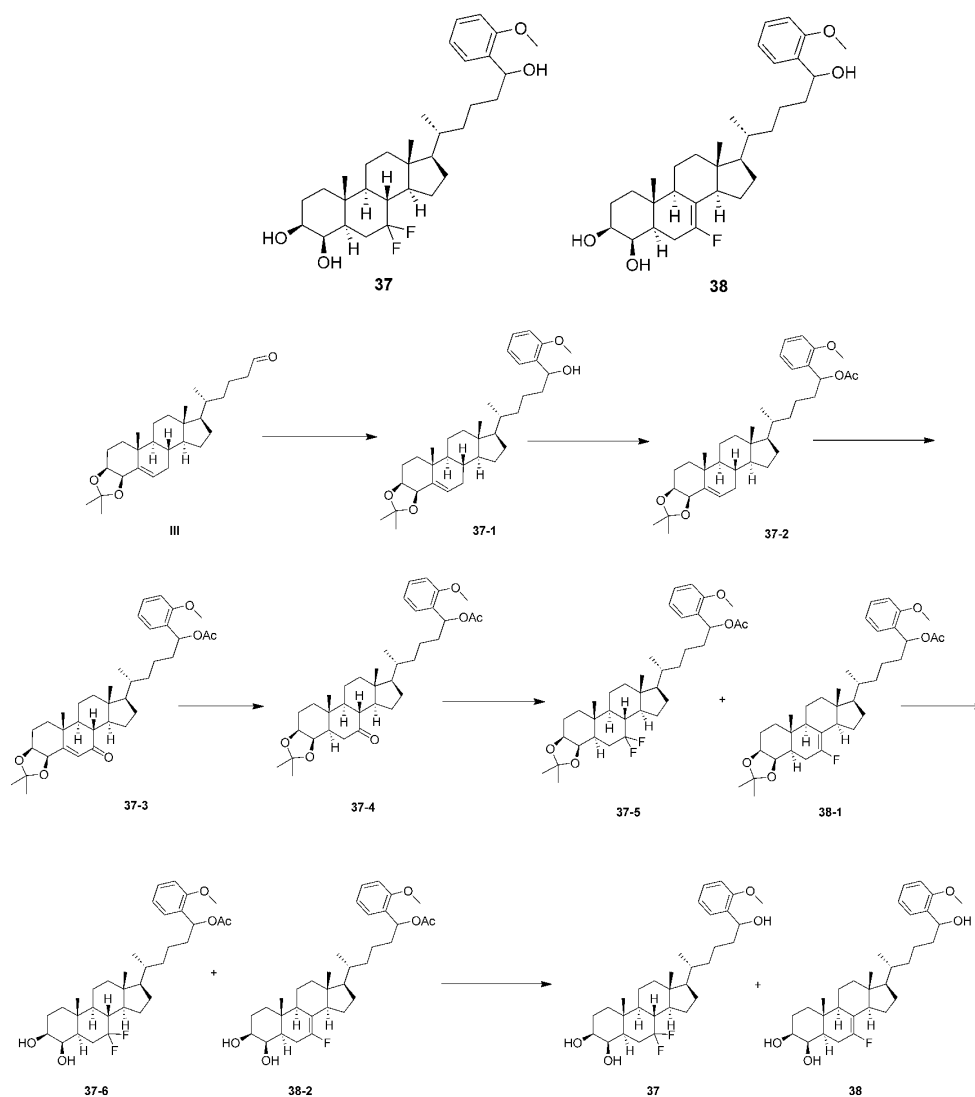
化合物**35**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 – 7.16 (m, 1H), 6.62 – 6.50 (m, 2H), 4.81 – 4.74 (m, 1H), 3.75 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 3.67 (s, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 2.22 – 2.05 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.56 (m, 12H), 1.43 – 1.15 (m, 10H), 1.08 – 1.01 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.95 – 0.86 (m, 2H), 0.83 (dd, J = 6.5, 4.1 Hz, 3H), 0.59 (d, J = 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.63, -89.25, -110.63, -111.25, -113.00, -113.06.

化合物**36**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.64 – 6.47 (m, 2H), 4.82 – 4.74 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.77 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.96 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 6H), 1.68 – 1.51 (m, 11H), 1.42 – 1.16 (m, 10H), 1.06 – 0.99 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.84 (dd, J = 6.5, 3.3 Hz, 3H), 0.56 (d, J = 1.9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.80, -113.00, -113.06.

实施例 37 & 38

化合物 37 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

化合物 38 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步：将化合物 1-溴-2-甲氧基苯(1309.01 mg, 6.999 mmol, 3.0 eq)溶解在四氢呋喃 (50 mL)中，氮气保护下，降温到-78°C，加入正丁基锂，2.5M 正己烷溶液 (3.359 mL, 8.398 mmol, 3.6 eq)，保温反应 1 小时，随后加入 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]

己醛 **III** (1000 mg, 2.333 mmol, 1.0 *eq*)到四氢呋喃溶液 (10 mL), 保温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕。反应液用饱和氯化铵淬灭, 水层用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合并有机层并且用饱和食盐水(15 mL)洗涤。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 =95 : 5) 得到白固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己-1-醇 **37-1** (750 mg, 纯度: 90%, 收率: 53.90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (ddd, J = 7.4, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 49.3, 2.9 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 3.6 Hz, 0H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.71 (m, 10H), 1.42 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 1.06 (ddd, J = 25.8, 14.6, 5.0 Hz, 6H), 0.90 (dt, J = 7.5, 3.7 Hz, 4H), 0.68 (dd, J = 4.6, 2.7 Hz, 3H)。

第二步: 将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己-1-醇 **37-1** (750 mg, 1.397 mmol, 1.0 *eq*)溶解在二氯甲烷 (50 mL)中, 加入乙酸酐 (0.197 mL, 2.096 mmol, 1.5 *eq*), 三乙胺 (0.388 mL, 2.794 mmol, 2.0 *eq*)和 4-二甲氨基吡啶 (34.14 mg, 0.279 mmol, 0.2 *eq*), 所得混合液在反应液在 N₂, 25°C中搅拌 3h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 用甲醇淬灭, 将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用二氯甲烷(3×15 mL)萃取。合并有机相并且用饱和食盐水(5 mL)洗涤。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品加入硅胶用石油醚: 乙酸乙酯 =10:1 过柱, 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 **37-2** (750 mg, 纯度:90%,收率:83.46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.5, 4.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.55 (d, J = 12.1 Hz, 0H), 2.09 (t, J = 3.8 Hz, 3H), 2.00 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.77(m, 5H), 1.62 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.02 (m, 5H), 0.86 (m, 7H), 0.67 (t, J = 3.5 Hz, 3H)。

第三步: 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 **37-2** (750 mg, 1.296 mmol, 1.0 *eq*)溶解在丙酮 (30 mL)中, 加入 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (42.27 mg, 0.259 mmol, 0.2 *eq*), 叔丁基过氧化氢 (1.037 mL, 5.183 mmol, 4.0 *eq*)和无水醋酸钴(II) (11.47 mg, 0.065 mmol, 0.05 *eq*), 所得混合液在反应液在 N₂, 25°C中搅拌 18h。TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。乙酸乙酯稀释, 饱和亚硫酸钠淬灭, 水层用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。

合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(15 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=80: 20), 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 **37-3** (340 mg, 纯度:90%, 收率:39.84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.63 (dd, J = 16.1, 10.4 Hz, 3H), 1.57 (s, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.09 (dd, J = 38.3, 9.0 Hz, 4H), 0.88 (dt, J = 7.8, 3.9 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 1.7 Hz, 3H).

第四步: 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 **37-3** (340 mg, 0.574 mmol) 溶解在甲醇 (20 mL) 中, 加入钨碳 (100 mg, 0.940 mmol), 所得混合液在反应液在 H₂, 25°C 中搅拌 1h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度。过滤, 浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=80: 20), 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 **37-4** (250 mg, 纯度:90%, 收率:65.95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 8.4, 7.3 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.77 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.42 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.97 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.63 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 1.41 (m, 5H), 1.30 (s, 6H), 1.25 (m, 3H), 1.02 (m, 6H), 0.86 (m, 7H), 0.64 (d, J = 1.5 Hz, 3H).

第五步: 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 **37-4** (180 mg, 0.303 mmol) 溶解在 DAST (5 mL, 0.333 mmol) 中, 所得混合液在反应液在 N₂, 80°C 中搅拌 3h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 反应液降至室温, 二氯甲烷稀释, 小心的滴加到冰水混合物中, 水层用二氯甲烷 (3×25 mL) 萃取。合并二氯甲烷并且用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 **37-5** 和 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)

-11-氟-2,2,5a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基[7,8]菲并[1, 2-d][1,3]二羟基-8-基)-1-(2-甲氧基苯基)乙酸己酯 **38-1** 混合物(150 mg,纯度:80%,收率:64.29%),粗品未进一步纯化,直接投入下一步。

第六步: 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 **37-5** 和 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基[7,8]菲并[1, 2-d][1,3]二羟基-8-基)-1-(2-甲氧基苯基)乙酸己酯 **38-1** 混合物(120 mg, 0.202 mmol)溶解在四氢呋喃 (20 mL)中,加入稀盐酸 (0.067 mL),所得混合液在反应液在 25°C中搅拌 3h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。反应乙酸乙酯稀释,水层用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(15 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤和浓缩得到粗品乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 **37-6** 和 (5R)-5-((3S, 4R, 5R, 9R, 10R, 13R, 14R, 17R)-7-氟-3,4-二羟基-10,13-二甲基-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊烷[a]菲-17-基)-1-(2-甲氧基苯基)乙酸己酯 **38-2** 混合物(80 mg, **37-6** 纯度:80%),粗品未进一步纯化,直接投入下一步。

第七步: 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 **37-6** 和 (5R)-5-((3S, 4R, 5R, 9R, 10R, 13R, 14R, 17R)-7-氟-3,4-二羟基-10,13-二甲基-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊烷[a]菲-17-基)-1-(2-甲氧基苯基)乙酸己酯 **38-2** 混合物 (80 mg, 0.139 mmol)溶解在甲醇 (1 mL)和四氢呋喃 (1 mL)的混合溶剂中,所得混合液在反应液在 25°C 中搅拌 3h。TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 监测反应。反应液降至室温,小心的滴加到冰水混合物中,水层用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(15 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤和浓缩得到粗品。粗品加入硅胶用石油醚:乙酸乙酯过柱,得到白固体,固体再经过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150 mm, 3um; 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA)=50/50; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温度: 37 度) 得到(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **37** (42.6 mg, 0.074 mmol,纯度:93.24%, 保留时间 $t_R = 1.281$ min) 和 (3S, 4R, 5R, 9R, 10R, 13R, 14R, 17R)-7-氟-17-((2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基苯基)己-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊二烯[a]菲-3,4-二醇 **38** (8.67 mg, 0.016 mmol, 纯度:93.98%,收率:11.34%, 保留时间 $t_R = 1.748$ min)。
化合物 **37**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 4.85 (dt, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 2.35 –

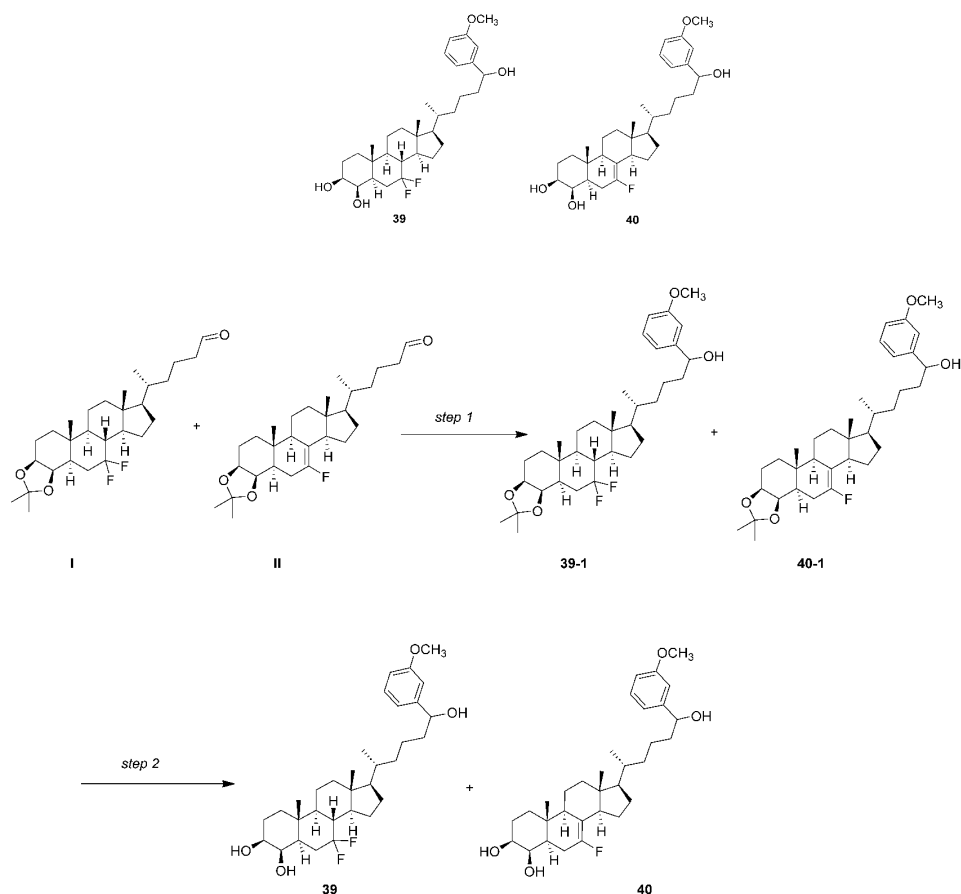
1.94 (m, 4H), 1.88 – 1.78 (m, 5H), 1.40 (ddd, J = 18.9, 11.1, 7.2 Hz, 8H), 1.27 (t, J = 14.2 Hz, 4H), 1.16 – 1.07 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 2.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161.17, 127.21, 125.88, 124.00, 119.66, 109.53, 72.42, 70.88, 69.21, 54.56, 54.25, 49.92, 49.76, 47.44, 42.81, 42.20, 38.29, 36.76, 36.68, 35.21, 34.82, 34.63, 34.28, 33.87, 33.47, 27.43, 24.51, 21.51, 19.39, 17.68, 12.64, 10.83. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.25, -110.62, -111.25.

化合物 **38**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.90 – 4.81 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.05 – 1.68 (m, 13H), 1.49 – 1.24 (m, 10H), 1.15 – 1.07 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 3H), 0.62 (d, J = 2.5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -119.83.

实施例 39 & 40

化合物 **39** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(3-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **40** (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(3-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步：将原料 1-溴-3-甲氧基苯 (98 mg, 0.5 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (1.8 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中，反应体系在-78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(3-甲氧基苯基)己-1-醇 **39-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(3-甲氧基苯基)己-1-醇 **40-1** 混合物 (70 mg)，然后其直接用于下一步。

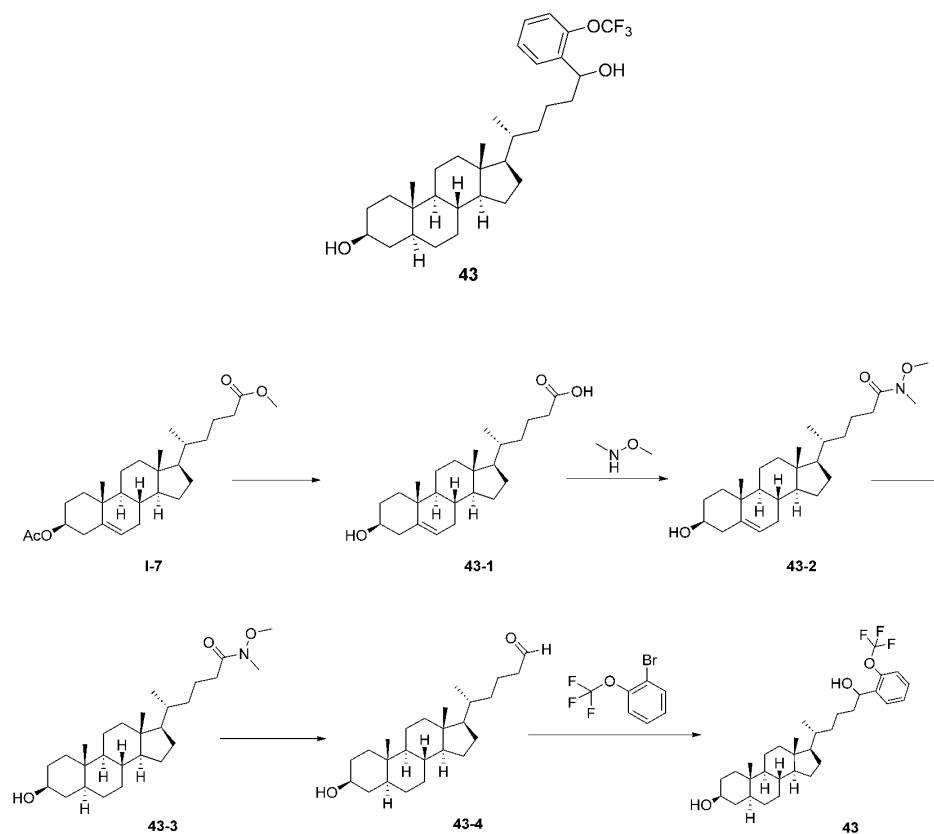
第二步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(3-甲氧基苯基)己-1-醇 **39-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(3-甲氧基苯基)己-1-醇 **40-1** 粗品 (70 mg, 0.11mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入稀盐酸 (1 mL, 3 mol/L)，反应体系在室温搅拌1 h。通过TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕，停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并EA层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分 SFC分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC_3, 3.0*150 mm, 3 um; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 毫升 / 分钟; 柱温: 37 度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(3-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇**39** (48.27 mg, 纯度100 %, 收率74.12 %, 保留时间_{tr} = 2.218 min) 和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(3-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **40** (4.18 mg, 纯度100 %, 收率 6 %, 保留时间_{tr} = 3.272 min)。

化合物 **39**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 1H), 6.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 13.1, 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.87 – 1.67 (m, 12H), 1.50 – 1.24 (m, 10H), 1.12 (dd, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H), 0.92 – 0.88 (m, 3H), 0.66 (d, J = 2.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.26, -110.63, -111.26.

化合物 40: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 0H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.66 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 1.78 (dddd, J = 45.2, 31.3, 23.5, 11.4 Hz, 17H), 1.49 – 1.42 (m, 4H), 1.28 (d, J = 11.9 Hz, 5H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (dd, J = 6.4, 4.2 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 2.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -109.78.

实施例 43

化合物 43 24-(羟基{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}甲基)-5 α -胆烷-3 β -醇 的制备



第一步 将乙酸-(1R, 3aS, 7S, 9aR, 11aR)-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **I-7** (1.0 g, 2.2 mmol) 溶解在中无水甲醇 (10 mL)和四氢呋喃 (5 mL)的混合溶剂中,加入 1M 氢氧化锂水溶液 (5 mL, 5 mmol), 室温反应, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=10:1)监测反应完全。浓缩除去有机溶剂, 剩余粗品加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩得(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-羟基-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸 **43-1** (800 mg, 2.06 mmol, 91.6%)白色固体。 ^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 5.33 (s, 1H), 3.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.36 – 2.17 (m, 5H), 2.04 – 1.91 (m, 3H), 1.82 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 5.2 Hz, 5H), 1.20 – 1.14

(m, 2H), 1.11 – 1.05 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H).

第二步 将(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-羟基-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸 **43-1** (300 mg, 0.77 mmol)溶解在四氢呋喃 (5 mL)中, 加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (354 mg, 0.93 mmol), N, N-二异丙基乙胺(300 mg, 2.32 mmol)后, 继续在室温下搅拌 30 分钟, 随后加入二甲羟胺盐酸盐(150.2 mg, 1.54 mmol)后, 继续室温搅拌过夜. TLC(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测反应完全。加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=0~20%)纯化得(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-羟基-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]-N-甲氧基-N-甲基己酰胺 **43-2** (100 mg, 30%)。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (dq, J = 10.9, 5.6, 4.9 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.35 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 3H), 1.46 (d, J = 8.3 Hz, 5H), 1.43 – 1.36 (m, 3H), 1.21 (ddd, J = 26.0, 13.5, 5.9 Hz, 2H), 1.15 – 1.01 (m, 5H), 0.98 (s, 4H), 0.96 – 0.85 (m, 5H), 0.65 (s, 3H).

第三步 将(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-羟基-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]-N-甲氧基-N-甲基己酰胺 **43-2** (200 mg, 0.51 mmol)溶解在甲醇 (5 mL)中, 加入 Pd/C (20 mg, 10%), 置换 H₂, 继续在室温下搅拌过夜, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测反应完全。加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=0~20%)纯化得(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-7-羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]-N-甲氧基-N-甲基己酰胺 **43-3** (100 mg, 0.25 mmol, 50%)。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.35 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.71 (dt, J = 37.0, 17.5 Hz, 5H), 1.49 (d, J = 30.3 Hz, 8H), 1.43 – 1.13 (m, 11H), 1.13 – 1.00 (m, 5H), 1.00 – 0.88 (m, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.63 (s, 4H).

第四步 将(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-7-羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]-N-甲氧基-N-甲基己酰胺 **43-3** (100 mg, 0.25 mmol)溶解在 THF (10 mL)中, 降温至-50°C, 加入 DIBAL-H (0.5 mL, 5.0 eq), 升至室温反应 2 h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测反应完全。加入乙酸乙酯和水萃取, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=0~20%)纯化得(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-7-羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己醛 **43-4** (60 mg, 0.16 mmol, 64%)。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 9.74 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.96 – 1.62 (m, 5H), 1.55 (s, 11H), 1.45 – 1.21 (m, 14H), 1.07 (q, J = 8.5, 6.5 Hz, 5H), 1.00 – 0.84 (m, 7H), 0.78 (s, 3H), 0.63 (s, 3H), 0.60 (s, 1H).

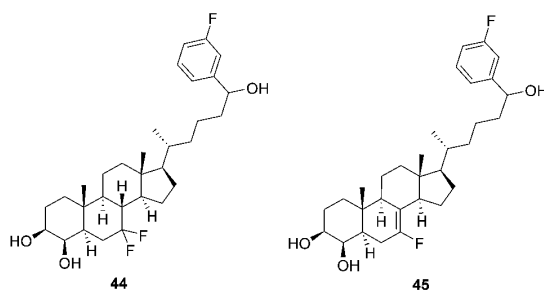
第五步 称取邻溴三氟甲氧基苯(192.8 mg, 0.8 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 干冰-丙酮降温至-78°C,

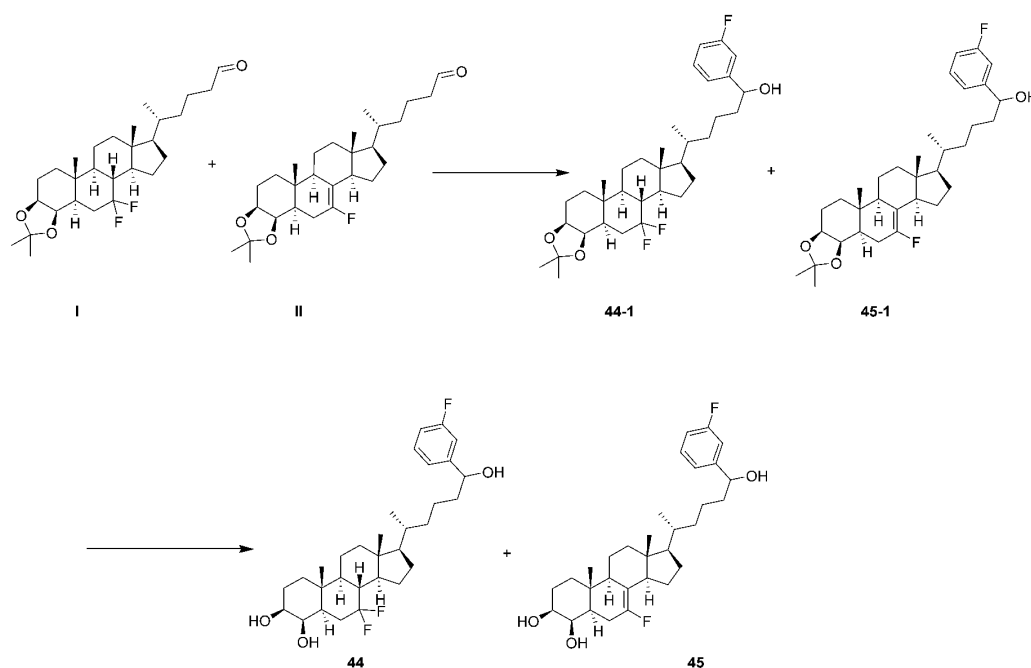
随后滴入丁基锂 (1.6 M, 1.15 mmol), 继续在 -78°C 下搅拌一小时, 另称取 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,5aS,7S,9aS,9bS,11aR)-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己醛 **43-4** (60 mg, 0.16 mmol) 溶于四氢呋喃(10 mL)中, 冷却至 -78°C, 随后滴入上述丁基锂溶液, 接着维持 -78°C 搅拌一小时后缓慢升至室温。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测, 反应结束后, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相分离干燥, 浓缩后, 经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0~20%) 纯化得 24-(羟基{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}甲基)-5 α -胆烷-3 β -醇 **43** (9 mg, 0.016 mmol, 10%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.57 (dt, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 6.8, 6.2, 3.9 Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 5.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 18.7 Hz, 4H), 1.29 (dd, J = 18.1, 6.2 Hz, 4H), 1.24 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.11 (s, 1H), 1.08 – 1.03 (m, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 3H), 0.87 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.62 (d, J = 1.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 128.44, 128.42, 127.40, 127.00, 119.93, 71.37, 68.11, 67.92, 56.43, 56.17, 54.29, 44.80, 42.57, 39.99, 38.54, 38.42, 38.17, 36.96, 35.67, 35.65, 35.62, 35.50, 35.46, 35.42, 32.05, 31.49, 30.95, 29.70, 28.70, 28.19, 24.17, 22.36, 22.23, 21.22, 18.50, 18.47, 12.30, 12.03. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -56.84 (dd, J = 4.0, 1.8 Hz). LC-MS: [M-OH]⁺=436.4.

实施例 44 & 45

化合物 **44** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(3-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **45** (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(3-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。





第一步：将原料 1-溴-3-氟苯 (92 mg, 0.5 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (1.8 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中，反应体系在-78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1, 磷钼酸烤板) 监测反应进度，原料消耗完毕。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状 **44-1** 和 **45-1** 粗品 (70 mg)，然后其直接用于下一步。

第二步：将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(3-氟苯基)己-1-醇 **44-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(3-氟苯基)己-1-醇 **45-1** 粗品 (70 mg, 0.11mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中，加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L)，反应体系在室温搅拌1 h。通过TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1, 磷钼酸烤板) 检测反应进度，原料消耗完毕，停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并EA层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分 SFC

分离（仪器：Waters Acquity UPCC；色谱柱：Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3μm；流动相：A/B：CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40；流速：1.5 毫升/分钟；柱温：37 度）得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(3-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **44** (42.38 mg, 纯度96.53%，收率62.92%；保留时间 t_R = 1.302 min) 和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(3-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **45** (3.47 mg, 纯度91.52%，收率5%；保留时间 t_R = 1.730 min)。

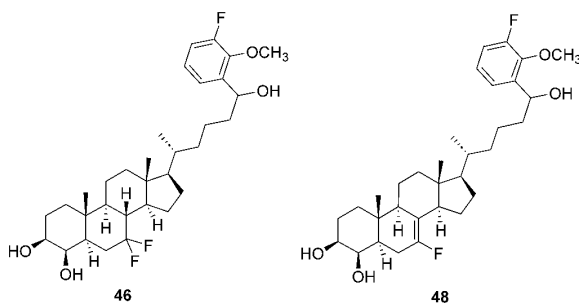
化合物 **44**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (dd, J = 13.8, 7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 12.2, 9.2 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 12.9, 5.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.53 (dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.22 – 2.02 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.80 – 1.55 (m, 13H), 1.43 – 1.14 (m, 10H), 1.04 (dd, J = 14.1, 5.4 Hz, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.93 – 0.86 (m, 2H), 0.84 – 0.80 (m, 3H), 0.58 (d, J = 1.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.26, -110.63, -111.26, -113.02.

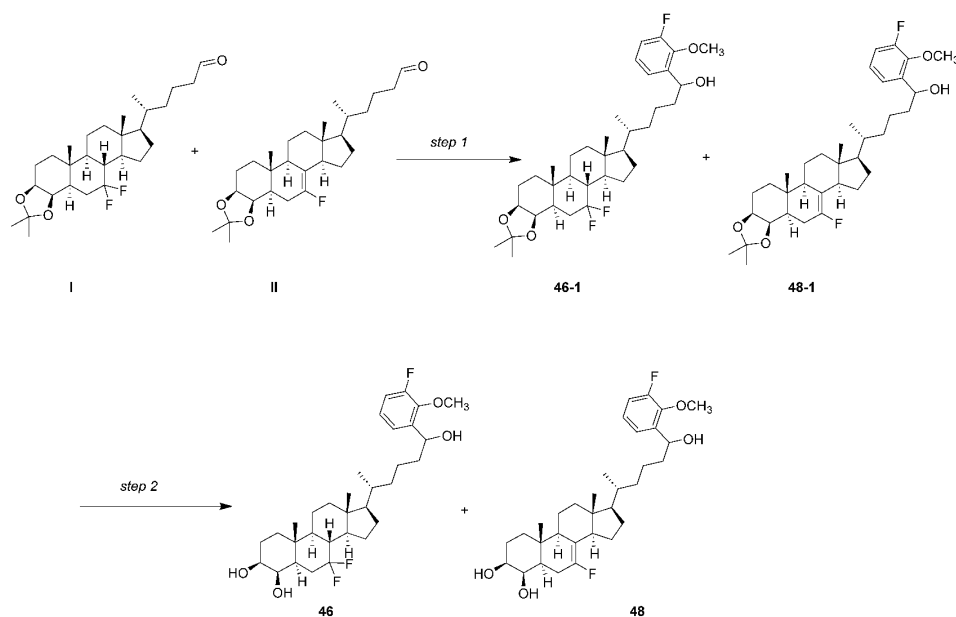
化合物 **45**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 12.1, 9.3 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 12.9, 5.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.52 (dt, J = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 16.6, 8.1 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.67 (dddd, J = 32.2, 23.7, 10.5, 6.3 Hz, 17H), 1.42 – 1.16 (m, 13H), 1.05 – 0.99 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.83 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 3H), 0.57 (dd, J = 14.6, 4.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -109.76, -113.02. LC-MS: [M+H-H₂O]⁺ = 485.65。

实施例 46 & 48

化合物 **46** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-甲氧基-3-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **48** (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(3-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。





第一步：将原料 1-溴-3-氟-2-甲氧基苯 (107 mg, 0.5 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (1.8 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中，反应体系在-78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状 **46-1** 和 **48-1** 粗品 (70 mg)，然后其直接用于下一步。

第二步：将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(3-氟-2-甲氧基苯基)己-1-醇 **46-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(3-氟-2-甲氧基苯基)己-1-醇 **48-1** 粗品 (70 mg, 0.11mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中，加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L)，反应体系在室温搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕，停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分SFC分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC_3, 3.0*150 mm, 3 um; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温: 37度) 得到

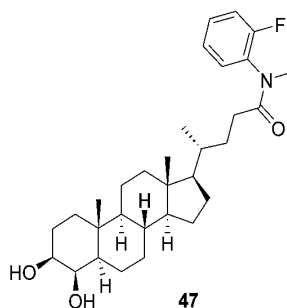
(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(3-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **46** (38.58 mg, 纯度100%, 收率53%, 保留时间 t_R = 1.341 min)和 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-甲氧基-3-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **48** (3.464mg, 纯度95.32%, 收率5%, 保留时间 t_R = 1.879 min)。

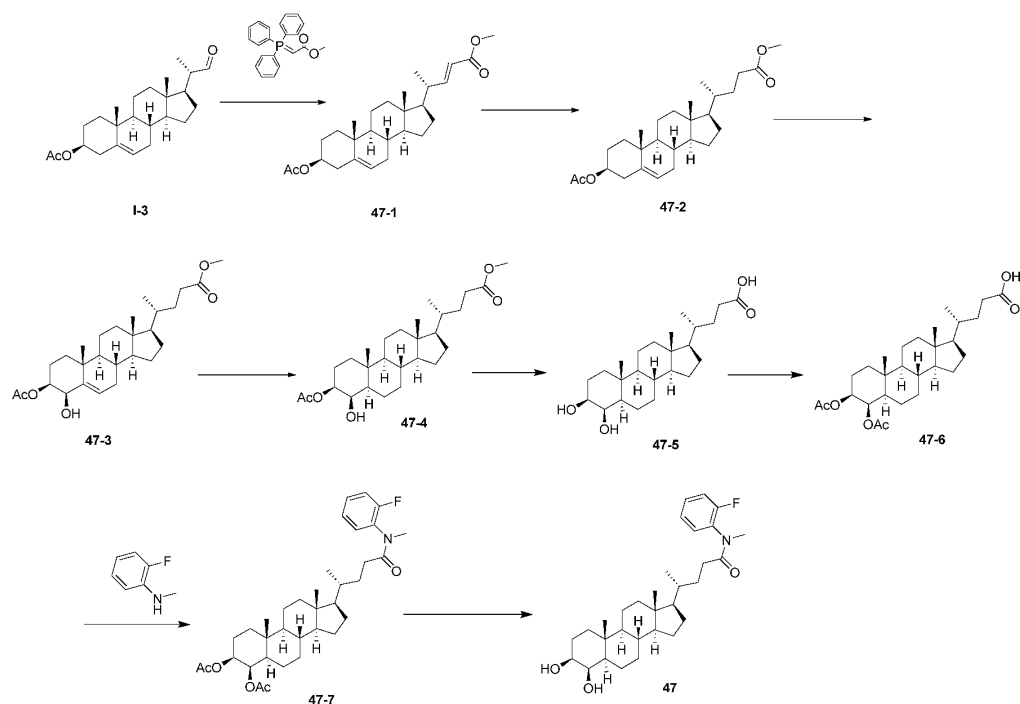
化合物 **46**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (dd, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 4.88 – 4.80 (m, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.57 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.83 – 1.64 (m, 10H), 1.32 (ddd, J = 59.4, 28.0, 19.9 Hz, 12H), 1.10 – 1.00 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (dd, J = 6.5, 3.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 0.56 (t, J = 4.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -88.63, -89.26, -110.63, -111.26, -130.48, -130.51.

化合物 **48**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 4.84 (dt, J = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.67 (s, 1H), 3.53 (dt, J = 11.3, 4.0 Hz, 1H), 2.23 – 2.04 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.68 (dddd, J = 19.3, 16.3, 8.7, 3.9 Hz, 12H), 1.40 – 1.18 (m, 9H), 1.07 – 1.00 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.97 – 0.86 (m, 2H), 0.83 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 3H), 0.59 (d, J = 2.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -109.78, -130.48. LC-MS : $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 515.70$ 。

实施例 47

化合物 **47** (3S,4R,5R,8S,9S,10R,13R,14S,17R,20R)-N-(2-氟苯基)-3,4-二羟基-N-甲基-5 α -胆烷-24-酰胺的制备





第一步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aS)-1-[(1S)-1-甲酰基乙基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **I-3** (2 g, 5.368 mmol)溶于四氢呋喃 (30 mL)中,室温下加入甲氧甲酰基亚甲基三苯基膦 (5.38 g, 16.105 mmol),随后升至 90°C 加热搅拌, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=10:1)监测,反应结束后。冷至室温,加入水和乙酸乙酯萃取,有机相分离干燥,浓缩后经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=20:1~5:1)纯化得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R, 3E)-5-甲氧基-5-氧亚基戊-3-烯-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **47-1** (1.4 g, 54.76%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 6.82 (dd, $J = 15.6, 9.0$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.64 – 4.52 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.86 – 1.81 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 5H), 1.22 (dd, $J = 8.4, 3.8$ Hz, 3H), 1.18 – 1.09 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 – 0.90 (m, 2H), 0.88 – 0.78 (m, 1H), 0.69 (s, 3H).

第二步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R, 3E)-5-甲氧基-5-氧亚基戊-3-烯-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **47-1** (1.4 g, 3.266 mmol)溶于 THF (5 mL)和 MeOH (3 mL)的混合溶剂中,依次加入氯化镍 (0.42 g, 3.266 mmol)和硼氢化钠 (0.19 g, 4.900 mmol)后,室温搅拌。TLC(石油醚: 乙酸乙酯=10:1)监测。反应结束后,加入水和乙酸乙酯萃取,有机相分离,干燥,浓缩后经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=30:1~10:1)纯化得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-5-甲氧基-5-氧亚基戊-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b,

4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **47-2** (1.1 g, 66.47%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.30 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21 (td, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 4H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 5H), 1.27 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 1.18 – 1.02 (m, 5H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H).

第三步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-5-甲氧基-5-氧亚基戊-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **47-2** (1.1 g, 2.554 mmol)溶于氯仿 (10 mL)中, 依次加入二氧化硒 (1.42 g, 12.772 mmol)和 NMM (1.55 g, 15.326 mmol), 随后升至 75°C, 搅拌。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测, 反应结束后, 硅藻土过滤除去不溶固体, 滤液加入水和二氯甲烷萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=30:1~2:1) 纯化得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-5-甲氧基-5-氧亚基戊-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **47-3** (630 mg, 1.270 mmol, 49.70%)白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5.73 – 5.63 (m, 1H), 4.70 (dt, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 22.0 Hz, 3H), 2.40 – 2.14 (m, 2H), 2.09 (s, 4H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.85 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.54 – 1.52 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 3H), 1.34 – 1.21 (m, 4H), 1.20 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 1.09 – 1.04 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.67 (d, J = 15.0 Hz, 3H).

第四步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-5-甲氧基-5-氧亚基戊-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **47-3** (30 mg, 0.067 mmol)溶于醋酸 (3 mL)中, 加入二氧化铂 (15.25 mg, 0.067 mmol)后, 氢气置换, 随后升至 40°C 搅拌。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测, 反应结束后, 过滤除去催化剂, 随后浓缩除去大部分醋酸, 以饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1~2:1) 纯化得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-5-甲氧基-5-氧亚基戊-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **47-4** (8 mg, 0.016 mmol, 23.89%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.70 (dd, J = 11.8, 4.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.40 – 2.17 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.97 – 1.78 (m, 4H), 1.77 – 1.71 (m, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.32 (dd, J = 24.6, 13.3 Hz, 7H), 1.08 (q, J = 9.9, 8.1 Hz, 4H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.63 (s, 3H), 0.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H).

第五步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-5-甲氧基-5-氧亚基戊-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 **47-4** (100 mg, 0.223 mmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)和甲醇 (2 mL)的混合溶剂中, 室温下加入氢氧化锂 (0.669 mL, 0.669 mmol), 随后继续在室温下搅

拌, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测。反应结束后, 加入 1N 盐酸交接 pH=3-4, 随后加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1~0:1) 纯化得 3 β -羟基-4 β -羟基-5 α -胆烷-24-酸 **47-5** (70 mg, 72.00%) 白色固体。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 3.62 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 14.5, 5.3 Hz, 2H), 1.77 – 1.63 (m, 4H), 1.55 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 1.16 – 1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 4H), 0.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.67 (s, 3H), 0.62 (d, J = 12.6 Hz, 1H).

第六步 称取 3 β -羟基-4 β -羟基-5 α -胆烷-24-酸 **47-5** (72 mg, 0.183 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三乙胺 (0.076 mL, 0.550 mmol) 和 DMAP (2.24 mg, 0.018 mmol) 后, 室温搅拌下, 加入乙酸酐 (0.034 mL, 0.367 mmol), 随后继续搅拌, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测。反应结束后, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1~3:1) 纯化得 4 β -乙酰氧基-3 β -乙酰氧基-5 α -胆烷-24-酸 **47-6** (81 mg, 83.39%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.18 (s, 1H), 4.77 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.25 (q, J = 9.7, 8.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.92 – 1.70 (m, 5H), 1.69 – 1.37 (m, 7H), 1.35 – 1.25 (m, 7H), 1.09 (q, J = 18.1, 14.6 Hz, 4H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H).

第七步 称取 4 β -乙酰氧基-3 β -乙酰氧基-5 α -胆烷-24-酸 **47-6** (50 mg, 0.105 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下滴加 SOCl₂ (0.015 mL, 0.210 mmol), 随后在 40°C 下搅拌 2 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测, 反应完后, 浓缩除去溶剂, 随后再以二氯甲烷稀释, 冰浴冷却下加入二异丙基乙基胺 (0.017 mL, 0.105 mmol), 接着滴加 (2-氟苯基)(甲基)胺 (13.14 mg, 0.105 mmol), 滴加完后, 渐渐升温至 40°C, 搅拌过夜。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测, 反应结束后, 冷却至室温, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=30:1~2:1) 纯化得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-1-[(2R)-5-[(2-氟苯基)(甲基)氨基]-5-氧亚基戊-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **47-7** (20 mg, 29.39%) 白色固体。

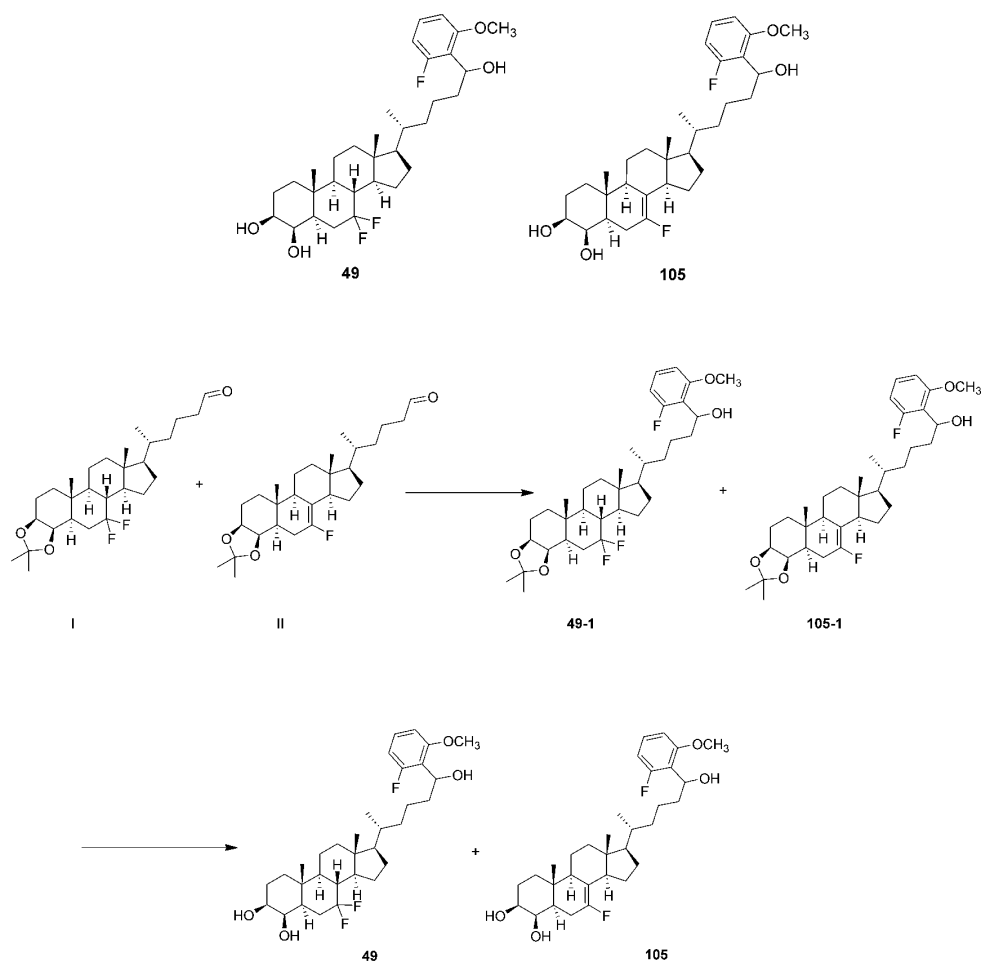
第八步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-1-[(2R)-5-[(2-氟苯基)(甲基)氨基]-5-氧亚基戊-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **47-7** (60 mg, 0.103 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和甲醇 (1 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸钾 (28.41 mg, 0.206 mmol) 后室温搅拌, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测, 反应结束后, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1~1:1) 纯化得 (3S, 4R, 5R, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R, 20R)-N-(2-氟苯基)-3,4-二羟基-N-甲基-5 α -胆烷-24-酰胺 **47** (40 mg, 0.076 mmol, 74.10%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 (q, J = 9.8, 9.4 Hz, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.53 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.85 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 6H), 1.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.06 – 0.99 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 – 0.82 (m,

5H), 0.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 0.57 (s, 3H), 0.52 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -121.32. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500.45$.

实施例 49 & 105

化合物 49 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 105 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



第一步：将原料 2-溴-1-氟-3-甲氧基苯 (107 mg, 0.5 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至 -78°C ，加入正丁基锂 (1.8 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 I 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-

4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中, 反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到无色油状 **49-1** 和 **105-1** 粗品 (70 mg), 然后其直接用于下一步。

第二步: 将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(6-氟-2-甲氧基苯基)己-1-醇 **49-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)己-1-醇 **105-1** 混合物 (70 mg, 0.11mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并 EA 层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分 SFC 分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3μm; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温: 37 度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **49** (44.57 mg, 纯度 100%, 收率 68.30 %, 保留时间 $t_R = 1.876$ min) 和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 (4.28 mg, 纯度 93.67%, 收率 6.42 %, 保留时间 $t_R = 2.785$ min)。

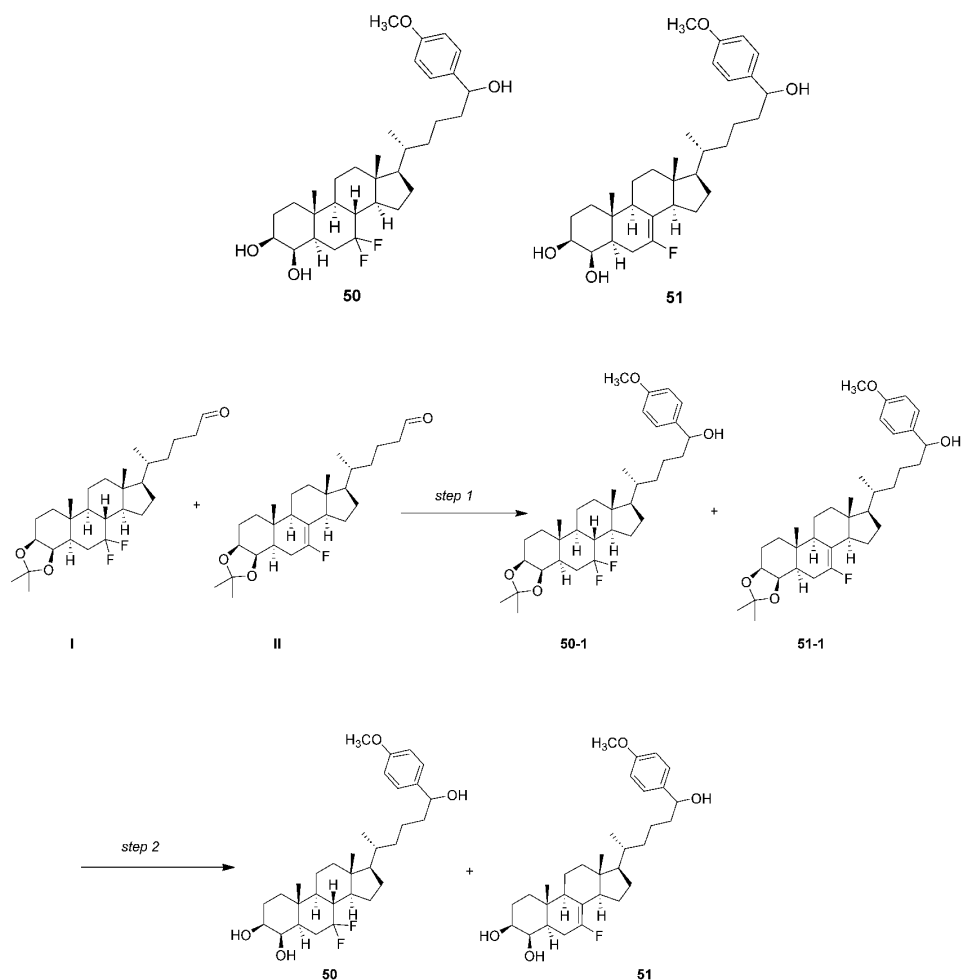
化合物 **49**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (td, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 2H), 5.01 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 2.31 – 2.09 (m, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.64 (m, 10H), 1.51 – 1.22 (m, 10H), 1.15 – 1.08 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H), 0.90 (dd, $J = 6.4, 4.5$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.62, -89.25, -110.62, -111.24, -117.19, -117.26.

化合物 **105**: ¹H NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (dd, $J = 14.9, 8.3$ Hz, 1H), 6.69 (dt, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 16.9, 8.6$ Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.97- 1.78 (m, 7H), 1.48 – 1.24 (m, 8H), 1.15-1.07 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.93 – 0.88 (m, 3H), 0.62 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.83, -117.20, -117.28.

实施例 50 & 51

化合物 **50** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 **51** (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(4-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步：将原料 4-溴-1-甲氧基苯 (98 mg, 0.5 mmol, 3.5 eq) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL) 中，体系冷却至 -78°C，加入正丁基锂 (1.8 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中，反应

体系在-78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1, 磷钼酸烤板) 监测反应进度, 原料消耗完毕。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到无色油状 **50-1** 和 **51-1** 粗品 (70 mg), 然后其直接用于下一步。

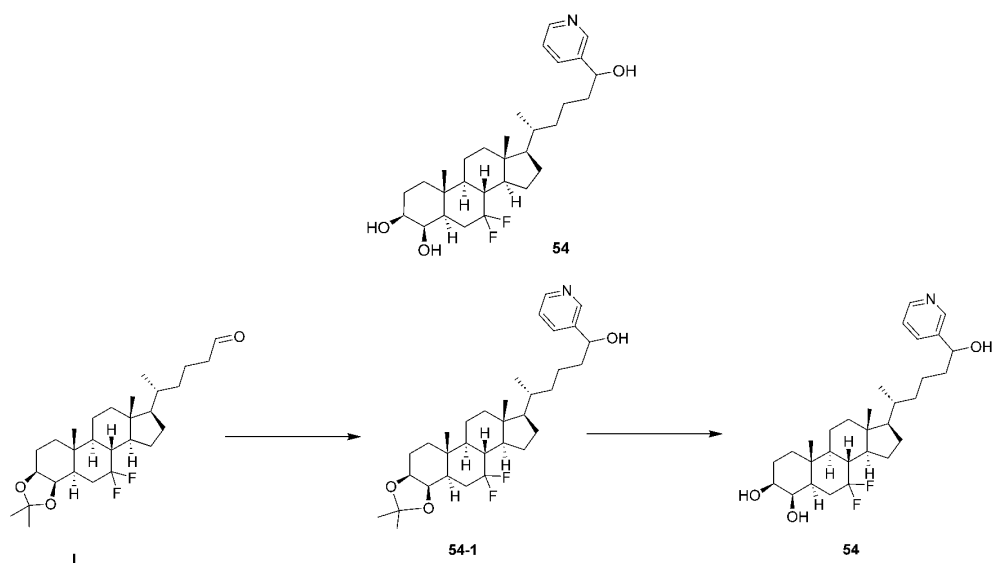
第二步: 将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-甲氧基苯基)己-1-醇 **50-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-甲氧基苯基)己-1-醇 **51-1** 粗品 (70 mg, 0.11mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并EA层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分SFC分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC_3, 3.0*150mm, 3 um; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40 ; 流速: 1.5 毫升 / 分钟; 柱温: 37 度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(4-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **50** (43.21 mg, 纯度100%, 收率66.35%, 保留时间 t_R = 2.329 min) 和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(4-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **51** (3.77 mg, 纯度 80.81 %, 收率4.85 %, 保留时间 t_R = 3.557 min)。

化合物 **50**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.54 (dd, J = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 1H), 3.53 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 2.22 – 1.99 (m, 2H), 1.89 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.58 (m, 10H), 1.43 – 1.12 (m, 11H), 0.99 (s, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 2H), 0.81 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 0.58 (d, J = 2.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.26, -110.63, -111.26.

化合物 **51**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 2.66 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.86 (ddt, J = 46.3, 23.4, 12.1 Hz, 12H), 1.64 – 1.56 (m, 5H), 1.48 – 1.36 (m, 6H), 1.14 – 1.05 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.91 – 0.87 (m, 3H), 0.62 (d, J = 2.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.79. LC-MS:[M+H-H₂O]⁺ = 497.60

实施例 54

化合物 **54** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。

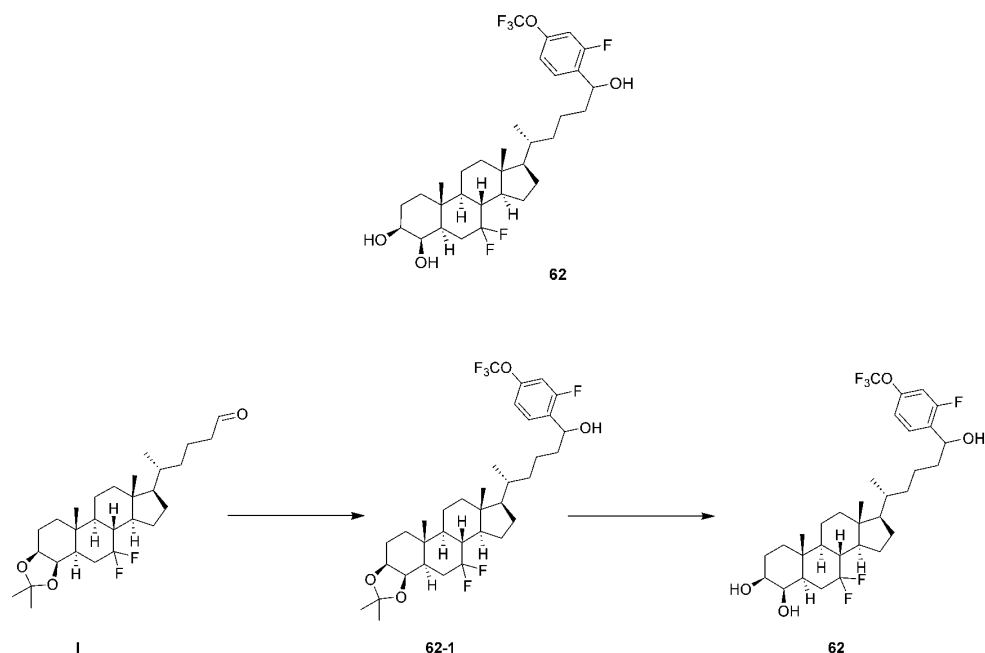


将原料 3-溴吡啶(169 mg, 1.07mmol, 5eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中, 体系冷却至 -78°C , 加入正丁基锂 (0.34mL, 0.86mmol, 4eq), 并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (100 mg, 0.214 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中, 反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕。将 10 mL 水加入到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到白色固体 **54-1**, 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中, 缓慢滴加 3M 盐酸水溶液 (1ml), TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入水加入到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **54** (36.95mg, 纯度 99.63%, 收率 34%)。

化合物 **54**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J = 18.2, 3.1$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.8, 4.9$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 4H), 1.75 – 1.66 (m, 4H), 1.58(s, 3H), 1.43 – 1.29 (m, 7H), 1.22 (s, 1H), 1.11 (dd, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.26, -110.62, -111.25.

实施例 62

化合物 **62** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-{2-氟-4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



第一步：将原料 1-溴-2-氟-4-[(三氟甲基)氧基]苯 (97 mg, 0.37 mmol, 3.5 eq) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL) 中，体系冷却至 -78°C，加入正丁基锂 (1.28 mL, 0.32 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中，反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-{2-氟-4-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-1-醇 **62-1** 粗品 (50 mg)，直接投下一步。

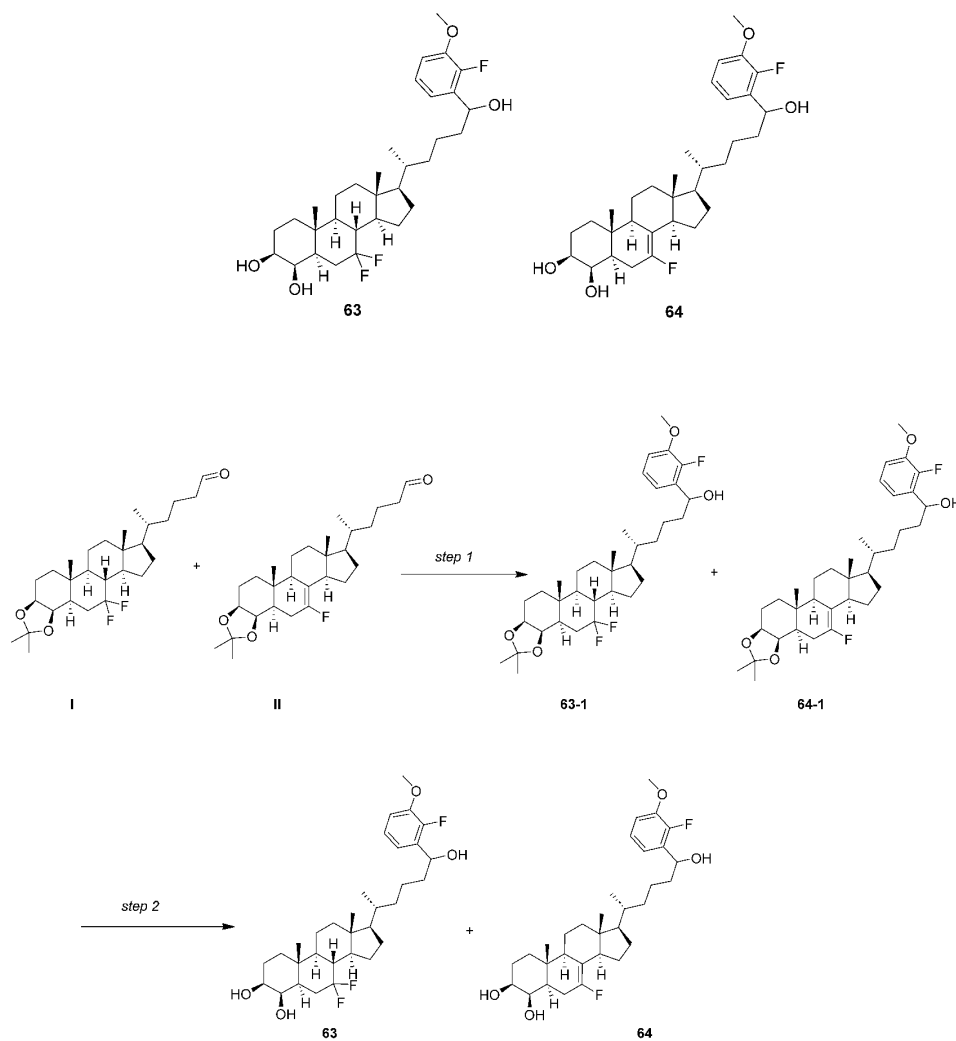
第二步：将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-{2-氟-4-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-1-醇 **62-1** (50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入稀盐酸 (1 mL, 3 mol/L)，反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并 EA 层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=65 : 35) 纯化，得到白色固体，后手性拆分得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-{2-氟-4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **62** (19.80 mg, 纯度 95.76%，收率 50.53%)。

化合物**62**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (dd, $J = 13.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 12.2, 9.2$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 12.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.53 (dt, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.22 – 2.02 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.80 – 1.55 (m, 13H), 1.43 – 1.14 (m, 10H), 1.04 (dd, $J = 14.1, 5.4$ Hz, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.93 – 0.86 (m, 2H), 0.84 – 0.80 (m, 3H), 0.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, cdcl_3) δ -58.06, -58.07, -58.09, -88.65, -89.28, -110.65, -111.27, -115.89, -115.92.

实施例 63 & 64

化合物 **63** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-3-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **64** (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟-3-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步：将原料 1-溴-2-氟-3-甲氧基苯(77 mg, 0.37 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (1.28 mL, 0.32 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中，反应体系在-78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状 **63-1** 和 **64-1** 粗品 (70 mg)，然后其直接用于下一步。

第二步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟-3-甲氧基苯基)己-1-醇 **63-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-甲氧基苯基)己-1-醇 **64-1** 粗品 (50 mg, 0.1mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L)，反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕，停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分 SFC分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3μm; 流动相: A/B : CO₂/MeOH(0.1%DEA)=70/30 ; 流速: 2.0 毫升 / 分钟; 柱温: 37 度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-3-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **63** (29.11 mg, 纯度99.70%, 收率77.81%, 保留时间 t_R = 1.966 min)和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-氟-3-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **64** (2.06mg, 纯度98.77%, 收率5.70%, 保留时间 t_R = 2.943 min)。

化合物 **63**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (dt, J = 13.5, 7.9 Hz, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 5.05 – 4.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.89 – 1.63 (m, 13H), 1.39 (ddd, J = 29.8, 17.0, 8.6 Hz, 8H), 1.11 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.89 (dd, J = 6.4, 4.2 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 2.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.26, -142.59, -142.62.

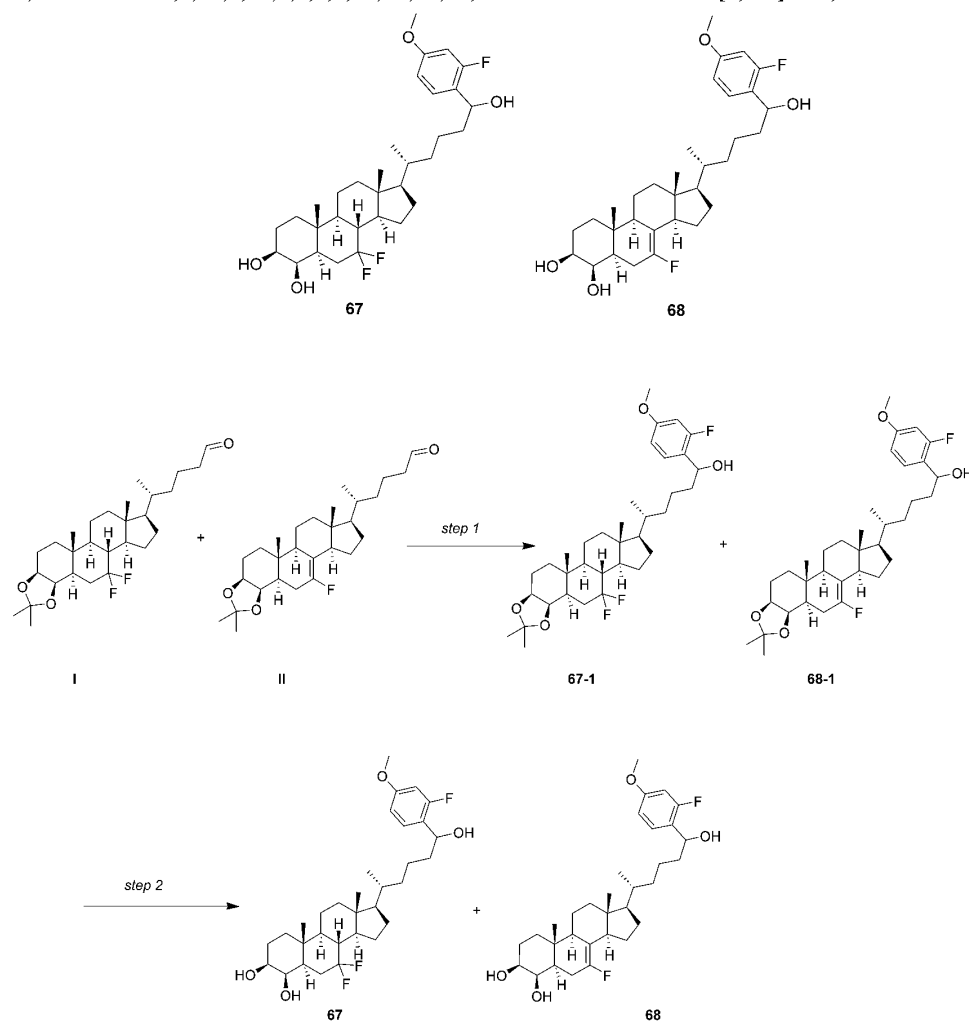
化合物 **64**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 12.2, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 2.68 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.00 – 1.75 (m, 10H), 1.64 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 1.52 – 1.44 (m, 5H), 1.14 (dd, J = 18.2, 5.5 Hz, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.96 – 0.92 (m, 3H), 0.89 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 2H), 0.66 (d, J = 2.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)

δ -109.79, -142.59, -142.62.

实施例 67 & 68

化合物 67 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 68 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



第一步：将原料 1-溴-2-氟-4-甲氧基苯 (76 mg, 0.37 mmol, 3.5 *eq*)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (1.28 mL, 0.32 mmol, 3.0 *eq*)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 I 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-

4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中, 反应体系在-78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到无色油状 **67-1** 和 **68-1** 粗品 (70 mg), 然后其直接用于下一步。

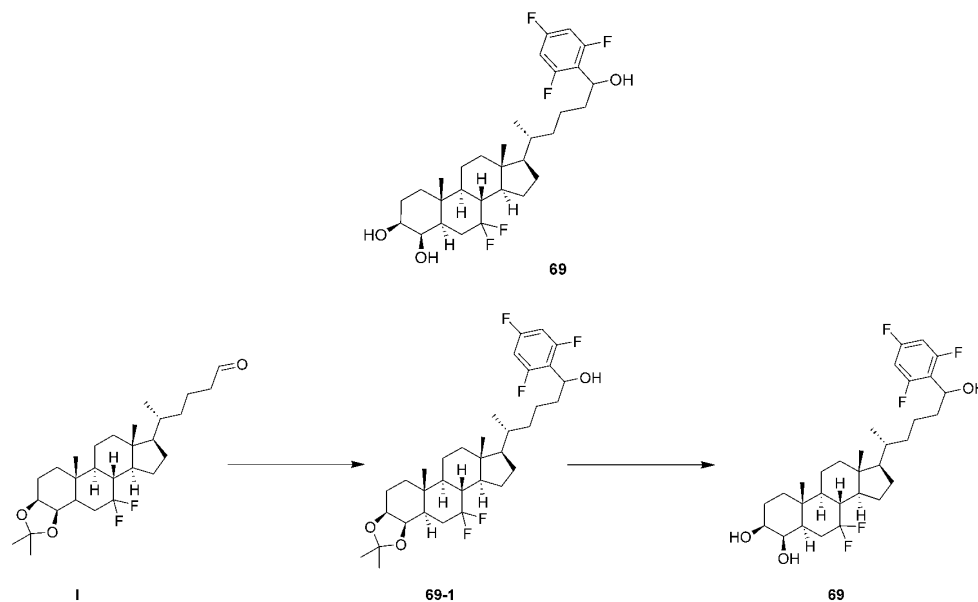
第二步: 将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)己-1-醇 **67-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)己-1-醇 **68-1** 粗品 (50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3 mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并 EA 层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=65:35) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分 SFC 分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0×150 mm, 3 μm; 流动相: A/B: CO₂/MeOH (0.1% DEA)=65/35 流速: 2.0 毫升/分钟; 柱温: 37 度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **67** (16 mg, 纯度 100%, 收率 29.77%, 保留时间 $t_R = 1.135$ min) 和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **68** (1.17 mg, 纯度 98.44%, 收率 2.57%, 保留时间 $t_R = 1.497$ min)。

化合物 **67**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (td, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.82 (m, 5H), 1.68 (m, 4H), 1.38 (m, 10H), 1.08 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.89 (dd, J = 6.4, 4.5 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 2.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.26, -110.63, -111.25, -117.79, -117.83. LC-MS: [M+1-H₂O]⁺ = 535.80。

化合物 **68**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (td, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 13.1, 6.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.74 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 11.8 Hz, 4H), 1.45 (dd, J = 12.6, 5.6 Hz, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.08 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (dd, J = 6.4, 4.3 Hz, 4H), 0.62 (d, J = 2.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -109.79, -117.80, -117.83. LC-MS: [M+H-H₂O]⁺ = 515.70。

实施例 69

化合物 **69** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2,4,6-三氟苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



第一步：将原料 2-溴-1,3,5-三氟苯 (79 mg, 0.37 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (1.28 mL, 0.32 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中，反应体系在-78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,4,6-三氟苯基)己-1-醇 **69-1** 粗品 (50 mg) 直接投下一步。

第二步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,4,6-三氟苯基)己-1-醇 **69-1** (50 mg, 0.1mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL)中，加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L)，反应体系在室温搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分SFC分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC_3, 3.0*150mm, 3um; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=70/30; 流速: 2.0 毫升/分钟; 柱温: 37度) 得到(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-

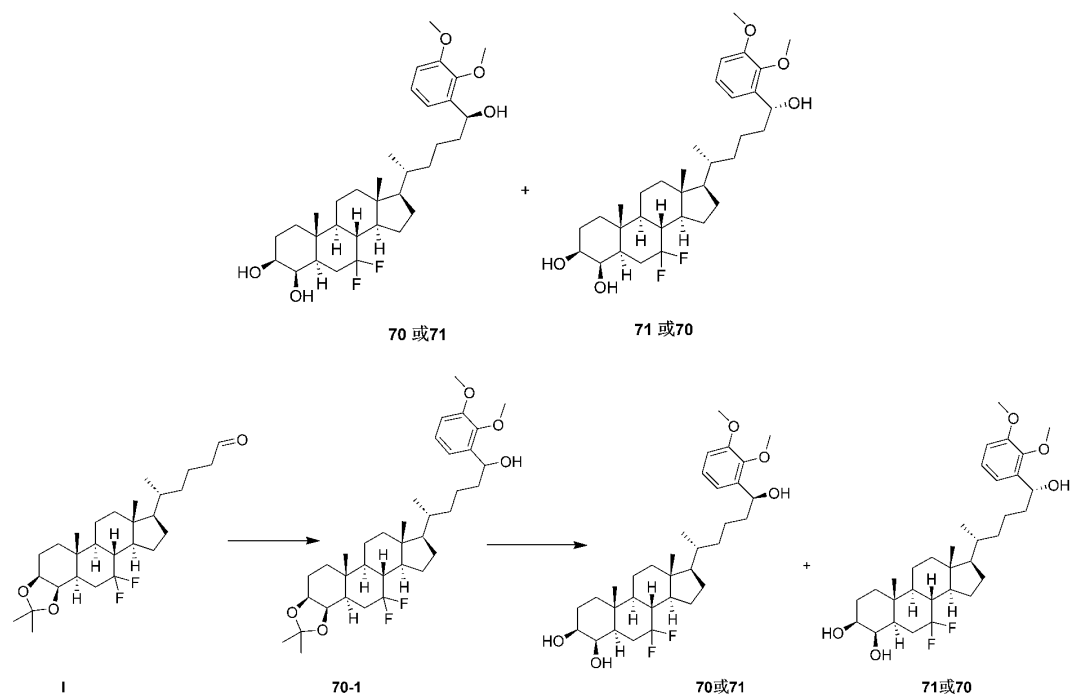
(2,4,6-三氟苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **69** (13.91mg, 纯度98.75%, 收率24.77%, 保留时间 $t_R = 1.107$ min)。

化合物 **69**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.65 (m, 2H), 4.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.83 (m, 5H), 1.68 (ddd, $J = 13.6, 10.8, 5.5$ Hz, 3H), 1.35 (m, 9H), 1.11 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, $J = 16.3, 5.7$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.64, -89.27, -109.16, -110.64, -111.26, -112.09, -112.16.

实施例 70&71

化合物 **70** 或 **71** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,3-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

化合物 **71** 或 **70** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,3-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步: 将原料 1-溴-2,3-二甲氧基苯 (81.4 mg, 0.38 mmol, 3.5 eq) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 体系冷却至 -78°C , 加入正丁基锂 (0.13 mL, 0.32 mmol, 3.0 eq), 并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中, 反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加到反应体系中, 使

用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (20 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到无色油状 (5R) -5- ((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR) -11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧基-8-基) -1- (2,3-二甲氧基苯基) 己-1-醇粗品, 粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=90 : 10) 纯化, 得到白色固体 (5R) -5- ((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR) -11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧基-8-基) -1- (2,3-二甲氧基苯基) 己-1-醇 **70-1** (32 mg, 收率 49%)。

第二步: 将反应物 (5R) -5- ((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR) -11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧基-8-基) -1- (2,3-二甲氧基苯基) 己-1-醇 **70-1** (32 mg, 0.053 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3 mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1, 磷钼酸烤板) 检测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=75 : 25) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 柱: Daicel CHIRALPAK OZ3, 3×150mm, 3μm; 流动相: A/B: CO₂/MeOH (0.1%DEA) =50/50; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温度: 37度) 得到 **70** (5.68 mg, 纯度 94 %, 收率 18 %, 保留时间 t_R = 1.909 min) 和 **71** (5.06 mg, 纯度 95 %, 收率 16 %, 保留时间 t_R = 2.840 min)。

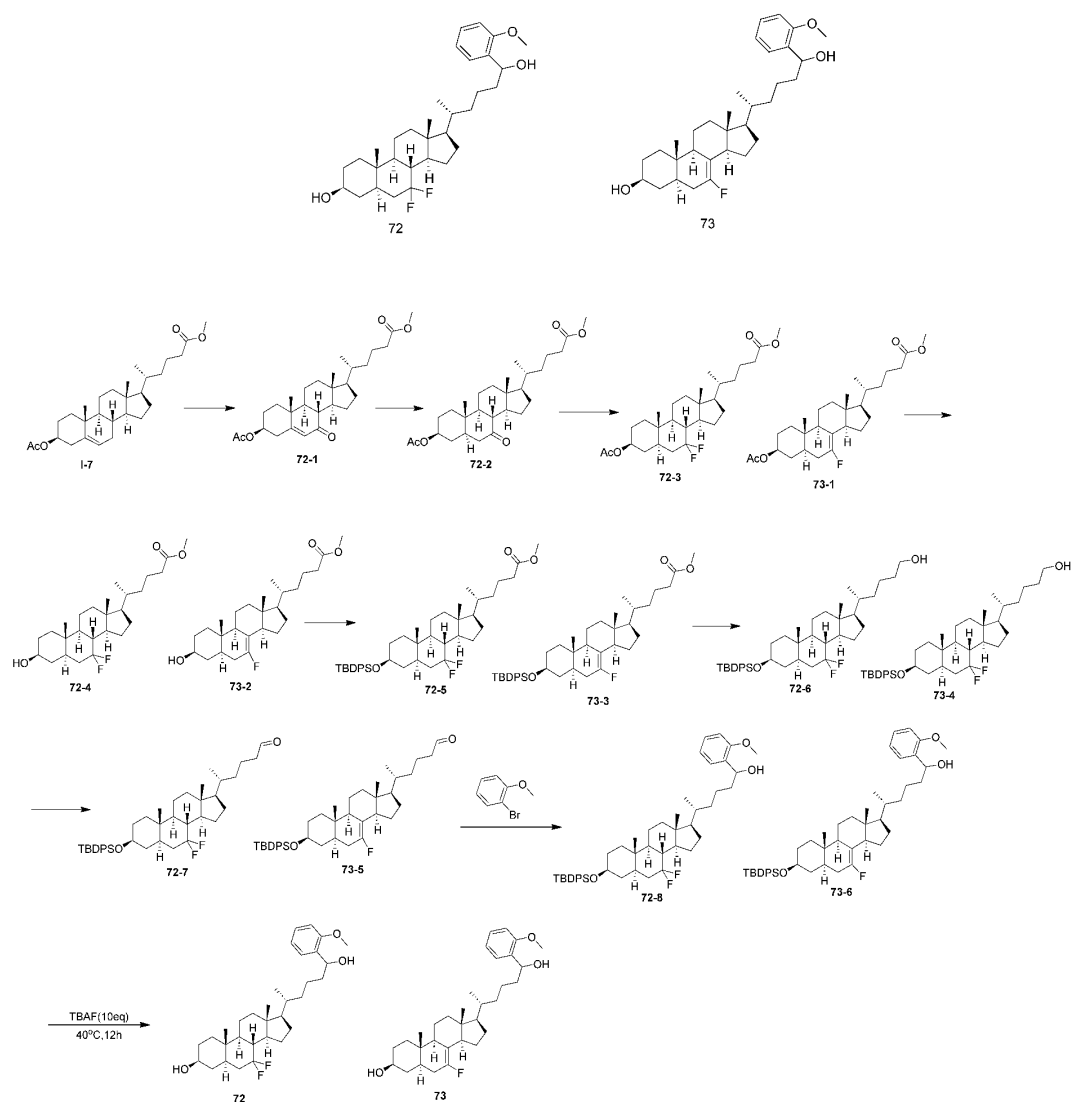
化合物 **70**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.32 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.94 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 4H), 1.72 – 1.60 (m, 4H), 1.48 – 1.37 (m, 6H), 1.30 – 1.24 (m, 3H), 1.16 – 1.08 (m, 2H), 1.07 – 1.02 (m, 4H), 1.01 – 0.95 (m, 1H), 0.94 – 0.85 (m, 4H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.94 (d, J = 235.7 Hz, 1F), -110.94 (d, J = 236.0 Hz, 1F).

化合物 **71**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 2.40 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.01 (m, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 4H), 1.77 – 1.65 (m, 5H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.50 – 1.33 (m, 6H), 1.32 – 1.24 (m, 3H), 1.23 – 1.16 (m, 1H), 1.14 – 1.03 (m, 6H), 1.01 – 0.93 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.95 (d, J = 236.5 Hz, 1F), -110.94 (d, J = 236.0 Hz, 1F).

实施例 72 & 73

化合物 **72** (1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇的制备

化合物 73 (1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇的制备



第一步 将(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **1-7** (1g, 2.25 mmol, 1eq)溶于四氢呋喃 (10 mL), 向溶液中加入乙酸钴 (80mg, 0.45mmol, 0.2eq), N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (0.15 g, 0.90mmol, 0.4eq), 过氧化叔丁醇(1.01 g, 11.25 mmol, 5 eq), 室温搅拌 20 小时。反应完成后, 加入 30mL 水, 用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取, 将得到的有机相用无水硫酸钠干燥后旋干得到粗品, 粗品经硅胶过柱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化得到(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-4-氧亚基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **72-1** (0.6 g, 1.31mmol, 收率: 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.80 – 4.64 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.48

(dddd, $J = 15.6, 12.1, 9.1, 2.4$ Hz, 3H), 2.25 (ddd, $J = 22.3, 12.9, 5.3$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.46 (m, 5H), 1.40 (ddd, $J = 11.6, 8.9, 4.3$ Hz, 2H), 1.28 (ddd, $J = 10.9, 10.5, 5.9$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 – 1.05 (m, 3H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

第二步 将化合物 (5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-4-氧亚基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **72-1** (0.6 g, 1.31 mmol, 1eq) 溶于 乙酸乙酯 (15 mL) 中, 然后向其中加入 钨碳 (10%) (120mg), 室温搅拌 12 小时后。过滤, 旋干有机溶剂得到产物 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **72-2** (450 mg, 0.977 mmol, 收率: 75%) 为油状化合物。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.36 – 5.24 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.00 – 2.81 (m, 5H), 2.70 – 2.58 (m, 5H), 2.55 – 2.47 (m, 2H), 2.42 (dt, $J = 13.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 6H), 2.09 – 1.99 (m, 3H), 1.86 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.69 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.28 (s, 3H).

第三步 将化合物 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **72-2** (150 mg, 0.326 mmol, 1.0eq), DAST (157 mg, 0.977 mmol, 3 eq) 溶于 四氢呋喃 (5 mL) 中, 80°C 搅拌 3 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应。反应完成后向其中加入水摧灭, 然后用 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤两次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到粗品, 然后经过硅胶分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 得到 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **72-3** 及 (5R)-5-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-7-乙酰氧基-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **73-1** 的白色固体混合物 (70 mg, 0.145 mmol, 以 **72-3** 计算收率: 45%)。

化合物 **72-3**: ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.75 – 4.63 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.34 – 2.22 (m, 2H), 2.10 – 1.91 (m, 5H), 1.84 (ddd, $J = 9.3, 7.6, 3.7$ Hz, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 5H), 1.57 – 1.49 (m, 3H), 1.45 – 1.22 (m, 7H), 1.09 (ddd, $J = 28.8, 14.4, 9.4$ Hz, 5H), 0.94 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H), 0.71 – 0.62 (m, 3H).

第四步 将混合物 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **72-3** 及 (5R)-5-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-7-乙酰氧基-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **73-1** 的混合物 (120 mg, 0.249 mmol, 1.0 eq) 溶于 甲醇 (5 mL) 中, 缓慢加入 碳酸钾 (171 mg, 1.243 mmol, 5.0 eq), 反应体系在室温搅拌 5 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用 乙酸乙酯 (3×25 mL) 萃取。合并 乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5 : 1) 纯化, 得到 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **72-4** 及 (5R)-5-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-7-羟基-9a,11a-二甲基-

2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **73-2** 白色固体混合物 (100 mg, 纯度 95%, 以 **72-4** 计算收率 91%), 粗品直接用于下一步反应。

第五步 将 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **72-4** 及 (5R)-5-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-7-羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **73-2** 混合物 (1.1 g, 2.496 mmol, 1.0 eq) 溶于二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入氯(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅烷 (1.72 g, 6.24 mmol, 2.5eq) 和咪唑 (0.84 g, 12.48 mmol, 5.0 eq) 反应体系在 40 度搅拌 12 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应进度。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×25 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 纯化, 得到 白色固体 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基]十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **72-5** 及 (5R)-5-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基]-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **73-3** 的混合物 (1.65g, 纯度 95%, 以 **72-5** 计算收率 92%)。

化合物72-5: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.56 (m, 4H), 7.36 – 7.26 (m, 6H), 3.55 (d, $J = 27.4$ Hz, 4H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 13.6, 6.1$ Hz, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 6H), 1.45 – 1.34 (m, 5H), 1.30 (dd, $J = 15.2, 11.1$ Hz, 4H), 1.23 – 1.13 (m, 5H), 1.04 – 1.00 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 3H), 0.76 – 0.71 (m, 3H), 0.69 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 0.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H).

第六步 将白色固体 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基]十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **72-5** 及 (5R)-5-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基]-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **73-3** 的混合物 (2.5 g, 3.682 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入四氢铝锂 (0.42g, 11.05mmol, 3eq), 反应体系在室温搅拌 1 小时。TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×25 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 纯化, 得到白色固体 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基]十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己-1-醇 **72-6** 及 (5R)-5-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基]-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己-1-醇 **73-4** 的混合物 (1.7g, 纯度 95%, 以 **72-6** 计算收率 72%)。

化合物72-6: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.62 (m, 4H), 7.45 – 7.33 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 3H), 1.54 (s, 7H), 1.38 (ddd, $J = 23.8, 18.6, 8.6$ Hz, 8H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 5H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 0.82 (s, 4H), 0.63 (s, 3H)

第七步 将白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基}十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己-1-醇 **72-6** 及(5R)-5-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基}-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己-1-醇 **73-4** 的混合物(1.6 g, 2.46 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(10 mL)中,加入戴斯-马丁氧化剂(2.08g, 4.92mmol, 2.0 eq),反应体系在室温搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)监测反应完全。将水(10 mL)加入到反应体系中,水层用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和亚硫酸钠(3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥,过滤和浓缩得到粗品。粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,得到白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基}十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己醛 **72-7** 及(5R)-5-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基}-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己醛 **73-5** 的混合物(1.4g, 纯度95%, 以**72-7**计算收率87%)。

化合物**72-7**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 6H), 3.59 (td, $J = 10.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.38(d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.04 (s, 10H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.62 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H)。

第八步 将原料1-溴-2-甲氧基苯(173 mg, 0.9 mmol, 4eq)溶解在无水四氢呋喃(3 mL)中,体系冷却至-78°C,加入正丁基锂(1.8 mL, 0.28 mmol, 3eq),并保持温度搅拌30 min。将白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基}十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己醛 **72-7** 及(5R)-5-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基}-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己醛 **73-5** 的混合物(150 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq)溶解在四氢呋喃(2 mL)中加入到上述反应液中,反应体系在-78°C搅拌30 min。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应完全。将10 mL水加入水加入到反应体系中,使用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤,合并有机相干燥,浓缩得到白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基}十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)己-1-醇 **72-8** 及(5R)-5-[(1R,3aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基}-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)己-1-醇 **73-6** 的粗品(70 mg, 0.11mmol),直接投下一步。

第九步 将白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基}十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)己-1-醇 **72-8** 及(5R)-5-[(1R,3aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-9a,11a-二甲基-7-[(2-甲基丙-2-基)二苯基甲硅基]氧基}-

2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)己-1-醇 **73-6** 的混合物(70 mg, 0.11mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 加入四丁基氟化铵 (1 mL, 1mol/L), 反应体系在 40 小时搅拌 12 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=65 : 35)纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分 SFC 分离(仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IE_3, 3.0*150mm, 3 μ m; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=50/50; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温: 37 度)得到 (1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 **72** (35mg, 纯度 100 %, 收率 56 %, 保留时间 t_R = 1.682 min)和 (1R,3aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 **73** (5mg, 纯度 100%, 收率 8 %, 保留时间 t_R = 2.241 min)。

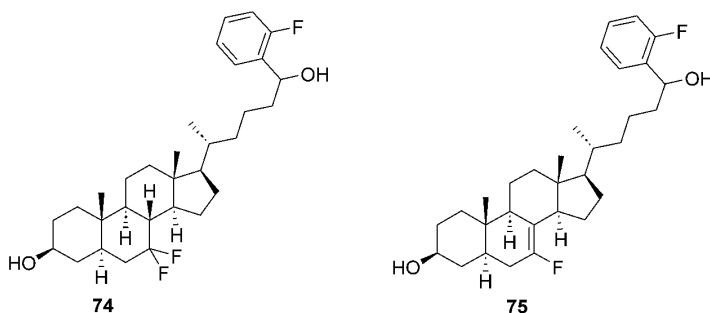
72: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.00 – 6.84 (m, 2H), 4.85 (dt, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.88 – 1.69 (m, 8H), 1.64 – 1.51 (m, 4H), 1.46 – 1.28 (m, 9H), 1.24 – 1.11 (m, 2H), 1.10 – 0.95 (m, 4H), 0.90 (dt, J = 7.6, 3.8 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.65 (d, J = 2.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.96, -89.59, -110.85, -111.48.

73: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 32.7, 7.8 Hz, 2H), 4.85 (dd, J = 14.9, 8.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 – 3.54 (m, 1H), 2.02 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.81 (ddd, J = 17.2, 12.6, 8.5 Hz, 6H), 1.64 (s, 2H), 1.54 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 1.44 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 3H), 1.34 – 1.28 (m, 5H), 1.13 – 1.02 (m, 4H), 0.91 (dd, J = 6.5, 3.6 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 0.71 – 0.60 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -106.98, -110.64.

实施例 74 & 75

化合物 **74** (1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇的制备

化合物 **75** (1R,3aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇的制备



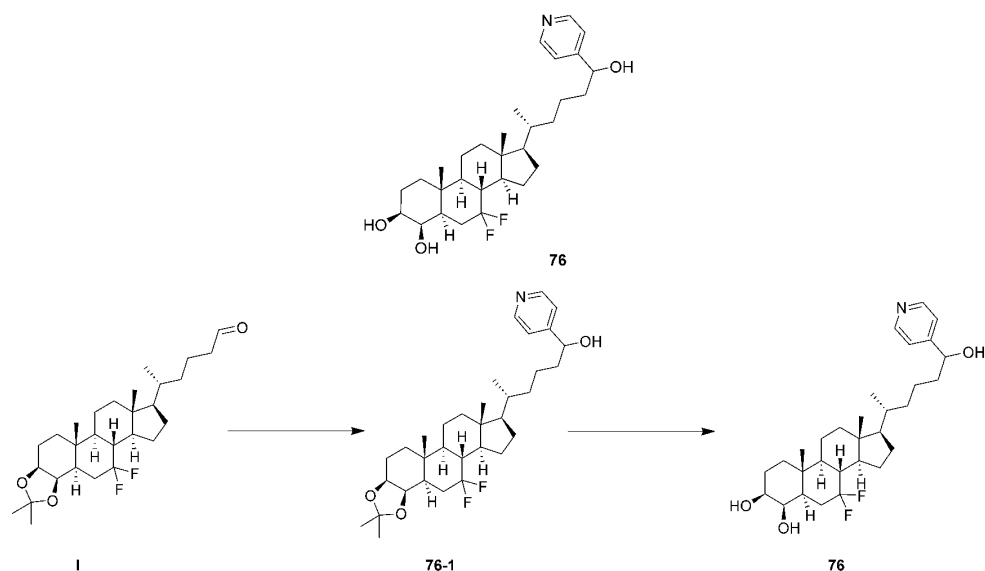
参照实施例 72&73, 将第八步的 1-溴-2-甲氧基苯换为 1-溴-2-氟苯, 并通过手性拆分 SFC 分离(仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IE_3, 3.0*150mm, 3um; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=50/50; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温: 37 度) 得到(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 74(35mg, 纯度 100 %, 收率 56 %, 保留时间 t_R = 1.167 min)和(1R,3aR,7S,9aS,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 75(5mg, 纯度 100%, 收率 8%, 保留时间 t_R = 1.410 min)。

化合物74: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.00 – 6.84 (m, 2H), 4.85 (dt, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.88 – 1.69 (m, 8H), 1.64 – 1.51 (m, 4H), 1.46 – 1.28 (m, 9H), 1.24 – 1.11 (m, 2H), 1.10 – 0.95 (m, 4H), 0.90 (dt, J = 7.6, 3.8 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.65 (d, J = 2.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.98, -89.60, -110.85, -111.48, -119.75, -119.78.

化合物75: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 32.7, 7.8 Hz, 2H), 4.85 (dd, J = 14.9, 8.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 – 3.54 (m, 1H), 2.02 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.81 (ddd, J = 17.2, 12.6, 8.5 Hz, 6H), 1.64 (s, 2H), 1.54 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 1.44 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 3H), 1.34 – 1.28 (m, 5H), 1.13 – 1.02 (m, 4H), 0.91 (dd, J = 6.5, 3.6 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 0.71 – 0.60 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ 110.61, 105.12, 105.11.

实施例 76

化合物 76 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(吡啶-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



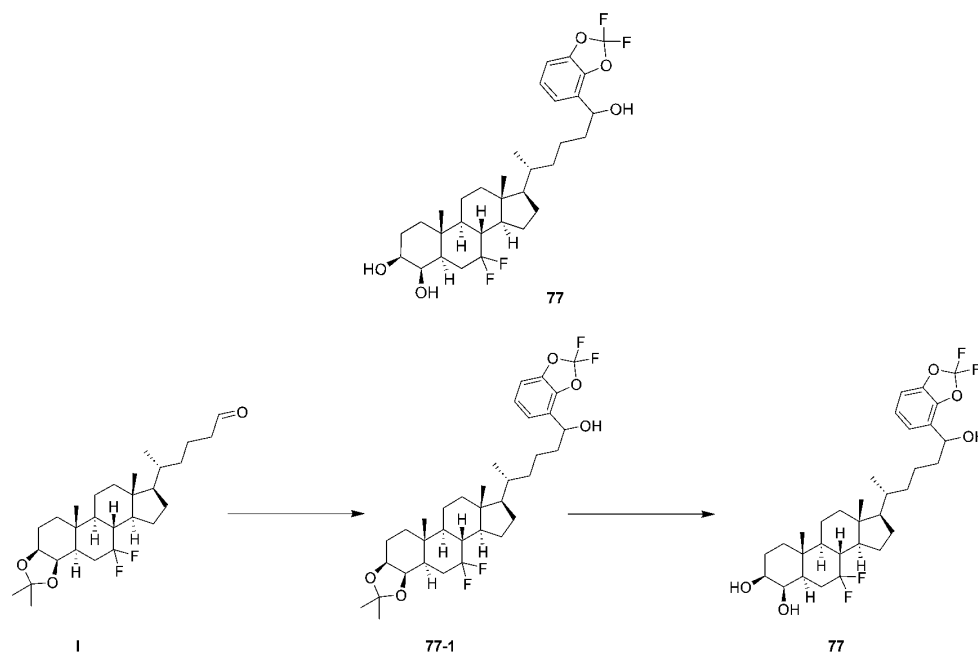
第一步：将原料 4-溴-吡啶 (118.50 mg, 0.75 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至 -78°C，加入正丁基锂 (2.5 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲并[1, 2-d][1,3]二羟基-8-基)己醛 **I** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入上述反应液中，反应体系在-78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 90: 10) 得到白色固体 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环-8-基)-1-(吡啶-4-基)己-1-醇 **76-1** (24 mg, 纯度 90%, 收率 18.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 22.6, 14.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 3H), 1.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.76 – 1.58 (m, 4H), 1.50 (s, 2H), 1.30 (s, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.07 (s, 2H), 0.90 (dd, *J* = 7.0, 3.8 Hz, 2H), 0.65 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H)。

第二步：将反应物 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环-8-基)-1-(吡啶-4-基)己-1-醇 **76-1** (24 mg, 0.044 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中，加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L)，反应体系在室温搅拌 1 h。通过TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=70 : 30) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3μm; 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =70/30; 流速: 2.0 毫升/分钟; 柱温度: 37度)得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(吡啶-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **76** (3.04 mg, 纯度100 %, 收率13.7 %, 保留时间_{tr} = 1.965 min) 。化合物 **76**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 4.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 10H), 1.46 – 1.23 (m, 10H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.62, -89.25, -109.77, -110.65, -111.24。

实施例 77

化合物 **77** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



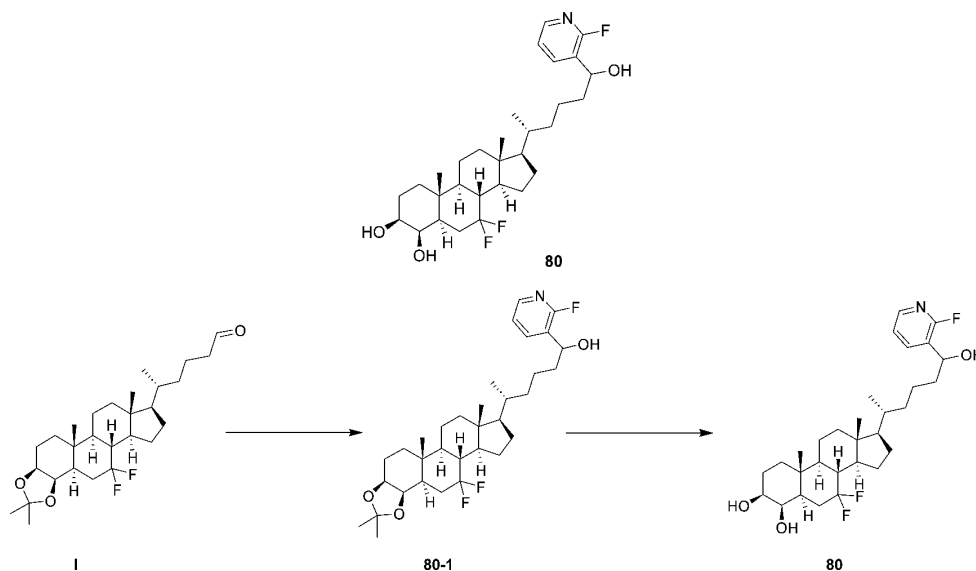
第一步：将原料 4-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二唑 (177.8 mg, 0.75 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (4 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (0.26 mL, 0.64 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中，反应体系在-78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板（石油醚：乙酸乙酯=5:1，磷钼酸烤板）监测反应完全。将 20 mL 水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (30 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得粗品，粗品通过柱层析（石油醚：乙酸乙酯=90 : 10）纯化，得到白色固体得到 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧杂环戊醇-8-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]三氧杂环戊烯-4-基)己-1-醇 **77-1** (80 mg, 收率 60%)。

第二步：将反应物 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧杂环戊醇-8-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]三氧杂环戊烯-4-基)己-1-醇 **77-1** (80 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中，加入稀盐酸 (1 mL, 3 mol/L)，反应体系在室温搅拌1 h。TLC板（石油醚：乙酸乙酯=5:1）监测反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=80 : 20）纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分(仪器：Waters Acquity UPCC；色谱柱：Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150 mm, 3 um；流动相：A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =70/30；流速：2.0毫升/分钟；柱温度：37度)得到(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基

)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **77** (28.80 mg, 纯度97%, 收率38%, 保留时间 t_R =0.921 min)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.94 – 4.83 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 2.30 – 2.05 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 6H), 1.75 – 1.63 (m, 3H), 1.50 – 1.39 (m, 4H), 1.38 – 1.32 (m, 3H), 1.31 – 1.20 (m, 2H), 1.16 – 1.08 (m, 2H), 1.07 – 1.02 (m, 4H), 1.01 – 0.94 (m, 1H), 0.92 – 0.85 (m, 3H), 0.65 (d, J = 1.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -49.75 (qd, J = 97.3, 9.6Hz, 2F), -88.95 (d, J = 235.8Hz, 1F), -110.94 (d, J = 235.9Hz, 1F).

实施例 80

化合物 **80** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



第一步：将原料 3-溴-2-甲氧基吡啶 (141 mg, 0.75 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (0.26 mL, 0.64 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (100 mg, 0.214 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入上述反应液中，反应体系在-78 °C 搅拌 30 min。TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟吡啶-3-基)己-1-醇 **80-1** (50 mg)粗品，直接投下一步。LC-MS:[M+H-H₂O]⁺ = 594.3。

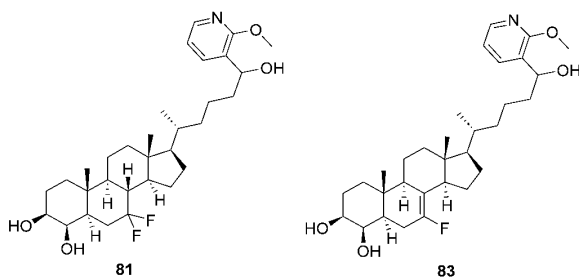
第二步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-(2-氟吡啶-3-基)己-1-醇**80-1** (50 mg, 0.086 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 =65 : 35) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3um; 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =60/40;流速: 1.5毫升/分钟; 柱温度: 37度)得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **80** (4.06 mg, 纯度100%, 收率8.07%, 保留时间 t_R =1.683 min)。

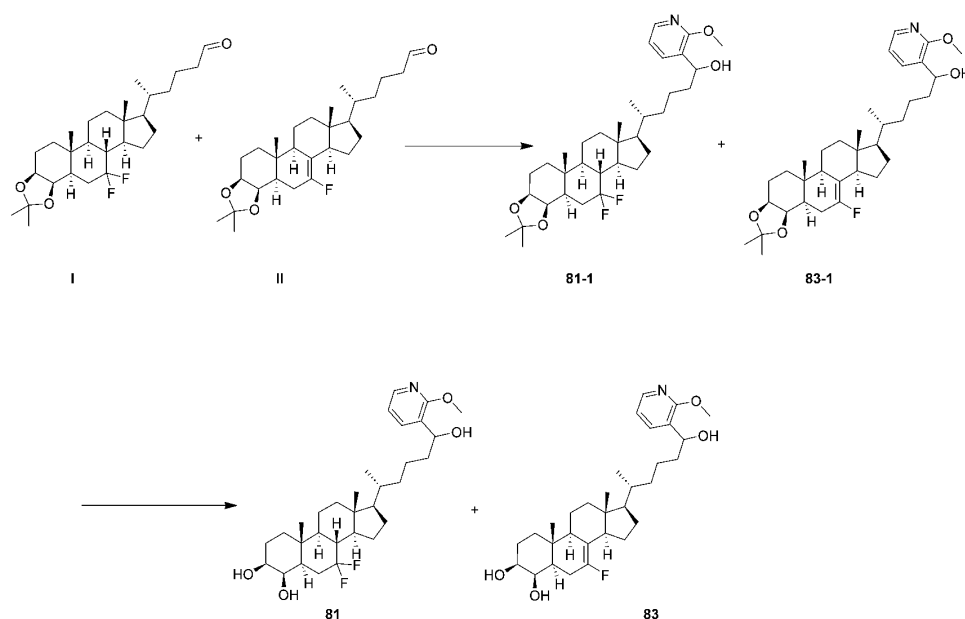
化合物**80**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 4H), 1.82 (d, J = 7.2 Hz, 7H), 1.72 (s, 4H), 1.40 (s, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (m, 3H), 0.90 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -72.48, -76.69, -88.63, -89.26, -110.61, -111.22. LC-MS: [M+H]⁺ = 524.35。

实施例 81 & 83

化合物 **81** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 **83** (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。





第一步：将原料 3-溴-2-甲氧基吡啶 (141 mg, 0.75 mmol, 3.5 *eq*) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL) 中，体系冷却至 -78°C ，加入正丁基锂 (0.26 mL, 0.64 mmol, 3.0 *eq*)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (100 mg, 0.214 mmol, 1.0 *eq*) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中，反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状 **81-1** 和 **83-1** 粗品混合物 (80 mg)，直接用于下一步。LC-MS: $([\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 594.3$ 。

第二步：将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aS,12bS)-11,11,12a-三氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **81-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **83-1** 粗品 (80 mg, 0.14 mmol, 1.0 *eq*) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入稀盐酸 (1 mL, 3 mol/L)，反应体系在室温搅拌 1 h。TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3 $\times$ 10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3 $\times$ 10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=65 : 35) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IB 4.6 $\times$ 250 mm, 5 μm ; 流动相: A/B: CO_2/MeOH (0.1% DEA) = 50/50;

流速：1.5毫升/分钟；柱温度：37度)得到(1R,3aS,3bS,5aS,6S,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4,5a-三氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **81** (22.46 mg, 纯度99.06%, 收率30.11%, 保留时间 t_R =1.484 min)和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **83** (1.98mg, 纯度89.13%, 收率2.75%, 保留时间 t_R =1.986 min)。

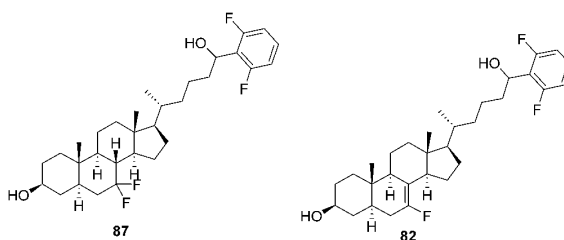
化合物 **81**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (m, 1H), 7.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.82 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.36 (m, 11H), 1.10 (s, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.90 (dd, J = 6.5, 3.3Hz, 3H), 0.66 (d, J = 1.8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.26, -110.63, -111.26. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536.35$ 。

化合物 **83**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.81 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.59 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.81 (dd, J = 20.6, 13.4 Hz, 6H), 1.77 (s, 3H), 1.61 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 7H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 1.5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -109.77. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516.35$ 。

实施例 82 & 87

化合物 **87** (1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇的制备

化合物 **82** (1R,3aR,7S,9aS,9bR,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇的制备



参照实施例 **74&75**, 将第八步的 1-溴-2-甲氧基苯换为 2-溴-1,3-二氟苯, 并通过手性拆分 SFC 分离(仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IB 4.6*250mm, 5 μm ; 流动相: A/B: CO_2/MeOH (0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温: 37 度) 得到(1R,3aS,3bR,7S,9aS,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 **87**(35mg, 纯度 100%, 收率 56%, 保留时间 t_R =1.293 min)和(1R,3aR,7S,9aS,9bR,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 **82**(5mg, 纯度 100%, 收率 8%, 保留时间 t_R =1.646 min)。

87: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.16 (m, 1H), 6.87 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H),

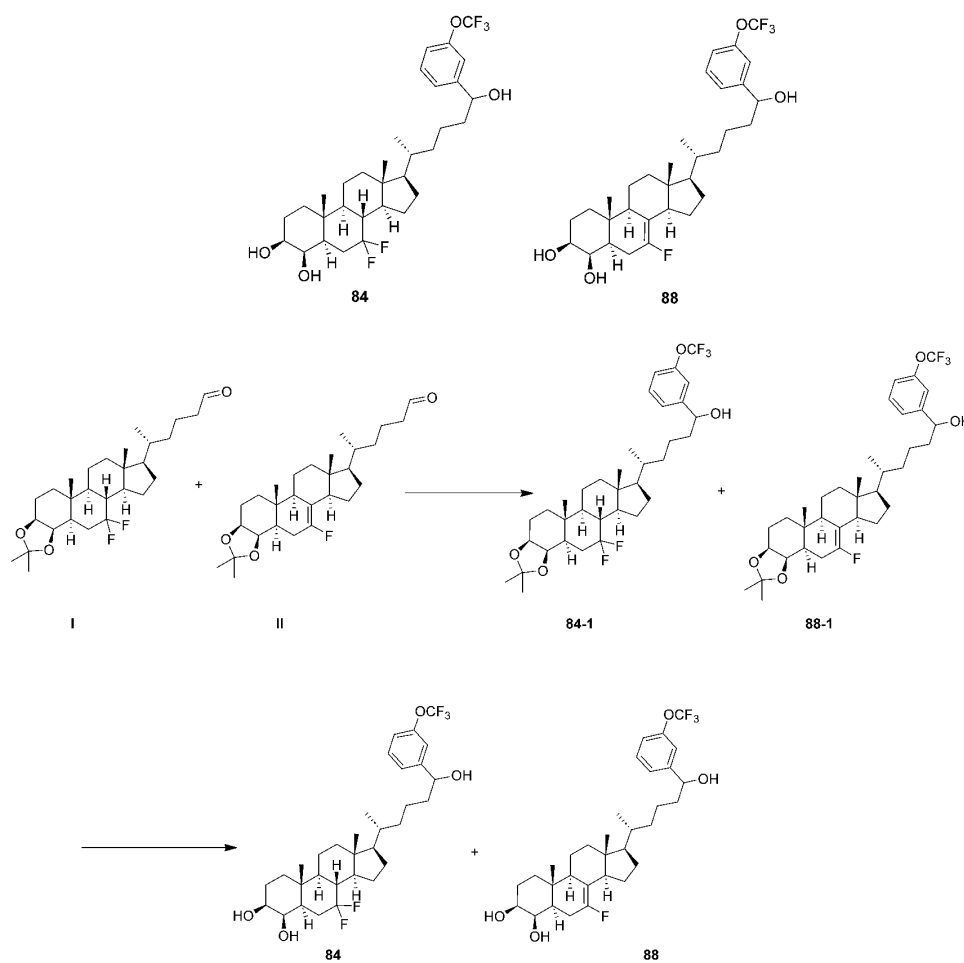
3.69 – 3.53 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 7H), 1.64 – 1.49 (m, 4H), 1.47 – 1.25 (m, 10H), 1.07 (ddd, $J = 27.8, 15.1, 11.4$ Hz, 5H), 0.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.97, -89.60, -110.85, -111.48, -115.39, -115.46.

82: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.63 (d, $J = 26.3$ Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 11.2, 8.9$ Hz, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.68 – 1.48 (m, 6H), 1.44 (dd, $J = 10.8, 5.9$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.30 (dd, $J = 11.6, 5.1$ Hz, 4H), 1.13 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.02 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 0.92 – 0.84 (m, 5H), 0.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H), 0.66 (dd, $J = 28.8, 3.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -110.61, -115.39, -115.46.

实施例 84 & 88

化合物**84** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-{3-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物**88** (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-{3-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步：将原料1-溴-3-[(三氟甲基)氧基]苯 (126.7 mg, 0.5 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (1.8 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中，反应体系在-78°C搅拌30 min。通过TLC板（石油醚:乙酸乙酯=5:1）监测反应完全。将10 mL 水加入 水加入到反应体系中，使用乙酸乙酯（100mL×3）萃取，合并有机相用饱和氯化钠（10 mL）洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状**84-1**和**88-1**粗品混合物（70 mg），然后其直接用于下一步。

第二步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-{3-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-1-醇 **84-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(3-[(三氟甲基)氧基]苯基)己-1-醇 **88-1** 粗品(70 mg, 0.11mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中，加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L)，反应体系在室温搅拌1 h。TLC（石油醚:乙酸乙酯=5:1）监测反应完全。将水（10 mL）加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯（3×10 mL）萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水（3×10 mL）洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析（石油醚：乙酸乙酯=65：35）纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分SFC分离（仪器：Waters Acquity UPCC；色谱柱：Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150 mm, 3 um；流动相：A/B：CO₂/MeOH(0.1%DEA)=65/35；流速：2.0 毫升 / 分钟；柱温：37 度）得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-{3-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **84** (33.05 mg, 纯度99.04%，收率49.94%，保留时间 $t_R = 0.700$ min)和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(3-[(三氟甲基)氧基]苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **88** (2.97 mg, 纯度 97.97%，收率4.96%，保留时间 $t_R = 0.927$ min)。

化合物 **84**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.07 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 8H), 1.77 – 1.60 (m, 5H), 1.50 – 1.24 (m, 10H), 1.11 (dd, J = 14.1, 5.1 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.89 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -57.72, -88.64, -89.27, -110.64, -111.26.

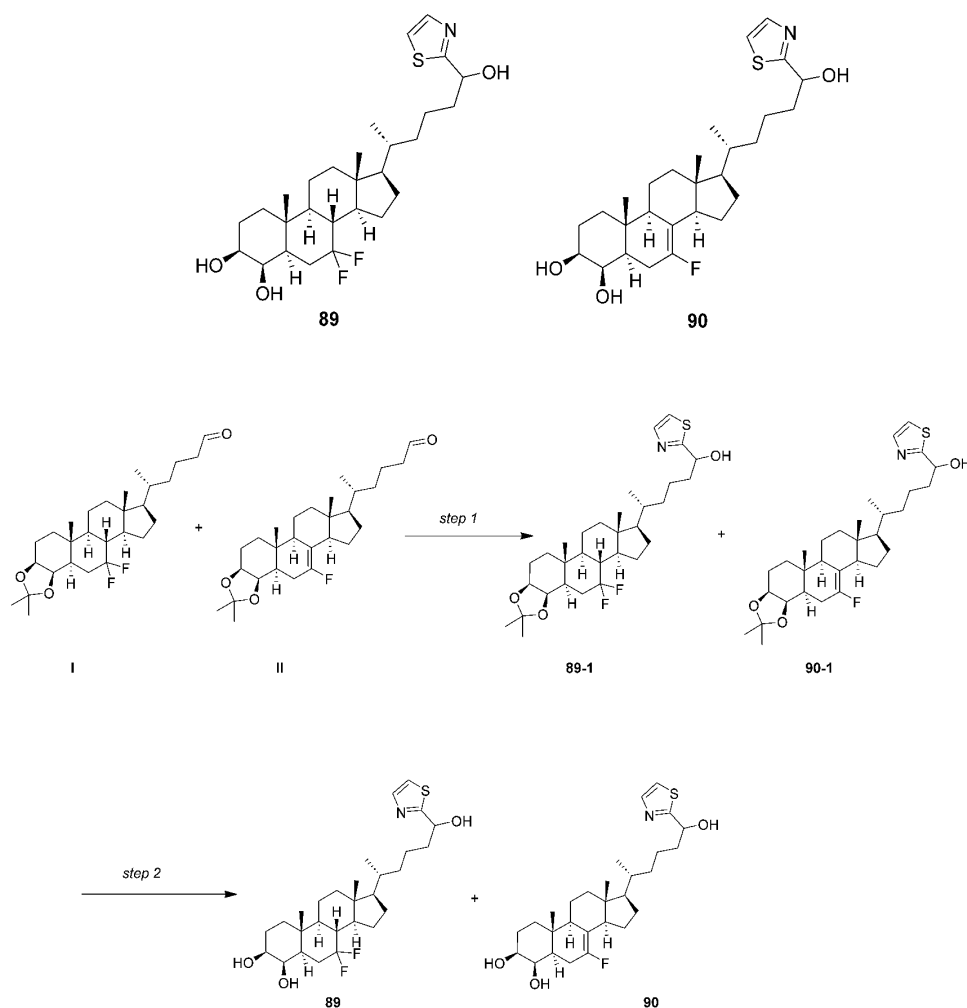
化合物 **88**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.74 – 4.67 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.65 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.90 – 1.66 (m, 11H), 1.61 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.45 (dd, J = 15.3, 7.8 Hz, 4H), 1.35 – 1.22 (m, 7H),

1.09 (dd, $J = 12.2, 4.5$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (dd, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 3H), 0.62 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H). LC-MS: $[M+1-H_2O]^+ = 551.30$. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -57.72, -109.77.

实施例 89 & 90

化合物 89 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1,3-硫杂氮杂环戊烷-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 90 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1,3-硫杂氮杂环戊烷-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步：将原料 1,3-硫杂氮杂环戊烷 (44.7 mg, 0.5 mmol, 3.5 *eq*)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (1.8 mL, 0.45 mmol, 3.0 *eq*)，并保持温度搅拌 30 min。将(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 I 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-

4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中, 反应体系在-78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到无色油状 **89-1** 和 **90-1** 粗品 (70 mg), 然后其直接用于下一步。

第二步: 将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(1,3-硫杂氮杂环戊烷-2-基)己-1-醇 **89-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(3-[(1,3-硫杂氮杂环戊烷-2-基)己-1-醇] **90-1** 粗品 (70 mg, 0.1mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并EA层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分SFC分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC_3, 3.0*150mm, 3 um; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=50/50 ; 流速: 1.5 毫升 / 分钟; 柱温: 37 度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1,3-硫杂氮杂环戊烷-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **89** (17.91 mg, 纯度93.50%, 收率36.11%, 保留时间 $t_R = 1.209$ min) 和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1,3-硫杂氮杂环戊烷-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **90** (2.09mg, 纯度98.75%, 收率4.63%, 保留时间 $t_R = 1.618$ min)。

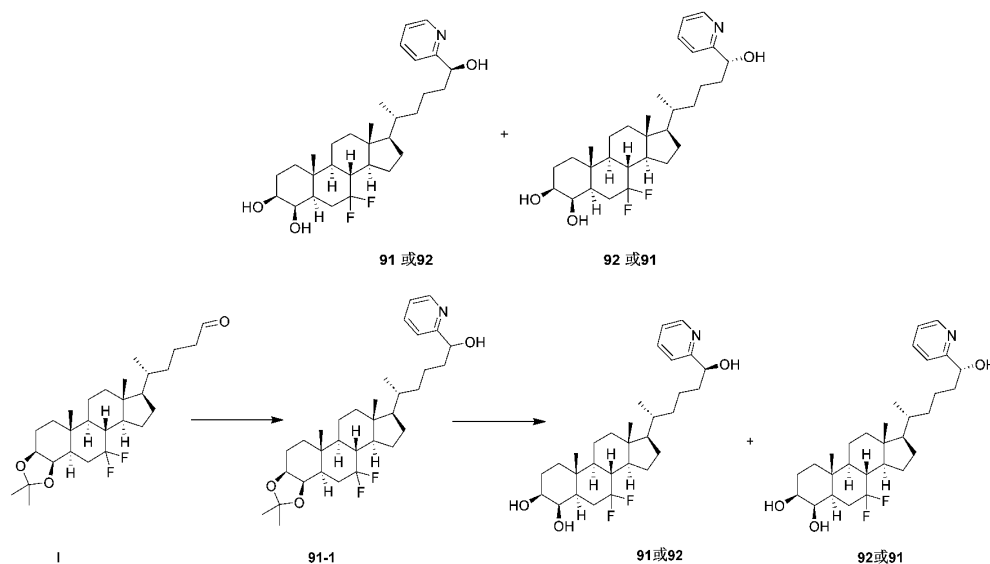
化合物 **89**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 4.78 (dt, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.17 – 1.97 (m, 1H), 1.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.85 – 1.54 (m, 8H), 1.43 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.37 – 1.15 (m, 9H), 1.05 (t, J = 10.5 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H). LC-MS: [M+1]⁺ = 512.37。 ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -86.66, -87.28, -108.65, -109.27。

化合物 **90**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 3.2, 1.7 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.77 (dt, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.84 – 1.56 (m, 10H), 1.47 – 1.27 (m, 8H), 1.25 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 1.07 (ddd, J = 35.6, 21.8, 13.4 Hz, 4H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.57 (s, 3H). LC-MS: [M+1]⁺ = 492.25。 ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -103.90。

实施例 91&92

化合物 **91** 或 **92** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(吡啶-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 **92** 或 **91** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(吡啶-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



第一步：将原料 2-溴吡啶 (118.50 mg, 0.750 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (5 mL) 中，体系冷却至 -78 °C，加入正丁基锂 (0.257 mL, 0.643 mmol)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (100 mg, 0.214 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5 mL) 中加入到上述反应液中，反应体系在 -78 °C 搅拌 30 min。TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(吡啶-2-基)己-1-醇 **91-1** (70 mg, 0.103 mmol, 47.88%) 粗品。

第二步：将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(吡啶-2-基)己-1-醇 **91-1** (70 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入稀盐酸 (1 mL, 3 mol/L)，反应体系在室温搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并 EA 层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=65:35) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0×150 mm, 3 μm; 流动相: A/B: CO₂/MeOH (0.1% DEA) = 65/35; 流速: 2.0 毫升

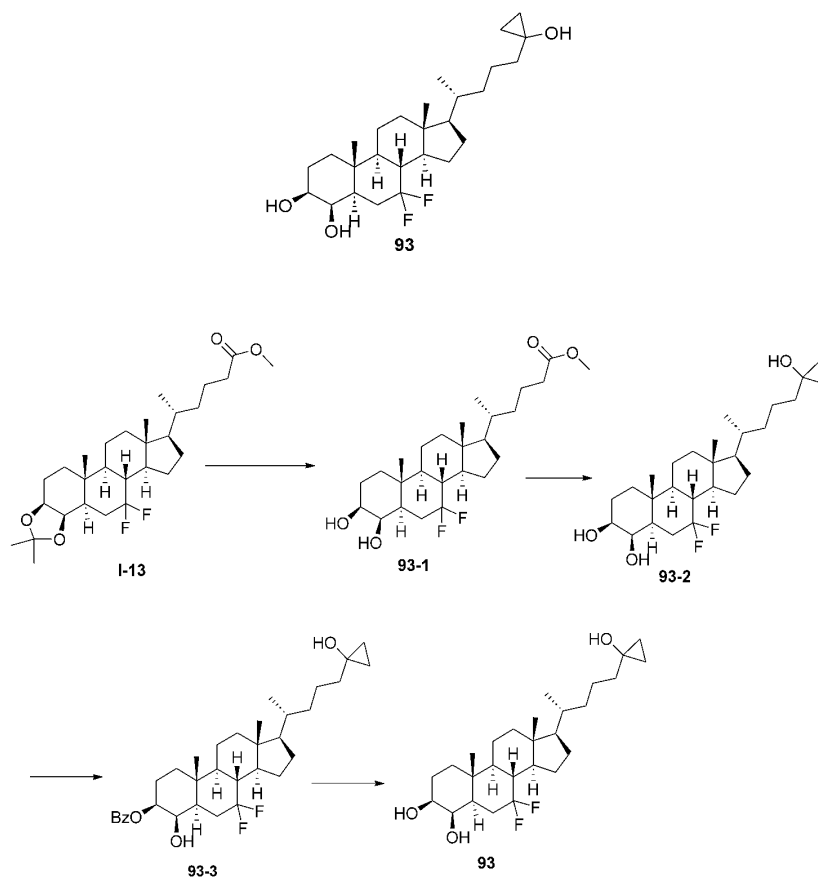
/分钟;柱温度:37度)得到化合物 **91** (4.46 mg, 0.009 mmol, 6.89%,保留时间 $t_R = 1.776$ min)和化合物 **92** (5.72 mg, 0.011 mmol, 8.25%,保留时间 $t_R = 1.986$ min)。

化合物 **91**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 4.74 (dd, $J = 7.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 2.29 – 2.09 (m, 1H), 1.96 (dd, $J = 9.5, 3.3$ Hz, 0H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.40 (dd, $J = 13.6, 8.8$ Hz, 1H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 1H), 0.89 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.26, -110.62, -111.25.

化合物 **92**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 7.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.21 (ddd, $J = 28.4, 13.8, 7.1$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 16.2, 6.4$ Hz, 4H), 1.70 (m, 6H), 1.33 (ddd, $J = 20.1, 16.0, 6.8$ Hz, 11H), 1.11 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.63 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.58, -89.21, -110.56, -111.19.

实施例 93

化合物 **93** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-5-(羟基环丙基)戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步：将反应物 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二羟-8-基)己酸甲酯 **I-13** (400 mg, 0.805 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 中，加入稀盐酸 (3 mL, 3 mol/L)，反应体系在室温搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=10:1, 磷钼酸烤板) 检测反应进度，原料消耗完毕，停止反应。将水 (30 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。合并 EA 层并且用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=80 : 20) 纯化，得到白色固体 (5R)-5-((3S, 4R, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-7, 7-二氟-3, 4-二羟基-10, 13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-17-基)己酸甲酯 **93-1** (330 mg, 纯度 90 %, 收率 73.42 %)。化合物 **93-1**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 5H), 1.75 – 1.66 (m, 4H), 1.55 – 1.43 (m, 4H), 1.43 – 1.33 (m, 5H), 1.15 – 1.07 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.96 (d, *J* = 235.9 Hz, 1F), -110.94 (d, *J* = 236.0 Hz, 1F).

第二步 室温下，将化合物 (5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 **93-1** (300 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (15 mL)，氮气保护下加入钛酸异丙酯 (938 mg, 3.30 mmol, 5.0 eq)，慢慢滴加乙基溴化镁 (1M in THF, 6.6 mL, 6.60 mmol, 10 eq)，保持温度 18~20°C。然后室温搅拌 1 小时。TLC (石油醚 : 乙酸乙酯=2:1) 监测反应。氯化铵溶液淬灭，并加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (20 mL)，硅藻土过滤，水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取，有机相合并并用饱和盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=2:1)，得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-5-(羟基环丙基)戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **93-2** (185 mg, 纯度: 90%, 产率: 61.67%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (s, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 5H), 1.77 – 1.65 (m, 4H), 1.54 (dd, *J* = 13.4, 9.8 Hz, 3H), 1.49 – 1.39 (m, 6H), 1.16 – 1.08 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.97 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.91 – 0.82 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 0.67 (s, 3H), 0.47 – 0.41 (m, 2H).

第三步 室温下将 ((1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-5-(羟基环丙基)戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **93-2** (185 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq) 溶解于二氯甲烷 (4 mL) 和四氢呋喃 (2 mL)，在室温下加入三乙胺 (41 mg, 1.23 mmol, 3 eq)，4-二甲氨基吡啶 (40 mg, 0.33 mmol, 0.8 eq) 和苯甲酰氯 (58 mg, 0.62 mmol, 1.5 eq)，随后在室温下搅拌 4 小时，TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 监测反应，反应结束后，用冰水 (20 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，有机相饱和盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相，硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 和 SFC 拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC 柱: Daicel CHIRALPAK IH_3, 3.0*150 mm, 3μm; 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =70/30; 流速: 2.0 毫升/分钟; 柱温度: 37 度) 得到白色固体苯甲酸-

(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6-羟基-1-[(2R)-5-(羟基环丙基)戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **93-3** (75 mg, 纯度: 95%, 产率: 32.75%, 保留时间 $t_R = 1.171$ min)。

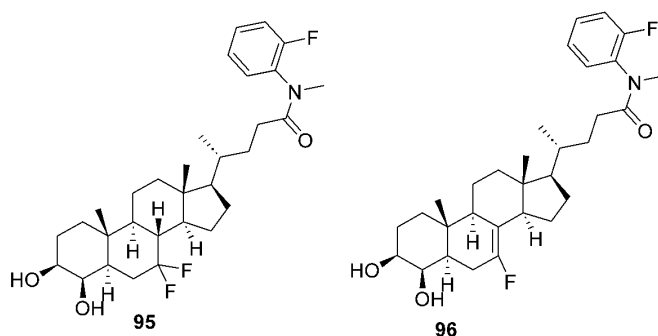
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.99 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.25 (d, $J = 35.4$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 17.0, 8.7$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 7H), 1.55 (s, 6H), 1.49 – 1.32 (m, 8H), 1.14 (s, 3H), 1.09 – 0.98 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 0.68 (s, 3H), 0.50 – 0.37 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -89.03 (d, $J = 236.3$ Hz, 1F), -110.80 (d, $J = 236.4$ Hz, 1F).

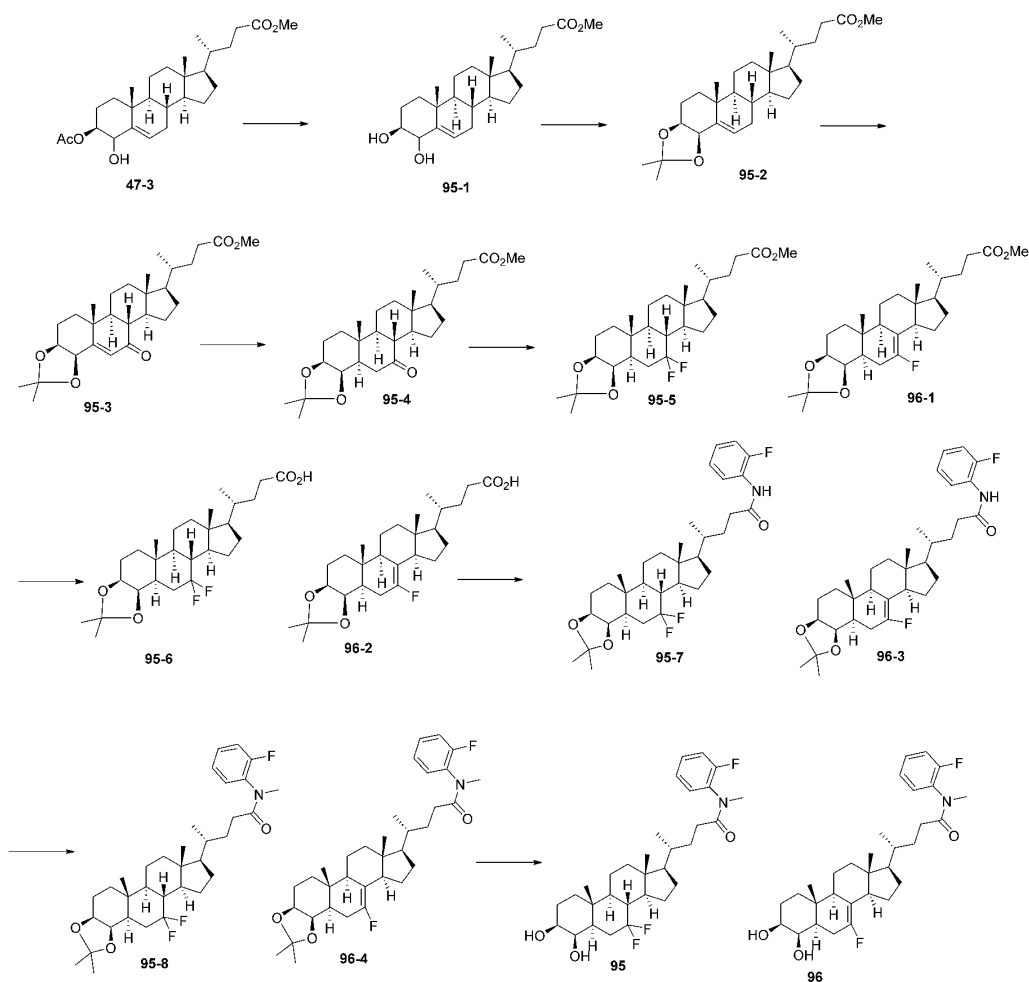
第四步 室温下, 将苯甲酸-(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6-羟基-1-[(2R)-5-(羟基环丙基)戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **93-3** (20 mg, 0.036 mmol, 1.0 eq)溶解于四氢呋喃 (1 mL)和甲醇 (1 mL), 在室温下加入碳酸钾 (25 mg, 0.18 mmol, 5.0 eq)和水 (0.5 mL), 随后在室温下搅拌 4 小时, TLC (石油醚:乙酸乙酯=4:1)监测反应, 反应结束后, 用水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2)萃取, 有机相饱和盐水 (20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到白色固体((1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-5-(羟基环丙基)戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **93** (2.79 mg, 纯度: 100%, 产率: 17.01%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76 – 3.72 (m, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 1H), 2.22 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 5H), 1.76 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 3H), 1.49 – 1.43 (m, 3H), 1.42 – 1.36 (m, 4H), 1.33 – 1.28 (m, 3H), 1.14 – 1.09 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.97 (m, 1H), 0.95 – 0.92 (m, 3H), 0.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 0.67 (s, 3H), 0.44 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.95 (d, $J = 235.7$ Hz, 1F), -110.94 (d, $J = 235.7$ Hz, 1F).

实施例 95 & 96

化合物 **95** (4R)-4-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-N-(2-氟苯基)-N-甲基戊酰胺和

化合物 **96** (4R)-4-[(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-N-(2-氟苯基)-N-甲基戊酰胺 的制备





第一步 将反应物 (4R) -4- ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -3-乙酰氧基-4-羟基-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊二烯[a]菲17-基) 戊酸甲酯 **47-3** (4.5 g, 10.08 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (50 mL) 中, 加入碳酸钾 (6.95 g, 50.38 mmol, 5.0 eq), 反应体系在室温搅拌 30 min。TLC板 (石油醚 : 乙酸乙酯=5:1) 监测反应, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (80 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×80 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×80 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=77:23到75 : 25) 纯化, 得到白色固体 (4R) -4- ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -3,4-二羟基-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊二烯[a]菲17-基) 戊酸甲酯 **95-1** (4.0 g, 9.89 mmol, 纯度80%, 收率78.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.39 – 2.18 (m, 3H), 2.13 – 1.96 (m, 3H), 1.91 – 1.77 (m, 4H), 1.68 – 1.52 (m, 5H), 1.45 (ddd, *J* = 15.1, 10.6, 4.8 Hz, 3H), 1.30 (dd, *J* = 19.1, 9.5 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 0.68 (s, 3H)。

第二步 将反应物 (4R) -4- ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -3,4-二羟基-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊二烯[a]菲17-基) 戊酸甲酯 **95-1** (3.95 g, 9.76 mmol, 1 eq)溶于丙酮 (60 mL)中, 加入对甲苯磺酸 (1.18 g, 6.83 mmol, 0.7 eq)和4A分子筛, 反应体系室温搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应进度。用饱和亚硫酸钠淬灭停止反应。将20 mL 水加入到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取, 收集有机相, 使用无水硫酸钠干燥, 有机相真空旋干得到粗品。粗品溶于乙酸乙酯中通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 95:5) 得到白色固体 (R) -4- ((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12bR) -2, 2, 5a, 7a-四甲基-3a, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12b-四十氢-4H-环戊二烯[7, 8]菲[1, 2-d][1, 3]二羟基-8-基) 戊酸甲酯 **95-2** (3.5 g, 7.87 mmol, 纯度90%, 收率72.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.43 – 2.10 (m, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.67 – 1.58 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 13H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H)。

第三步 将化合物 (R) -4- ((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12bR) -2, 2, 5a, 7a-四甲基-3a, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12b-四十氢-4H-环戊二烯[7, 8]菲[1, 2-d][1, 3]二羟基-8-基) 戊酸甲酯 **95-2** (3.4 g, 7.61 mmol, 1.0 eq)溶解在丙酮 (50 mL)中, 加入N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (0.99 g, 6.12 mmol, 0.8 eq), 叔丁基过氧化氢 (11 mL, 61.88 mmol, 8.0 eq)和醋酸钴(II), 无水 (0.27 g, 1.52 mmol, 0.2 eq), 所得混合液在反应液在N₂, 25°C中搅拌36 h。TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应进度, 原料基本消耗完毕, 用饱和亚硫酸钠淬灭, 将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×15 mL)萃取。合并有机层并且用饱和食盐水 (15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=87:13), 得到白色固体 (R) -4- ((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12bR) -2,2,5a, 7a-四甲基-11-氧代-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 10b, 11,12b-四氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧杂环-8-基) 戊酸甲酯 **95-3** (0.9 g, 1.96 mmol, 纯度 90%,收率23.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 2.36 (ddd, *J* = 15.3, 10.0, 5.1 Hz, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 1.88 (dddd, *J* = 16.7, 10.3, 9.6, 3.8 Hz, 5H), 1.59 – 1.55 (m, 4H), 1.50 – 1.42 (m, 2H), 1.33 (s, 5H), 1.18 – 1.06 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H)。

第四步 将化合物 (R) -4- ((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12bR) -2,2,5a, 7a-四甲基-11-氧代-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 10b, 11,12b-四氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧杂环-8-基) 戊酸甲酯 **95-3** (2.4 g, 5.1 mmol, 1.0 eq) 溶解在甲醇 (100 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)中, 然后加入钨碳 (1.2 g, 11 mmol, 2.2 eq)并将反应体系置换成氢气氛围, 将反应体系置于室温搅拌1 h。通过TLC板 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕。过滤反应体系, 收集有机相并浓缩, 得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 90 : 10) 得到白色固体 ((4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-

4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊酸甲酯 **95-4** (1.7 g, 纯度95%, 收率67%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.07 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 3H), 2.26 – 2.17 (m, 4H), 1.98 – 1.74 (m, 5H), 1.65 (ddd, $J = 14.1, 6.7, 3.6$ Hz, 3H), 1.53 (s, 5H), 1.45 – 1.37 (m, 3H), 1.32 – 1.26 (m, 6H), 1.12 – 1.03 (m, 4H), 0.93 – 0.82 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

第五步 将 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊酸甲酯 **95-4** (400 mg, 0.87 mmol)溶解在二乙胺基三氟化硫 (5 mL)中, 所得混合液在反应液在80 °C中搅拌1h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 检测反应进度, 原料消耗完毕, 有小极性点生成, 反应液降至室温, 加入二氯甲烷 (50 mL) 稀释反应体系, 小心的滴加冰水淬灭反应, 分层收集有机相, 水层用二氯甲烷(3×30 mL)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(40 mL)洗涤, 过滤和浓缩得到粗品。粗品加入硅胶用石油醚: 乙酸乙酯=93: 7过柱, 得到无色透明固体 ((4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊酸甲酯 **95-5** 和 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊酸甲酯 **96-1** 的混合物 (300 mg, 0.62 mmol, 纯度90%, 以**95-5**计算收率:64.3%)。

化合物**95-5**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.15 – 3.95 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.29 (dddd, $J = 21.8, 15.6, 9.8, 5.8$ Hz, 2H), 2.06 – 1.78 (m, 7H), 1.72 – 1.59 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (ddd, $J = 20.7, 13.3, 5.9$ Hz, 3H), 1.34 – 1.25 (m, 8H), 1.14 – 1.05 (m, 4H), 0.93 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H).

第六步 ((4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊酸甲酯 **95-5** 和 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊酸甲酯 **96-1** 的混合物 (100 mg, 0.21 mmol)溶解在四氢呋喃 (1 mL)溶剂中, 加入 1 mol/L 的氢氧化锂溶液 (0.5 mL) 中, 所得混合液 25 °C中搅拌 16 h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 反应液加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 饱和盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯: 60: 40), 得到白色固体(4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊酸 **95-6** 和 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]

戊酸 **96-2** 混合物 (65 mg, 0.14 mmol, 纯度: 90%, 以 **95-6** 计算收率 59.4%)。

化合物 **95-6**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.34 (ddd, $J = 25.4, 17.2, 9.7$ Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.96 – 1.57 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.40 (dd, $J = 34.3, 11.9$ Hz, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.08 (t, $J = 16.2$ Hz, 4H), 0.90 (dd, $J = 28.7, 9.1$ Hz, 5H), 0.69 (s, 3H)。

第七步 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊酸 **95-6** 和 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊酸 **96-2** 混合物 (50 mg, 0.11 mmol, 1.0eq) 溶在 DMF (3 mL) 中, 依次加入 HATU (2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯) (50 mg, 0.13 mmol, 1.2eq) 和 N,N-二异丙基乙胺 (28 mg, 0.22 mmol, 2.0eq), 室温搅拌 15 分钟左右, 随后加入邻氟苯胺 (12 mg, 0.11 mmol, 1.0eq), 室温搅拌 2 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 监测反应。反应结束后, 反应液用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相饱和食盐水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析纯化 (P 石油醚: 乙酸乙酯 = 60:40) 得到 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-N-(2-氟苯基)戊酰胺 **95-7** 和 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-N-(2-氟苯基)戊酰胺 **96-3** 的混合物 (30 mg, 0.053 mmol, 纯度: 90%, 以 **95-7** 计算收率: 48.2%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562.3$

第八步 将原料 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-N-(2-氟苯基)戊酰胺 **95-7** 和 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-N-(2-氟苯基)戊酰胺 **96-3** 的混合物 (30 mg, 0.053 mmol, 1.0 eq) 溶于 DMF (2 mL) 中, 并将反应体系置换成氮气氛围。将反应体系冷却至 0 °C 后, 缓慢加入氢化钠 (60%, 石蜡) (2.26 mg, 0.056 mmol, 1.3 eq), 接下来将反应室温搅拌 30 min 后, 加入碘甲烷 (8.00 mg, 0.056 mmol, 1.3 eq), 反应体系在室温搅拌 2h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 监测反应完全, 停止反应。体系中加入水 (10 mL) 稀释, 用 EA (乙酸乙酯) (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物。粗产物用快速色谱法分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 90:10 to 80: 20) 得到白色固体 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-N-(2-氟苯基)-N-甲基戊酰胺 **95-8** 和 (4R)-4-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-

2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-N-(2-氟苯基)-N-甲基戊酰胺 **96-4** 的混合物 (25 mg, 纯度 90%, 以 **95-8** 计算收率 90.3%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 576.4$

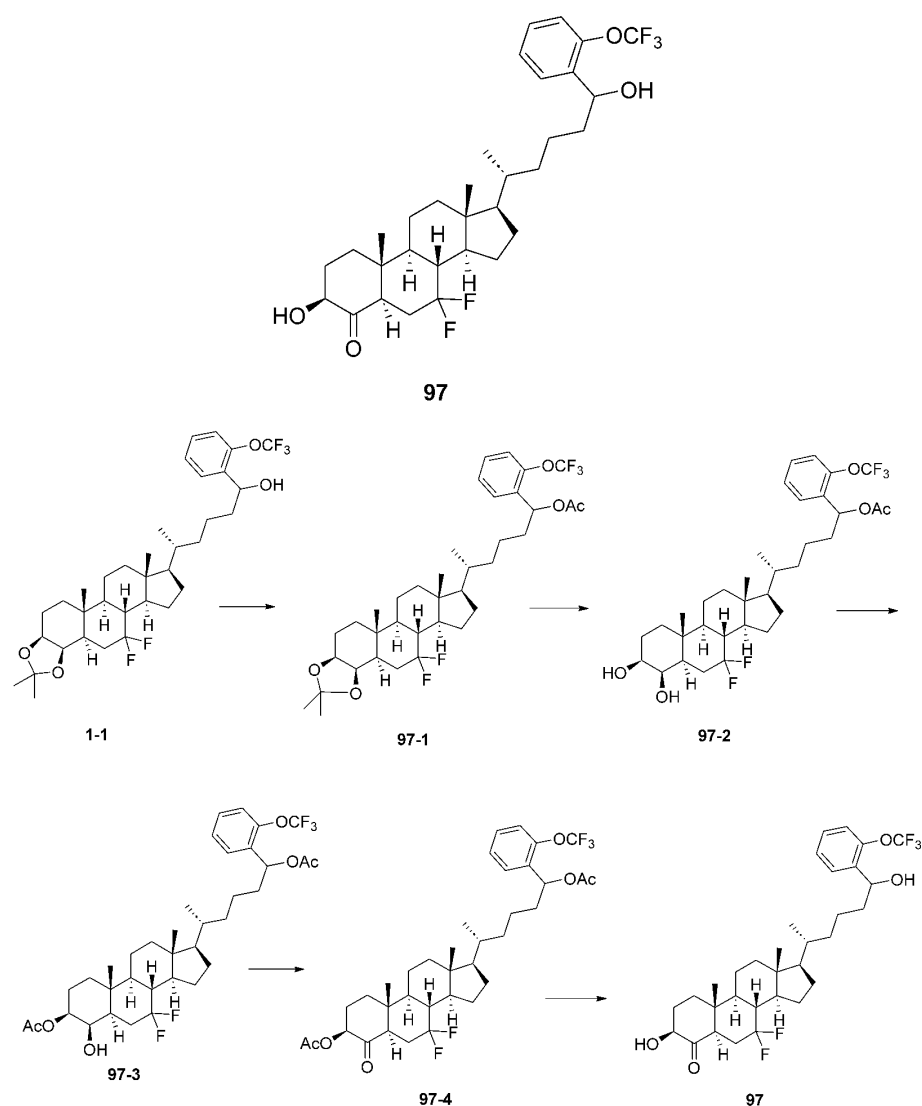
第八步 将反应物(4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-N-(2-氟苯基)-N-甲基戊酰胺 **95-8** 和(4R)-4-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-N-(2-氟苯基)-N-甲基戊酰胺 **96-4** 的混合物(25 mg, 0.043 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (1 mL)中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×10 mL) 萃取。合并EA层并且用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=70 : 30)纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC; 柱: REGIS CHIRAL (S, S)-乳清O1 4.6*150mm, 3.5 um; 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =50/50; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温度: 37度) 得到(4R)-4-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-N-(2-氟苯基)-N-甲基戊酰胺 **95** (6.60 mg, 纯度100 %, 收率29 %, 保留时间 $t_R = 2.907$ min)和(4R)-4-[(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-N-(2-氟苯基)-N-甲基戊酰胺 **96** (0.68 mg, 纯度97 %, 收率3 %, 保留时间 $t_R = 3.328$ min)。

化合物 **95**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, J = 13.9, 6.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.26 – 2.05 (m, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 6H), 1.72 – 1.60 (m, 4H), 1.45 – 1.30 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 – 0.86 (m, 3H), 0.72 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 0.60 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -89.00 (d, J = 235.7Hz, 1F), -110.96 (d, J = 236.0Hz, 1F), -121.27 (d, J = 11.7Hz, 1F).

化合物 **96**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.75 (s, 4H), 1.43 (s, 5H), 1.08 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.88 (s, 4H), 0.73 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.57 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -109.72 (s, 1F), -121.29 (s, 1F).

实施例 97

化合物 **97** (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-7-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮 的制备



第一步 将 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-1-醇 **1-1** (220 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq)溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 将反应体系置于冰水浴中, 冷却至5°C左右, 依次向反应体系中加入乙酸酐 (0.1 mL, 1 mmol, 3.0 eq), 4-二甲氨基吡啶 (8.55 mg, 0.07 mmol, 0.2 eq)和三乙胺 (0.15 mL, 1 mmol, 3.0 eq), 将反应体系置于室温下搅拌1小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1)监测反应完全后, 反应液使用水 (10 mL×2) 洗, 在使用饱和碳酸氢钠 (10 mL×2), 水相使用二氯甲烷 (10 mL×2), 收集有机相真空除去得到粗品。粗产物用快速色谱法分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 92:8) 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-

基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己基酯 **97-1** (190 mg, 纯度 95%, 收率72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.08 – 6.00 (m, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 15.2, 5.1 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 1.87 – 1.55 (m, 13H), 1.51 (s, 3H), 1.45 – 1.32 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.29 – 1.21 (m, 4H), 1.12 (dd, J = 12.9, 3.9 Hz, 2H), 1.07 (s, 4H), 1.04 – 0.90 (m, 4H), 0.87 (dd, J = 6.3, 4.3 Hz, 3H), 0.69 – 0.63 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -56.48, -89.01, -89.64, -111.37, -112.00.

第二步 将反应物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己基酯 **97-1** (190 mg, 0.28mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (5 mL)中, 加入稀盐酸 (1.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=70 : 30) 纯化, 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己基酯 **97-2** (180 mg, 纯度99 %, 收率90 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.08 – 5.98 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dd, J = 7.1, 4.0 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 1.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.89 – 1.55 (m, 13H), 1.49 – 1.29 (m, 9H), 1.16 – 1.08 (m, 2H), 1.05 (s, 4H), 0.95 (ddd, J = 12.4, 11.2, 2.5 Hz, 3H), 0.87 (dd, J = 6.3, 4.5 Hz, 3H), 0.67 – 0.61 (m, 3H).

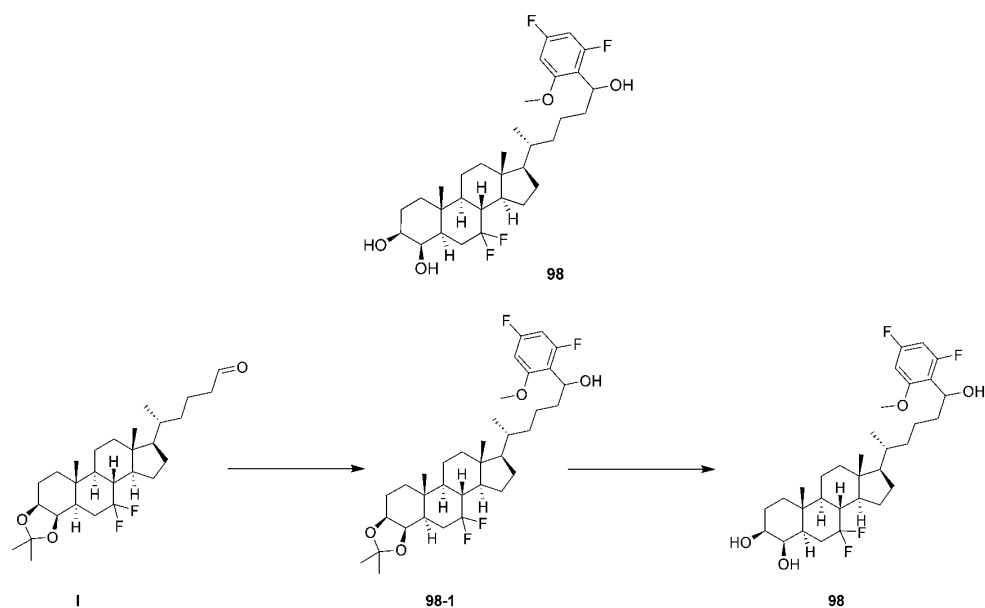
第三步 将乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己基酯 **97-2** (180 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq)溶解于二氯甲烷 (10 mL)中, 将反应体系置于冰水浴中, 依次向反应体系中加入乙酸酐 (0.04 mL, 0.34 mmol, 1.2 eq), 4-二甲氨基吡啶 (6.97 mg, 0.06 mmol, 0.2 eq)和三乙胺 (0.12 mL, 1 mmol, 3.0 eq), 将反应体系置于室温下搅拌1小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1)监测反应完全后, 反应液使用水 (10 mL×2) 洗, 在使用饱和碳酸氢钠 (10 mL×2), 水相使用二氯甲烷 (10 mL×2), 收集有机相真空除去得到粗品。粗产物用快速色谱法分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 80 : 20) 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-4,4-二氟-6-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己基酯 **97-3** (150 mg, 纯度 95%, 收率74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.08 – 6.00 (m, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 15.2, 5.1 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 1.87 – 1.55 (m, 13H), 1.51 (s, 3H), 1.45 – 1.32 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.29 – 1.21 (m, 4H), 1.12 (dd, J = 12.9, 3.9 Hz, 2H), 1.07 (s, 4H), 1.04 – 0.90 (m, 4H), 0.87 (dd, J = 6.3, 4.3 Hz, 3H), 0.69 – 0.63 (m, 3H).

第四步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-4,4-二氟-6-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己基酯 **97-3** (140 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq)溶解在二氯甲烷 (10 mL)中, 加入戴斯马丁试剂 (176 g, 0.4 mmol, 2 eq), 所得混合液在反应液在N₂, 25°C中搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应进度, 原料基本消耗完毕, 将饱和碳酸氢钠 (10 mL) 加入到反应体系中, 有机相用饱和亚硫酸钠 (3×10 mL)萃取, 收集浓缩有机相。硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=92:8), 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己基酯 **97-4** (150 mg, 纯度90%, 收率96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 6.07 – 6.00 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 12.2, 7.4 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 2.16 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 – 1.78 (m, 8H), 1.60 (dd, J = 23.4, 10.1 Hz, 5H), 1.45 – 1.00 (m, 14H), 0.88 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.66 – 0.60 (m, 3H)。

第五步 将反应物乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-4,4-二氟-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己基酯 **97-4** (50 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (2 mL)和四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (41 mg, 0.3 mmol, 4.0 eq), 反应体系在室温搅拌30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=75:25) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3μm; 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =60/40; 流速: 1.5毫升/分钟; 柱温度: 37度)得到(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-7-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮 **97** (3.74 mg, 纯度99.64%, 收率8.52%, 保留时间 t_R = 1.876 min)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 11.0, 8.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.39 (m, 2H), 2.17 – 1.82 (m, 7H), 1.76 – 1.51 (m, 14H), 1.50 – 1.24 (m, 14H), 1.23 – 1.01 (m, 4H), 0.91 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -56.78, -56.79, -56.81, -90.21, -90.85, -111.50, -112.14。

实施例 98

化合物 **98** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



第一步：将原料 2-溴-1,5-二氟-3-甲氧基苯 (123 mg, 0.5 mmol, 3.5 eq) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL) 中，体系冷却至 -78°C ，加入正丁基锂 (0.18 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中，反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)己-1-醇 **98-1** 粗品 (70 mg)，直接投下一步。

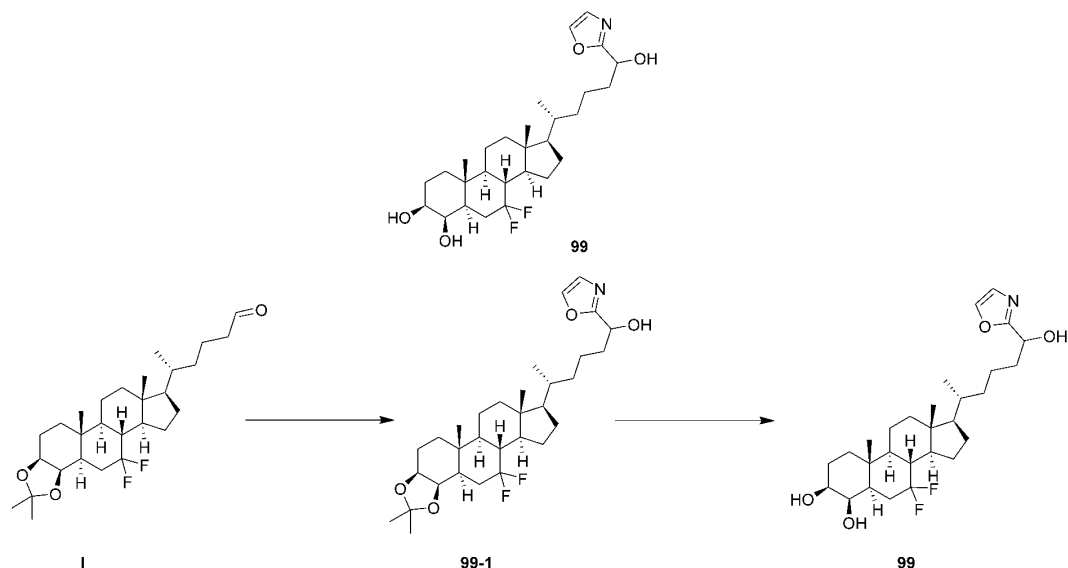
第二步：将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)己-1-醇 (70 mg, 0.11mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L)，反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=65 : 35) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150 mm, 3 um; 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =60/40; 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温度: 37度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **98** (21.58mg, 纯度100%，

收率32.99 %,保留时间 $t_R = 1.486$ min)。

化合物 **98**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.44 (dd, $J = 9.6, 8.0$ Hz, 2H), 4.98 – 4.92 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 33.4$ Hz, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 2H), 1.97 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 3H), 1.69 (ddd, $J = 20.3, 13.9, 9.8$ Hz, 5H), 1.46 – 1.24 (m, 10H), 1.11 (dd, $J = 12.7, 4.3$ Hz, 2H), 1.06 (s, 4H), 1.02 – 0.91 (m, 2H), 0.90 – 0.85 (m, 3H), 0.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.25, -110.39, -110.41, -110.43, -110.62, -111.25, -113.84, -113.86, -113.91, -113.93, -114.31, -114.38.

实施例 99

化合物 **99** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1,3-氧杂氮杂环戊烷-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



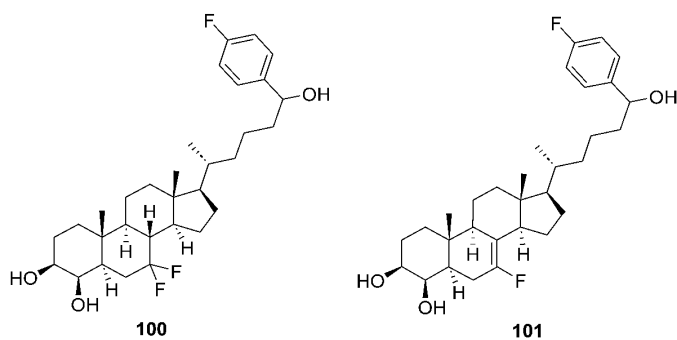
第一步：将原料 1,3-氧杂氮杂环戊烷 (51.8 mg, 0.75 mmol, 3.5 eq) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL) 中，体系冷却至 -78°C ，加入正丁基锂 (0.25 mL, 0.64 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中，反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入水加入到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(1,3-氧杂氮杂环戊烷-2-基)己-1-醇 **99-1** 粗品 (70 mg)，直接投下一步。

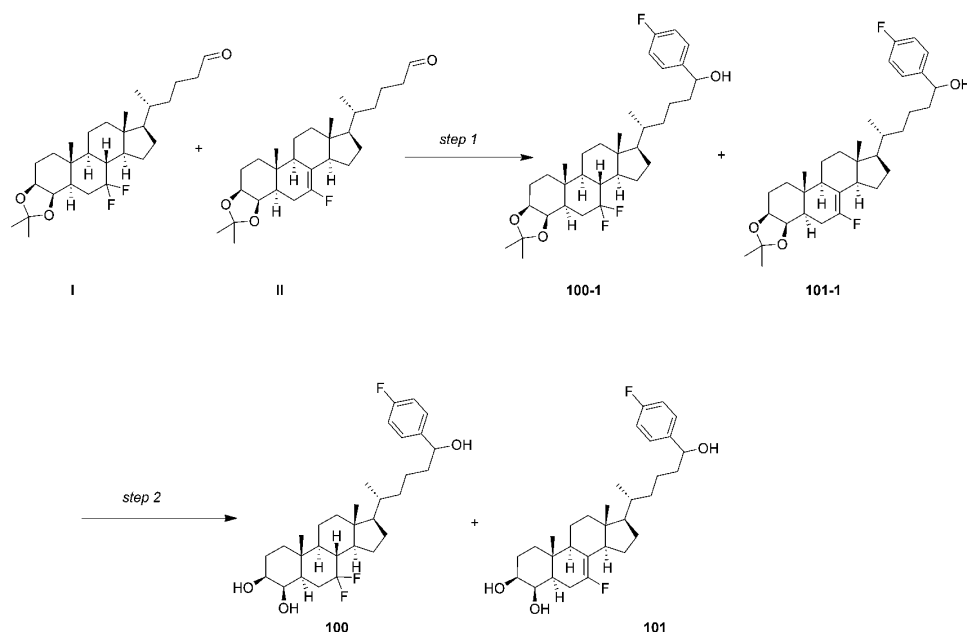
第二步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(1,3-氧杂氮杂环戊烷-2-基)己-1-醇 **99-1** (70 mg, 0.1mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1,) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3um; 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =60/40; 流速: 1.5毫升/分钟; 柱温度: 37度)得到(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1,3-氧杂氮杂环戊烷-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **99** (8.64 mg, 纯度94.39%, 收率 22.04%,保留时间 $t_R = 1.684$ min)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.19 – 1.86 (m, 3H), 1.65 (ddd, $J = 31.6, 22.1, 14.8$ Hz, 9H), 1.43 (d, $J = 9.8$ Hz, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 8H), 1.05 (t, $J = 10.9$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.62 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -86.66, -87.28, -108.65, -109.27. LC-MS: $[M+1]^+ = 496.3$ 。

实施例 100 & 101

化合物 **100** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

化合物 **101** (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(4-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。





第一步：将原料 4-溴-1-氟苯（65.7 mg, 0.35 mmol, 3.5 eq）溶解在无水四氢呋喃（3 mL）中，体系冷却至-78℃，加入正丁基锂（0.128 mL, 0.3 mmol, 3.0 eq），并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物（50 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq）溶解在四氢呋喃（2 mL）中加入到上述反应液中，反应体系在-78℃搅拌 30 min。通过 TLC 板（石油醚:乙酸乙酯=5:1，磷钼酸烤板）检测反应进度，原料消耗完毕。将 10 mL 水加入水加到反应体系中，使用乙酸乙酯（100mL×3）萃取，合并有机相用饱和氯化钠（10 mL）洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟苯基)己-1-醇 **100-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟苯基)己-1-醇 **101-1** 粗品（70 mg）直接投下一步。

第二步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟苯基)己-1-醇 **100-1**和(5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊

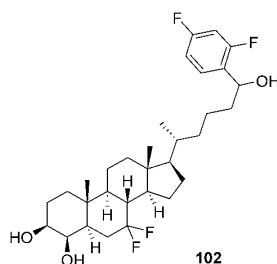
慢-8-基]-1-(4-氟苯基)己-1-醇 **101-1** 粗品 (70 mg, 0.09mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 加入稀盐酸 (1.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分SFC分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC_3, 3.0*150mm, 3 μ m; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=65/35 ; 流速: 2.0 毫升 / 分钟; 柱温: 37 度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇**100** (19.06 mg, 纯度99.68 %, 收率40.91%, 保留时间 t_R = 1.154 min) 和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(4-氟苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **101** (1.72 mg, 纯度100 %, 收率3.85%, 保留时间 t_R = 1.718 min)。

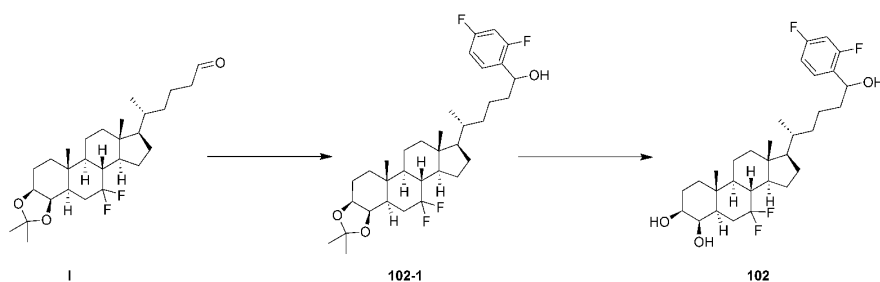
化合物**100**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 2.32 – 2.14 (m, 1H), 1.96 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 5H), 1.76 – 1.58 (m, 10H), 1.46 – 1.36 (m, 5H), 1.14 – 1.07 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 16.9, 5.9 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 2.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.26, -115.21, -115.27.

化合物**101**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 4.66 (dd, J = 12.7, 5.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 2.66 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.84 (s, 12H), 1.45 (dd, J = 12.4, 3.8 Hz, 7H), 1.33 – 1.24 (m, 10H), 1.07 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 – 0.87 (m, 3H), 0.62 (d, J = 2.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -109.78, -115.21, -115.28.

实施例 102

化合物 **102** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,4-二氟苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。





第一步：将原料 1-溴-2,4-二氟苯(101 mg, 0.5 mmol, 3.5 eq) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78°C，加入正丁基锂 (0.18 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中，反应体系在-78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 10 mL 水加入水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,4-二氟苯基)己-1-醇 **102-1** 粗品 (70 mg)，直接投下一步。

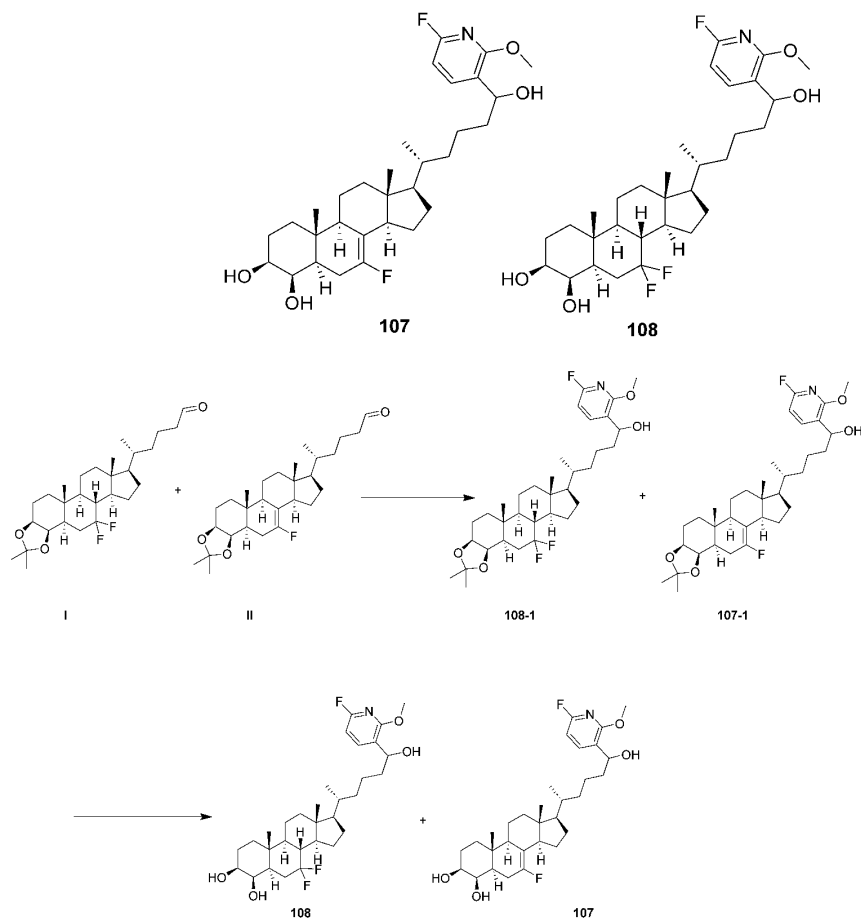
第二步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,4-二氟苯基)己-1-醇 **102-1** (70 mg, 0.12mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL)中，加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L)，反应体系在室温搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150 mm, 3 um; 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =60/40;流速: 1.5毫升/分钟; 柱温度: 37度)得到(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,4-二氟苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **102** (24.38 mg, 纯度100%，收率37.41%，保留时间 t_R = 1.306 min)。

化合物**102**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (td, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.03 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 2H), 1.96 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.82 (dd, J = 21.0, 13.2 Hz, 5H), 1.68 (ddd, J = 14.8, 7.5, 3.5 Hz, 4H), 1.39 (ddd, J = 36.8, 16.8, 8.5 Hz, 8H), 1.11 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 17.1, 6.1 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 3.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.26, -115.39, -115.46.

实施例 107 & 108

化合物 107 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 108 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



第一步：将原料 3-溴-6-氟-2-甲氧基吡啶 (123.61 mg, 0.6 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78℃，加入正丁基锂 (0.2mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 I 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 II 的混合物 (80 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中，反应体系在-78℃ 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL)

洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=87 : 13)纯化, 得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **108-1** 和 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基[7,8]菲[1,2-d][1,3]二羟基-8-基)-1-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **107-1** 混合物(60 mg, 纯度 95%, 以 **108-1** 计算收率 56%)。

化合物 **108-1**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (td, $J = 8.0, 4.1$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 7.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.96 (dd, $J = 14.7, 7.9$ Hz, 2H), 1.89 – 1.55 (m, 17H), 1.51 (s, 4H), 1.44 – 1.34 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.29 – 1.24 (m, 5H), 1.13 (dd, $J = 13.1, 4.2$ Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.95 (dd, $J = 16.5, 7.6$ Hz, 2H), 0.90 (dd, $J = 6.3, 3.2$ Hz, 4H), 0.67 (s, 3H).

第二步: 将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **108-1** 和 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基[7,8]菲[1,2-d][1,3]二羟基-8-基)-1-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **107-1** 混合物 (60 mg, 0.11mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 加入稀盐酸 (1.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌1 h。通过TLC板(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL)加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35)纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150 mm, 3 μm , 流动相: A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA) =60/40, 流速: 1.5毫升/分钟柱温度: 37度)得到(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **108** (29.91 mg, 纯度90.01 %, 收率48.12 %, SFC保留时间 $t_R = 1.496$ min)和(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **107** (2.63 mg, 纯度85.01 %, 收率4.15 %, SFC保留时间 $t_R = 2.090$ min)。

化合物**108**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.31 – 3.29 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.97 (dd, $J = 47.3, 14.9$ Hz, 2H), 1.73 – 1.54 (m, 6H), 1.42 (d, $J = 10.3$ Hz, 4H), 1.36 – 1.22 (m, 9H), 1.03 (d, $J = 10.9$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 1H), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.62 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -74.51, -74.61, -86.66, -87.28, -108.65, -109.27. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554.35$

化合物**107**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 3H), 1.80

-1.54 (m, 10H), 1.37 (d, $J = 11.7$ Hz, 6H), 1.13-0.96 (m, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -74.51, -108.66. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 516.35$.

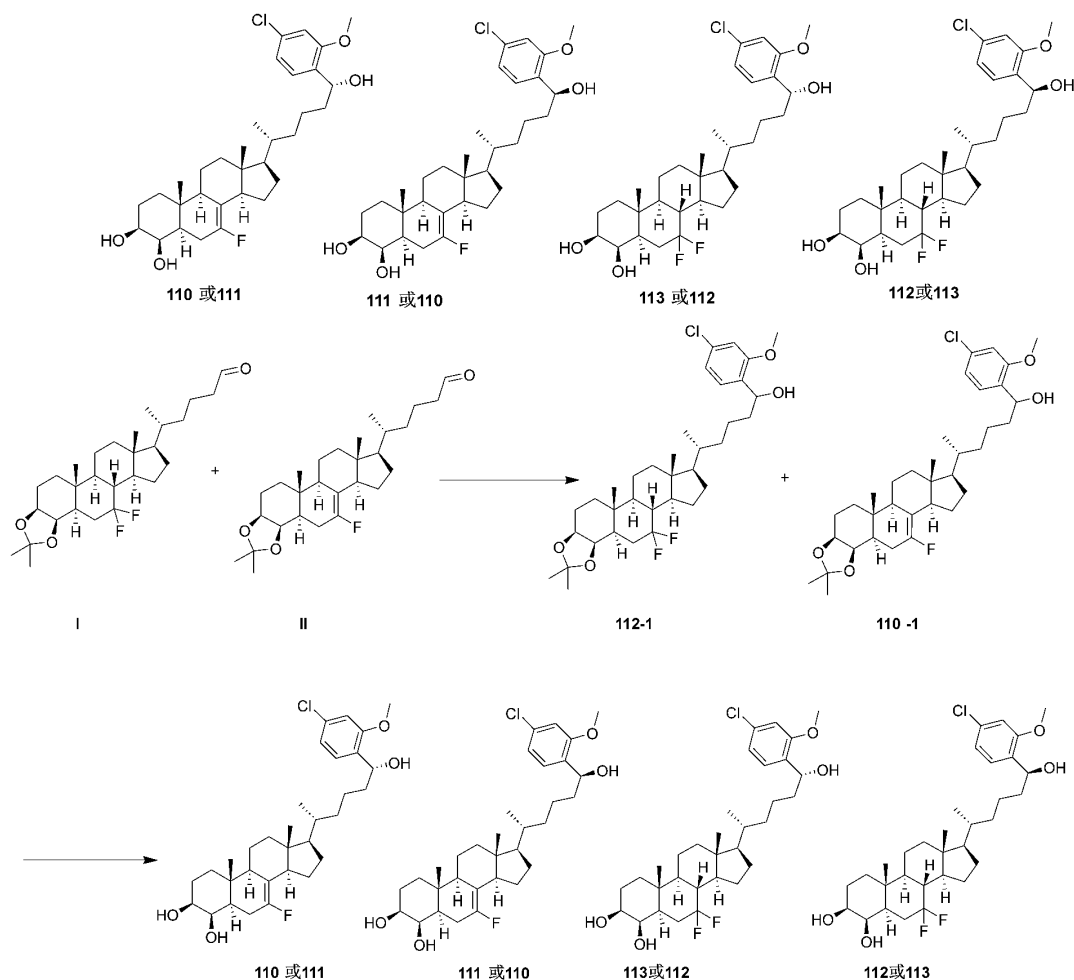
实施例 110 & 111 & 112 & 113

化合物 110 或 111: (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 111 或 110: (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇;

化合物 113 或 112: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇;

化合物 112 或 113: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步: 将2-溴-5-氯苯甲醚(116.28 mg, 0.525 mmol, 3.5 eq)溶解于 四氢呋喃 (5 mL)中, 将反应体系降

温至-78°C, 向反应体系中加入正丁基锂 (0.180 mL, 0.450 mmol, 2.5 mol/L, 3.0 eq), 保持-78°C, 搅拌 30min 后, 向反应体系中加入溶于四氢呋喃 (1 mL) 的 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.150 mmol, 1 eq), 加料完毕后在氮气置换三次, -78°C下搅拌 30 min。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 监测反应完全后, 用水 (10 mL) 萃灭, 反应液用水 (~10 mL) 洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗品。粗产物用快速色谱法分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 95:5 to 90:10) 纯化, 得到白色固体 (5R)-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己-1-醇 **112-1** 和 (5R)-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-3a,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧杂环-8-基]己-1-醇 **110-1** 的混合物 (65 mg, 纯度 80.0%, 以 **112-1** 计算收率 56.90%)。

化合物 **112-1**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,) δ 2.18 – 2.17 (m, 1H), 2.08 (dd, $J = 2.4, 0.5\text{ Hz}$, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.46 – 1.44 (m, 1H), 1.22 – 1.19 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 3H), 0.62 – 0.60 (m, 3H), 0.60 – 0.57 (m, 2H), 0.52 – 0.50 (m, 3H), 0.49 – 0.48 (m, 2H), 0.46 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 5H), 0.43 – 0.41 (m, 4H), 0.38 (dd, $J = 2.7, 1.8\text{ Hz}$, 10H), 0.34 (dd, $J = 3.3, 2.3\text{ Hz}$, 2H), 0.32 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 3H), 0.31 – 0.28 (m, 1H), 0.27 (dt, $J = 3.7, 1.8\text{ Hz}$, 4H), 0.20 (dd, $J = 3.5, 0.5\text{ Hz}$, 3H)。

第二步: 将原料 (5R)-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己-1-醇 **112-1** 和 (5R)-1-(4-氯-2-甲氧基苯基)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-3a,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧杂环-8-基]己-1-醇 **110-1** 的混合物 (65 mg, 0.107 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 缓慢滴加盐酸 (1 mL, 3 mol/L), 氮气置换三次, 室温搅拌 1 hr。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 监测反应, 有大极性点出现, 原料点消失。反应液使用饱和碳酸氢钠溶液 (3×5 mL) 溶液洗涤。合并有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物。粗产物用快速色谱法分离纯化得到白色固体 (石油醚: 乙酸乙酯 = 90: 10 to 80: 20)。经手性拆分 SFC 分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK AD₃, 3*150mm, 3 μm ; 流动相: A/B: CO₂/EtOH (0.1% DEA) = 50/50 流速: 1.5 毫升/分钟; 柱温: 37 度) 得到 **112** (10.75 mg, 纯度 98.85%, 收率 17.65%, 保留时间 $t_R = 1.487\text{ min}$), **111** (1.43 mg, 纯度 97.68%, 收率 2.38%,

保留时间 $t_R = 2.121$ min), **113** (8.97 mg, 纯度 95.13 %, 收率 14.01%, 保留时间 $t_R = 1.698$ min), **110** (2.26 mg, 纯度 90.55 %, 收率 3.48%, 保留时间 $t_R = 2.320$ min)。

化合物 **112**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 8.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.29 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 4H), 1.77 – 1.69 (m, 5H), 1.49 (s, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.42 – 1.36 (m, 5H), 1.33 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.12 (s, 1H), 1.09 (s, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.63 (s, 1H), -89.26 (s, 1H), -110.62 (s, 1H), -111.25 (s, 1H).

化合物 **111**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.74 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H), 1.45 (d, $J = 14.5$ Hz, 4H), 1.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 1.15 – 1.07 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -109.81 (s, 1H).

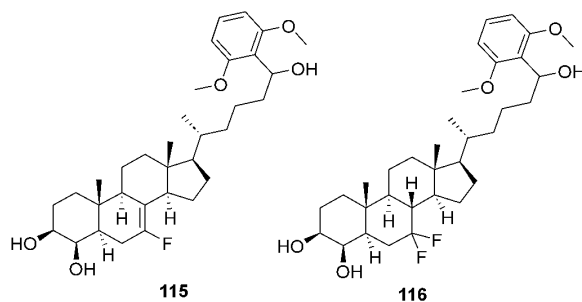
化合物 **113**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 1H), 2.00 – 1.94 (m, 1H), 1.76 (ddd, $J = 17.5, 13.4, 5.3$ Hz, 10H), 1.47 – 1.23 (m, 10H), 1.10 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -109.81 (s, 1H).

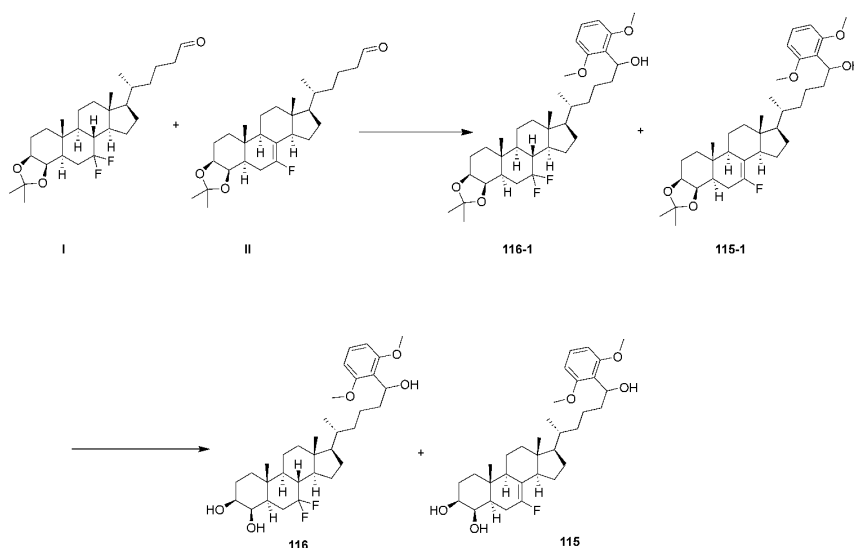
化合物 **110**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (s, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.25 – 2.21 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 2.9$ Hz, 4H), 1.83 (d, $J = 10.2$ Hz, 6H), 1.76 – 1.68 (m, 7H), 1.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 13.0$ Hz, 6H), 1.06 (s, 4H), 0.92 – 0.88 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -109.81.

实施例 115 & 116

化合物 **115** (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

化合物 **116** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。





第一步：将原料 2-溴-1,3-二甲氧基苯 (129.91 mg, 0.6 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中，体系冷却至-78℃，加入正丁基锂 (0.2mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **II** 的混合物 (80 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入上述反应液中，反应体系在-78℃搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕。将 10 mL 水加入水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=87 : 13) 纯化，得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)己-1-醇 **116-1** 和 (5R)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-((3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧基-8-基)己-1-醇 **115-1** 的混合物(60 mg, 纯度 95%，以 **116-1** 计算收率 56%)。

化合物 **116-1**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 2.12 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.04 – 1.77 (m, 7H), 1.64 – 1.52 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 – 1.09 (m, 5H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 0.92 – 0.89 (m, 3H), 0.65 (dd, $J = 11.9, 4.4$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -88.98, -88.99, -89.61, -89.62, -109.70, -111.35, -111.36, -111.97, -111.99.

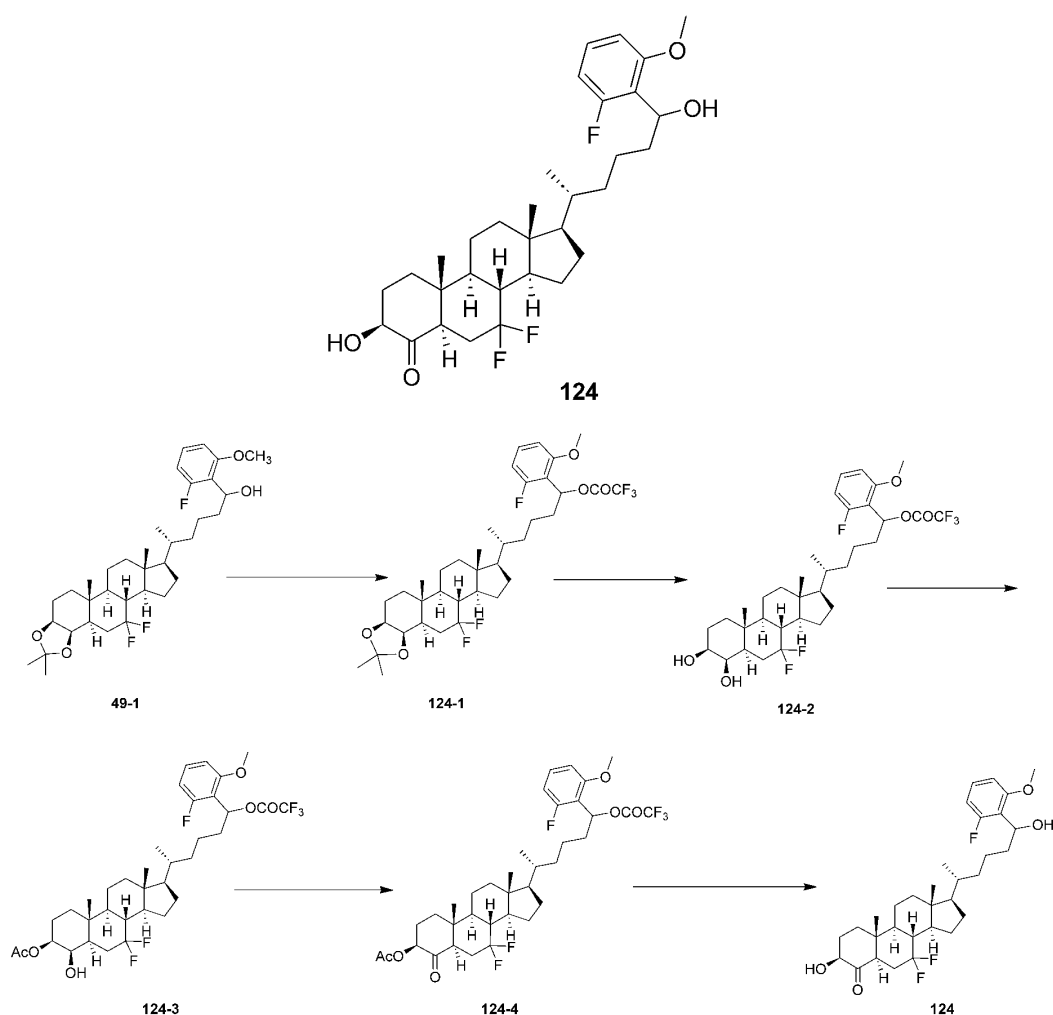
第二步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二甲氧基苯基)己-1-醇 **116-1** 和 (5R)-1-(2,6-二甲氧基苯基)-5-((3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧基-8-基)己-1-醇 **115-1** 的混合物 (60 mg, 0.11mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 加入稀盐酸 (1.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌1 h。通过TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=65 : 35) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3μm 流动相 :A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=50/50 流速: 1.5 ml/min 柱温: 37 度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇二醇 **116** (29.81 mg, 纯度100 %, 收率53.21 %, 保留时间 t_R =1.498 min)和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **115** (3.48 mg, 纯度88.44%, 收率5.71 %,保留时间 t_R =2.091 min)。

化合物**116**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 – 5.07 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.73 (s, 1H), 3.59 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 2.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.89 – 1.65 (m, 9H), 1.45 – 1.24 (m, 10H), 1.11 (dd, J = 13.0, 3.8 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H), 0.89 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 4.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.65, 128.10, 110.86, 104.28, 73.44, 71.94, 67.86, 55.70, 55.29, 50.89, 48.62, 43.96, 43.09, 39.27, 36.23, 35.76, 34.94, 28.49, 25.62, 22.64, 20.54, 18.67, 13.79, 11.87. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.60, -89.23, -110.61, -111.24.

化合物**115**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.84 – 3.65 (m, 7H), 3.58 (s, 1H), 2.66 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.06 – 1.80 (m, 9H), 1.76 – 1.60 (m, 5H), 1.50 – 1.30 (m, 9H), 1.15 – 1.07 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.93 – 0.88 (m, 3H), 0.64 (t, J = 9.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.88. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -74.51, -108.66. LC-MS: [M+H-H₂O]⁺ = 527.35。

实施例 124

化合物 124: (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮的制备



第一步：将 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)己-1-醇 **49-1** (200 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中，将反应体系置于冰水浴中，冷却至 5°C 左右，依次向反应体系中加入三氟乙酸酐 (212 mL, 1 mmol, 3.0 eq)，4-二甲氨基吡啶 (8.24 mg, 0.07 mmol, 0.2 eq) 和三乙胺 (0.14 mL, 1 mmol, 3.0 eq)，将反应体系置于室温下搅拌 1 小时。TLC (石油醚：乙酸乙酯 = 10:1) 监测反应完全后，反应液使用水 (10 mL × 2) 洗，在使用饱和碳酸氢钠 (10 mL × 2)，水相使用二氯甲烷 (10 mL × 2)，收集有机相真空除去得到粗品 **124-1**。粗品未处理，直接投到下一步。

第二步：将反应物 2,2,2-三氟乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)己基酯 **124-1** (200 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋

喃 (4 mL)中, 加入稀盐酸 (2 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=73 : 27) 纯化, 得到白色固体2,2,2-三氟乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)己基酯 **124-2** (110mg, 纯度95 %, 收率55 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.41 – 5.20 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.83 – 1.77 (m, 3H), 1.76 – 1.69 (m, 3H), 1.56 (s, 4H), 1.45 – 1.38 (m, 4H), 1.29 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 1.27 – 1.19 (m, 5H), 1.05 (s, 3H), 0.87 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -75.11, -75.12, -88.65, -89.28, -110.63, -111.26, -113.97, -114.07.

第三步: 将2,2,2-三氟乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)己基酯 **124-2** (80 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq)溶解于二氯甲烷 (10 mL)中, 将反应体系置于冰水浴中, 依次向反应体系中加入乙酸酐 (25 mg, 0.25 mmol, 2 eq), 4-二甲氨基吡啶 (3 mg, 0.003 mmol, 0.2 eq)和三乙胺 (38 mg, 0.37 mmol, 3.0 eq), 将反应体系置于室温下搅拌1小时。TLC (石油醚 : 乙酸乙酯 = 10:1)监测反应完全后, 反应液使用水 (10 mL×2) 洗, 在使用饱和碳酸氢钠 (10 mL×2), 水相使用二氯甲烷 (10mL×2), 收集有机相真空除去得到粗品。粗产物用快速色谱法分离纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 80 : 20) 得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-[(三氟乙酰基)氧基]己-2-基]-6-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **124-3** (80 mg, 纯度 90%, 收率84%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 0H), 7.27 (s, 1H), 6.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 0H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.10 – 2.08 (m, 4H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.55 – 1.52 (m, 5H), 1.42 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 1.39 – 1.36 (m, 4H), 1.28 (s, 5H), 1.25 – 1.24 (m, 3H), 1.09 – 1.07 (m, 3H), 0.88 – 0.86 (m, 4H), 0.69 – 0.60 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -75.11, -75.13, -88.74, -89.37, -110.55, -111.18, -113.97, -114.07.

第四步: 将化合物乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-[(三氟乙酰基)氧基]己-2-基]-6-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **124-3** (65 mg, 0.1 mmol, 1eq)溶解在二氯甲烷(5 mL)中, 氮气保护下, 依次加入四丙基高钨酸铵 (10 mg, 0.03 mmol, 0.3eq), N-甲基吗啉氧化物 (16.54 mg, 0.14 mmol, 1.5 eq)和4A分子筛, 室温搅拌, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。反应结束, 反应液过滤, 滤液水洗, 有机相干燥, 浓缩, 粗品快速柱层析纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯

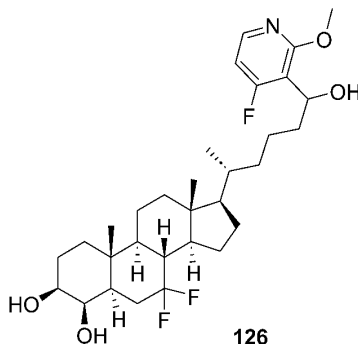
=88:12) 得到白色固体, 通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IB 4.6*250mm, 5 μ m; 流动相:A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=70/30; 流速: 2.0 ml/min; 柱温:37 度) 得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-[(三氟乙酰基)氧基]己-2-基]-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **124-4** (40mg,纯度80%,收率50%, 保留时间 t_R = 0.761 min)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 2H), 6.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 12.2, 7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.54 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.10 – 1.73 (m, 10H), 1.57 (dd, J = 15.5, 11.3 Hz, 5H), 1.26 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 5H), 0.79 (s, 3H), 0.63 (dd, J = 15.5, 3.5 Hz, 3H).

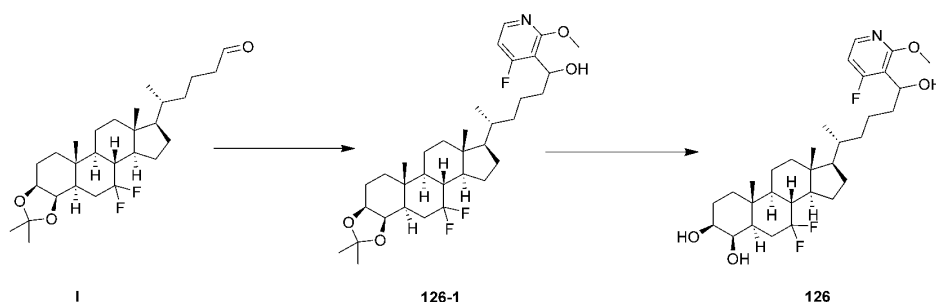
第五步: 将反应物乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-[(三氟乙酰基)氧基]己-2-基]-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 **124-4** (40 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (2 mL)和四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (41mg, 0.3 mmol, 4.0 eq), 反应体系在室温搅拌30 min。TLC (石油醚 : 乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3 $\times$ 10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=75 : 25) 纯化, 得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮 **124** (8.48 mg, 纯度96.50%, 收率25.6 %)。

化合物**124**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.22 (dd, J = 15.4, 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 17.7, 7.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.83 (ddd, J = 45.3, 23.7, 15.5 Hz, 8H), 1.52 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 1.39 – 1.20 (m, 10H), 1.15 – 0.94 (m, 4H), 0.89 – 0.80 (m, 3H), 0.67 (s, 2H), 0.62 (d, J = 1.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -88.27, -88.90, -109.53, -110.16, -115.06, -115.09.

实施例 126

化合物 126: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备





第一步：将原料 3-溴-4-氟-2-甲氧基吡啶 (108 mg, 0.5 mmol, 3.5 eq) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL) 中，体系冷却至 -78°C ，加入正丁基锂 (0.18 mL, 0.45 mmol, 3.0 eq)，并保持温度搅拌 30 min。将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (70 mg, 2.57 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中，反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕。将 2 mL 水加入水加到反应体系中，使用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (30 mL) 洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到无色油状 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **126-1** 粗品 (70 mg)。

第二步：将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **126-1** (70 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入稀盐酸 (1.5 mL, 3 mol/L)，反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕，停止反应。将水 (30 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3 $\times$ 30 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3 $\times$ 30 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 63 : 37) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **126** (17.47 mg, 纯度 100%，收率 26.76%)。

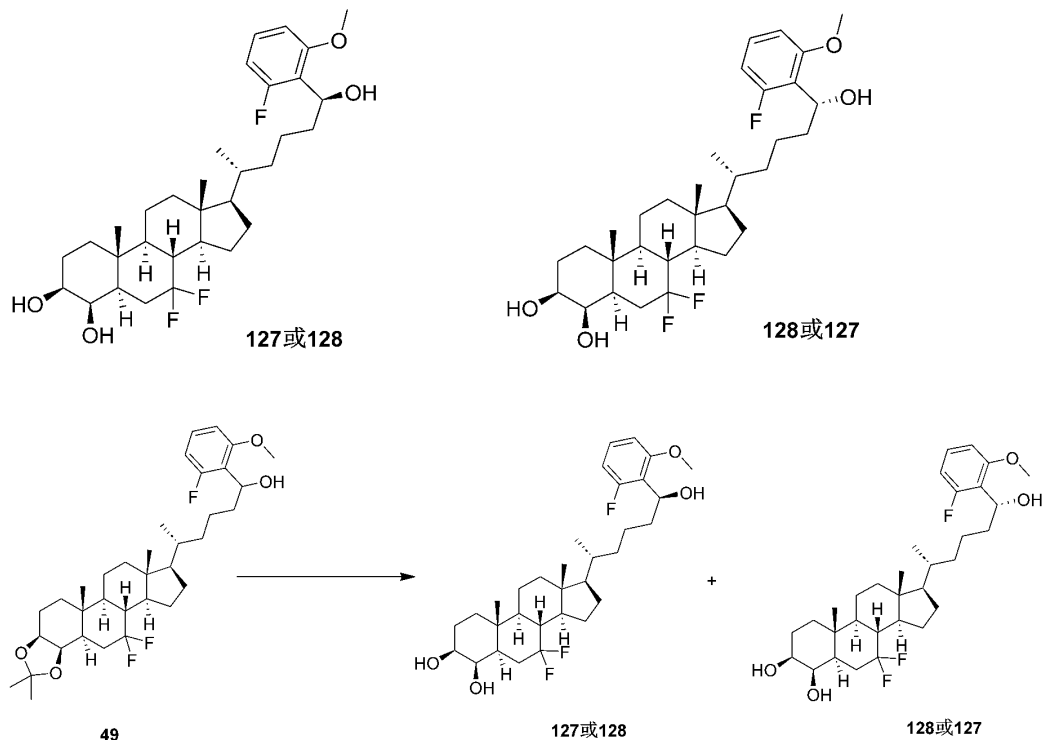
化合物 **126**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 – 8.03 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.87 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 3H), 3.51 – 3.46 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 1.75 – 1.55 (m, 7H), 1.46 – 1.15 (m, 14H), 1.03 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 2H), 0.85 – 0.81 (m, 3H), 0.61 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -86.66, -87.28, -105.55, -105.61, -108.65, -109.27. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554.35$ 。

实施例 127&128

化合物 **127** 或 **128**: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-

6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 128 或 127 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **49** 通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK AD₃, 3*150mm, 3um; 流动相:A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40; 流速:1.5 ml/min; 柱温: 37 度) 得到**127** (保留时间 t_R =3.006 min) 和 **128** (保留时间 t_R =3.538 min)。

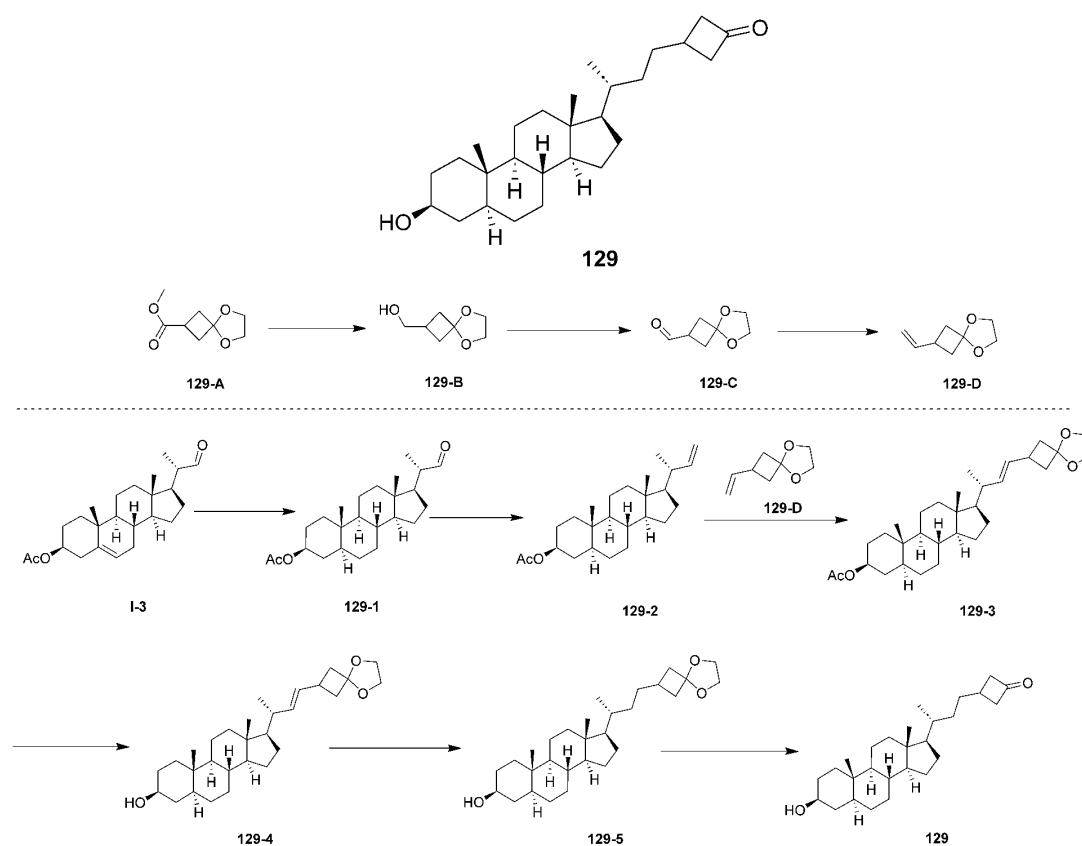
化合物**127**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (td, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 2H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 3.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 1H), 2.00 – 1.77 (m, 7H), 1.73 – 1.63 (m, 4H), 1.39 (ddd, J = 15.3, 9.8, 3.7 Hz, 8H), 1.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.11 (dd, J = 14.1, 5.3 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.94 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.39, 158.34, 119.60, 108.69, 108.45, 106.78, 106.75, 73.45, 71.95, 67.54, 55.88, 55.25, 50.89, 43.87, 43.10, 39.25, 37.86, 36.22, 35.63, 35.54, 34.93, 28.45, 25.63, 22.56, 20.52, 18.64, 13.77, 11.84. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -208.10, -208.73, -230.29, -230.92, -236.99.

化合物**128**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (td, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 2H), 5.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 1H),

2.00 – 1.94 (m, 1H), 1.89 – 1.64 (m, 11H), 1.44 – 1.24 (m, 9H), 1.11 (dd, $J = 11.2, 5.3$ Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.22, 158.41, 128.47, 119.54, 108.68, 108.44, 106.78, 73.44, 71.94, 67.64, 55.88, 55.23, 50.88, 48.57, 43.87, 43.09, 39.25, 38.03, 36.23, 35.74, 35.70, 34.93, 28.44, 25.62, 25.40, 22.68, 20.52, 18.63, 13.77, 11.84. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.62, -89.25, -110.62, -111.24, -117.19.

实施例 129

化合物 129: 3-[(3R)-3-[(1R,3aS,3bR,5aS,7S,9aS,9bS,11aR)-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]丁基]环丁-1-酮的制备



第一步: 室温下, 将 5,8-二氧阿司匹林[3.4]辛烷-2-羧酸甲酯 **129-A** (1.5 g, 8.71 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 冰浴冷却到 0 °C, 然后分批加入 LiAlH_4 (0.66 g, 17.42 mmol)。上述混合物在 0 °C 下反应 1.5 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应完全。反应液中加入四氢呋喃 (30 mL), 然后依次加入水 (0.66 mL), 15% NaOH (0.66 mL) 和水 (2 mL), 硅藻土过滤, 乙酸乙酯淋洗 (30 mL), 滤液浓缩后得到粗品。经层析柱分离(12 g, 0~30% 乙酸乙酯/石油醚, 30 mL/min) 得到无色油状物(5,8-二氧阿司匹林[3.4]辛烷-2-基) 甲醇 **129-B** (1.2 g, 纯度: 90%, 产率 86%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 3.94–3.85 (m, 4H), 3.68 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.49–2.38 (m, 2H), 2.29 (dt, J = 17.0, 7.5 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 12.7, 6.6, 3.0 Hz, 2H).

第二步：将化合物（5,8-二氧阿司匹林[3.4]辛烷-2-基）甲醇 **129-B**（1.2 g, 8.32 mmol, 1eq）溶于二氯甲烷（10 mL），冰浴冷却到 0°C，加入碳酸氢钠（3.5 g, 41.62 mmol, 5 eq）和戴斯-马丁试剂（5.3 g, 12.49 mmol, 1.5 eq），然后室温下搅拌 3 小时。TLC（石油醚：乙酸乙酯=1:1）监测反应完全。反应液中加入硫代硫酸钠溶液（15 mL）和碳酸氢钠溶液（15 mL），搅拌 30 分钟变澄清溶液，用二氯甲烷萃取（20 mLx2）。有机相合并后用饱和食盐水洗（20 mL），经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到 5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷-2-甲醛粗品 **129-C**（620 mg，纯度：90%，产率 47.16%），未纯化直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.98–3.85 (m, 4H), 3.00–2.85 (m, 1H), 2.66–2.48 (m, 4H).

第三步：室温下，将甲基三苯基溴化膦（2.51 g, 7.04 mmol, 2 eq）溶于四氢呋喃（15 mL），冰浴冷却到 0 °C，慢慢滴加 NaHMDS（1M in THF, 7.0 mL, 7.0 mmol, 2 eq），并搅拌 30 分钟。再滴加原料 5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷-2-甲醛 **129-C**（500 mg, 3.52 mmol, 1.0 eq）的四氢呋喃（5 mL）溶液。上述混合物在冰浴中搅拌 1 小时。TLC（石油醚:乙酸乙酯=2:1）监测反应完全。反应液加入水（20 mL）淬灭，二氯甲烷萃取（20 mLx2）。有机相合并后用饱和食盐水洗（40 mL），经无水硫酸钠干燥，过滤，低温浓缩后得到粗品。经层析柱分离（12 g, 0~5% 二氯甲烷/石油醚, 30 mL/min）得到无色油状物 2-乙烯基-5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷 **129-D**（390 mg，纯度：90%，产率 71.19%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (ddd, J = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 4.99 (ddt, J = 17.3, 10.2, 1.5 Hz, 2H), 3.95–3.84 (m, 4H), 2.71 (dt, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.54–2.43 (m, 2H), 2.26–2.15 (m, 2H).

第四步：室温下，将（3S, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R）-10,13-二甲基-17-((S)-1-氧代丙-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并菲-3-基乙酸酯 **I-3**（1.0 g, 2.68 mmol）溶解于乙酸乙酯（20 mL），加入 10% Pd/C（700 mg）和乙酸（0.5 mL），室温下将混合物在氢气氛围中搅拌 40 小时。HNMR 监测反应。反应结束后，用乙酸乙酯（30 mL）稀释反应液，通过硅藻土过滤，滤液依次用饱和碳酸氢钠溶液（30 mL）和饱和食盐水洗（30 mL），经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到粗品。硅胶柱层析纯化（石油醚:乙酸乙酯=10:1），得到白色固体产物（3S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R）-10,13-二甲基-17-((S)-1-氧代丙-2-基)十六氢-1H-环戊并菲-3-基乙酸酯 **129-1**（430 mg，纯度：90%，产率：38.50%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.74–4.63 (m, 1H), 2.40–2.27 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.88–1.77 (m, 2H), 1.73 (dt, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 1.58 (dddd, J = 29.5, 15.9, 12.8, 9.8 Hz, 7H), 1.44–1.29 (m, 4H), 1.19 (ddd, J = 12.2, 11.0, 4.8 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08–0.96 (m, 3H), 0.94–0.86 (m, 1H), 0.84–0.81 (m, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.66 (dd, J = 10.5, 4.9 Hz, 1H).

第五步：室温下，将甲基三苯基溴化膦（357.22 mg, 2.30 mmol, 2 eq）溶于四氢呋喃（15 mL），冰浴冷却到 0°C，慢慢滴加 NaHMDS（1M in THF, 2.3 mL, 2.30 mmol, 2 eq），并搅拌 30min。再滴加原料（3S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R）-10,13-二甲基-17-（（S）-1-氧代丙-2-基）十六氢-1H-环戊烷菲-3-基乙酸酯 **129-1**（430 mg, 1.15 mmol, 1.0 eq）的四氢呋喃（5 mL）溶液。上述混合物在冰浴中搅拌 30min。TLC（石油醚:乙酸乙酯=10:1）监测反应完全。反应液加入水（20 mL）淬灭，乙酸乙酯萃取（30 mLx2）。有机相合并后用饱和食盐水洗（40 mL），经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到粗品。经层析柱分离（12 g, 0~10% 乙酸乙酯/石油醚, 30 mL/min）得到白色固体（3S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R）-17-（（R）-丁-3-烯-2-基）-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并菲-3-基乙酸酯 **129-2**（300 mg, 纯度：90%，产率 63.12%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.66 (ddd, J = 17.1, 10.1, 8.4 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 4.81 (ddd, J = 10.2, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (dt, J = 12.4, 3.3 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.76 – 1.55 (m, 5H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 1.38 – 1.05 (m, 10H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 2H), 0.91 – 0.84 (m, 1H), 0.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.65 – 0.60 (m, 1H).

第六步：室温下，将（3S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R）-17-（（R）-丁-3-烯-2-基）-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并菲-3-基乙酸酯 **129-2**（200 mg, 0.537 mmol, 1eq），2-乙烯基-5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷 **129-D**（376 mg, 2.68 mmol, 5 eq）和 Grubbs II（228 mg, 0.269 mmol, 0.5 eq）溶于二氯甲烷（10 mL），封管 50°C 加热 10 小时。通 TLC（石油醚:乙酸乙酯=20:1）监测反应，有新点生成。反应液中加入 20 mL 水，浓缩将二氯甲烷除去，水相用乙酸乙酯萃取（20 mLx2）。有机相合并后用饱和食盐水洗（40 mL），经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到粗品。经层析柱分离（12 g, 0~3% 乙酸乙酯/石油醚, 30 mL/min）得到淡棕色固体（3S, 5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R）-17-（（R, E）-4-（5,8-二氧基阿司匹林[3.4]辛-2-基）丁-3-烯-2-基）-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并菲-3-基乙酸酯 **129-3**（60 mg, 纯度：90%，产率 20.77%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.41 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 4H), 2.62 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.85 – 1.58 (m, 6H), 1.53 – 1.43 (m, 3H), 1.37 – 1.28 (m, 5H), 1.23 – 1.01 (m, 7H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 – 0.84 (m, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

第七步：室温下，将（3S, 5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R）-17-（（R, E）-4-（5,8-二氧基阿司匹林[3.4]辛-2-基）丁-3-烯-2-基）-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并菲-3-基乙酸酯 **129-3**（50 mg, 0.103 mmol, 1.0 eq）溶解于四氢呋喃（2 mL）和甲醇（2 mL），在室温下加入氢氧化锂一水合物（43 mg, 1.03 mmol, 10.0 eq）和水（1 mL），随后在室温下搅拌 1 小时，TLC（石油醚:乙酸乙酯=10:1）监测反应，反应结束后，用水（10 mL）稀释，乙酸乙酯（10 mLx2）萃取，有机相饱和盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相，硅胶柱层析纯化（石油醚:乙酸乙酯=10:1），得到白色固体（3S, 5S, 8R, 9S, 10S,

13R, 14S, 17R)-17-((R, E)-4-(5,8-二氧基阿司匹林[3.4]辛-2-基)丁-3-烯-2-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊菲-3-醇 **129-4** (40 mg, 纯度: 90%, 产率: 78.84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.41 (dd, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 15.3, 8.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 4H), 3.65 – 3.51 (m, 1H), 2.62 (dd, *J* = 16.2, 8.1 Hz, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 16.1, 13.0, 6.5 Hz, 3H), 1.52 – 1.38 (m, 5H), 1.35 – 1.28 (m, 4H), 1.16 – 1.04 (m, 4H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.97 – 0.82 (m, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.63 – 0.57 (m, 1H).

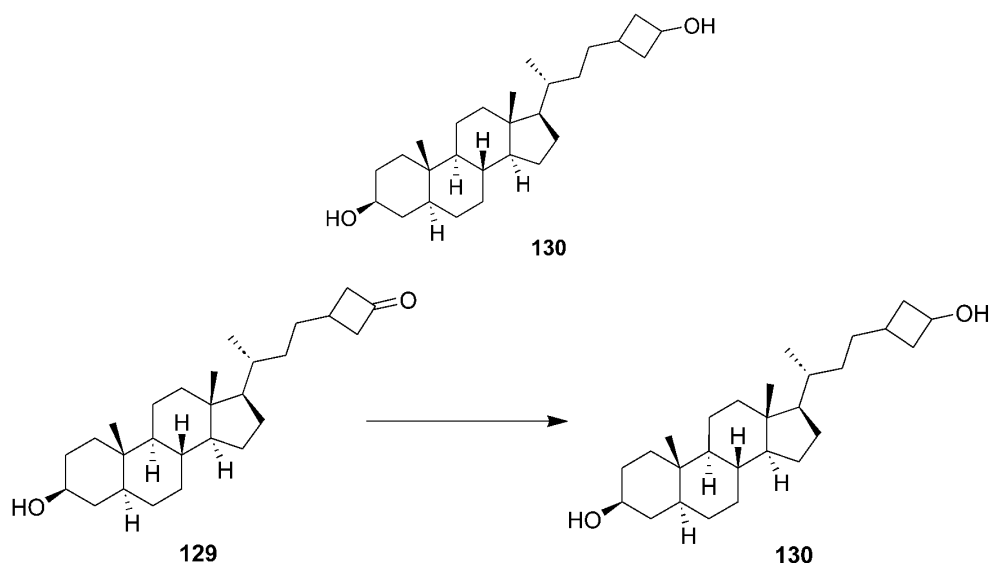
第八步: 室温下, 将 (3S, 5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-17-((R, E)-4-(5,8-二氧基阿司匹林[3.4]辛-2-基)丁-3-烯-2-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊菲-3-醇 **129-4** (40 mg, 0.090 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (5 mL), 加入 10% Pd/C (40 mg), 室温下将混合物在氢气氛围中搅拌 4 小时。HNMR 检测反应。反应结束后, 用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释反应液, 通过硅藻土过滤, 浓缩有机相, 硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到白色固体 (3S, 5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-17-((R)-4-(5,8-二氧基阿斯皮罗[3.4]辛-2-基)丁-2-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯菲-3-醇 **129-5** (35 mg, 纯度: 90%, 产率: 78.39%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (h, *J* = 5.9 Hz, 4H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 2.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.91 (dd, *J* = 25.9, 11.7 Hz, 4H), 1.78 (dd, *J* = 14.2, 10.3 Hz, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 3H), 1.51 – 1.36 (m, 6H), 1.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 4H), 1.15 – 0.94 (m, 8H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).

第九步: 将反应物 (3S, 5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-17-((R)-4-(5,8-二氧基阿斯皮罗[3.4]辛-2-基)丁-2-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯菲-3-醇 **129-5** (35 mg, 0.079 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3 mol/L), 反应体系在室温搅拌 2 小时, 升到 40°C 并搅拌 1 小时。通过核磁监测反应, 反应完成。将水 (20 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 90:10) 纯化, 得到白色固体 3-[(1R,3aS,3bR,5aS,7S,9aS,9bS,11aR)-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]丁基]环丁-1-酮 **129** (28 mg, 纯度 98%, 收率 87.02%)。

化合物 **129**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.20 – 3.04 (m, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 9.1, 3.5 Hz, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 4H), 1.49 – 1.44 (m, 2H), 1.37 (ddd, *J* = 23.3, 15.3, 9.6 Hz, 6H), 1.25 – 1.18 (m, 2H), 1.15 – 0.95 (m, 7H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (dd, *J* = 11.1, 7.3 Hz, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.64 – 0.57 (m, 1H). LC-MS: [M+H-H₂O]⁺ = 383.0。

实施例 130

化合物 **130**: (20R)-21-[(3-羟基环丁基)甲基]-20-甲基-5α-孕甾-3β-醇 的制备

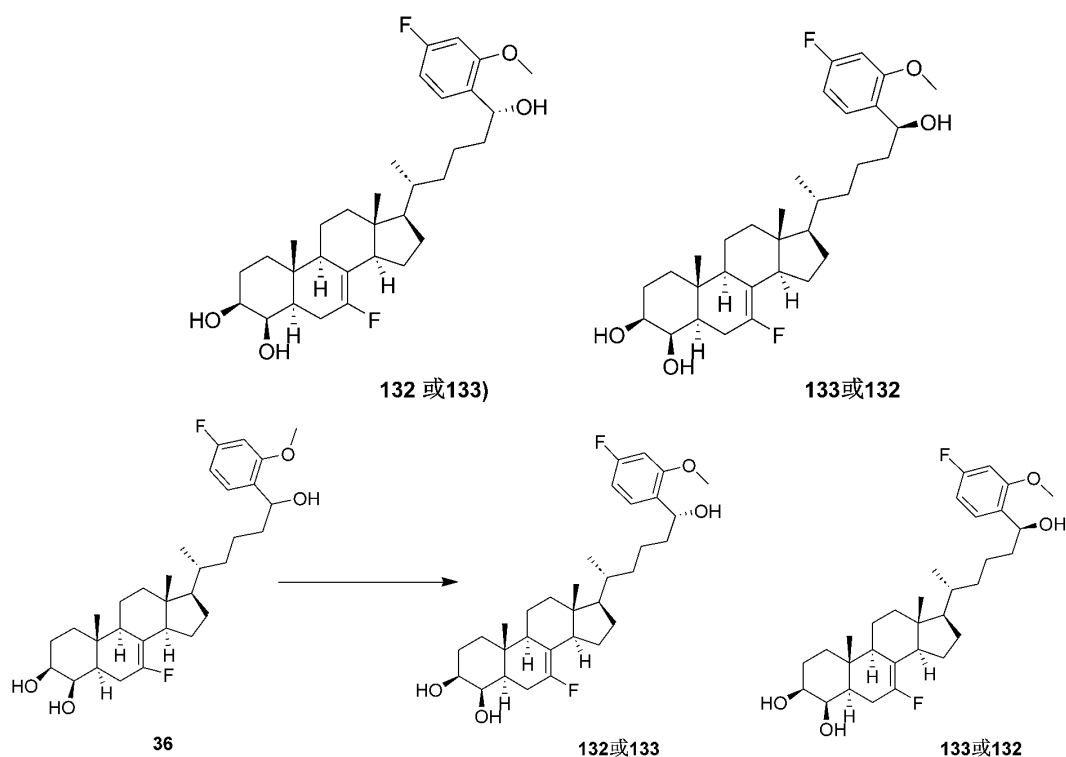


第一步：室温下，将 3-((R)-3-((3S, 5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯菲-17-基)丁基)环丁烷-1-酮 (8 mg, 0.020 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (1 mL)，冰浴冷却到 0°C，加入硼氢化钠 (22.66 mg, 0.599 mmol, 3.0 eq)。上述混合物在室温下反应 1 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=4:1) 监测反应完全。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭，浓缩除去甲醇，加入 10 mL 水，乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2)，有机相合并后饱和食盐水洗 (10 mL)，经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到粗品。经层析柱分离 (4 g, 0~20% 乙酸乙酯/石油醚, 20 mL/min) 得到白色固体 (20R)-21-[(3-羟基环丁基)甲基]-20-甲基-5 α -孕甾-3 β -醇 **130** (2.63 mg, 纯度: 84%, 产率 29.44%)。化合物 **130**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 6.9, 3.9 Hz, 2H), 2.04 – 1.56 (m, 8H), 1.46 – 1.28 (m, 10H), 1.25 – 0.92 (m, 11H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.59 (s, 1H). LC-MS : $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+ = 367.0$ 。

实施例 132&133:

化合物 **133** 或 **132**: (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6S)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

化合物 **132** 或 **133**: (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



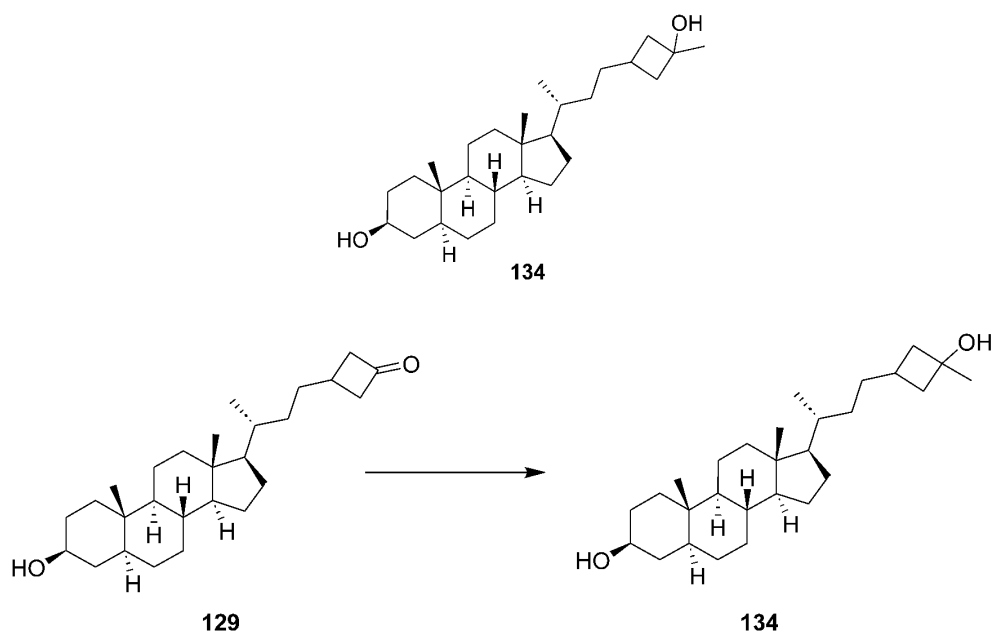
固体(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇**36** (50 mg), 通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK AD_3, 3*150mm, 3um; 流动相:A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=55/45; 流速:1.5 ml/min; 柱温: 37 度) 得到**133** (16.49mg, 纯度84%, 收率34%, 保留时间 t_R = 2.583 min)和(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇**132** (22.05mg, 纯度: 100%, 收率: 44 %, 保留时间 t_R = 3.730 min)。

化合物**133**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (s, 1H), 6.67 – 6.57 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 1.77 – 1.58 (m, 7H), 1.48 – 1.36 (m, 7H), 1.11 (dd, J = 18.2, 11.4 Hz, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.80, -113.05. LCMS (ESI) [M+H-H₂O]⁺ = 515.3。

化合物**132**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.67 – 6.58 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 16.4, 8.0 Hz, 1H), 2.36 – 2.12 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 5H), 1.76 – 1.68 (m, 4H), 1.60 (dd, J = 14.9, 6.8 Hz, 4H), 1.49 – 1.40 (m, 4H), 1.15 – 1.06 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.80, -112.99. LC-MS: [M+H-H₂O]⁺ = 515.35。

实施例 134:

化合物 134: ((20R)-21-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲基]-20-甲基-5 α -孕甾-3 β -醇)的制备

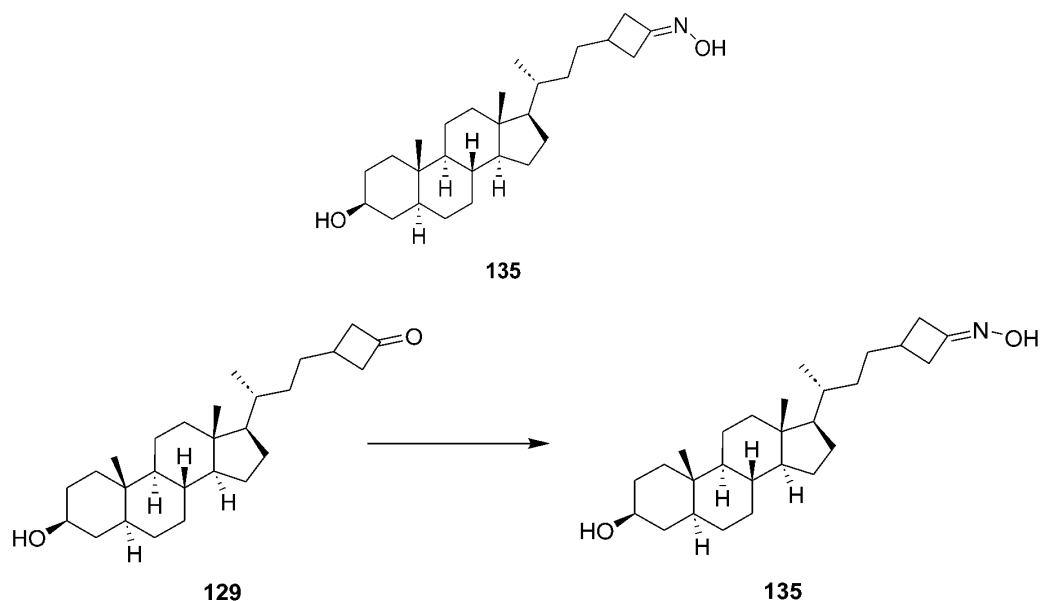


室温下, 将 3-((R)-3-((3S, 5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯菲-17-基)丁基)环丁烷-1-酮 **129** (30 mg, 0.075 mmol, 1 *eq*) 溶于 THF (3 mL), 氮气保护下, 冰浴冷却到 0 °C, 慢慢滴加甲基溴化镁 (3M in THF, 0.25 mL, 0.75 mmol, 10 *eq*), 5 min 加完。室温下搅拌 1 小时。冰浴冷却, 氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL x 2), 有机相合并后饱和食盐水洗 (30 mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到粗品。经层析柱分离 (4 g, 0~15% 乙酸乙酯/石油醚, 25 mL/min) 得到白色固体((20R)-21-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲基]-20-甲基-5 α -孕甾-3 β -醇 **134** (10.42 mg, 纯度: 96.3%, 产率 32.2%)。

化合物 **134**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.64 – 3.53 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 4H), 1.47 (dddd, J = 27.1, 17.7, 8.3, 5.1 Hz, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (dd, J = 12.5, 6.2 Hz, 4H), 1.21 (dd, J = 13.4, 3.7 Hz, 2H), 1.14 – 0.91 (m, 7H), 0.89 (dd, J = 6.5, 2.4 Hz, 3H), 0.87 – 0.82 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.60 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+ = 381.3$.

实施例 135:

化合物 135: {3-[(3R)-3-[(1R,3aS,3bR,5aS,7S,9aS,9bS,11aR)-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]丁基]环丁基}羟胺的制备

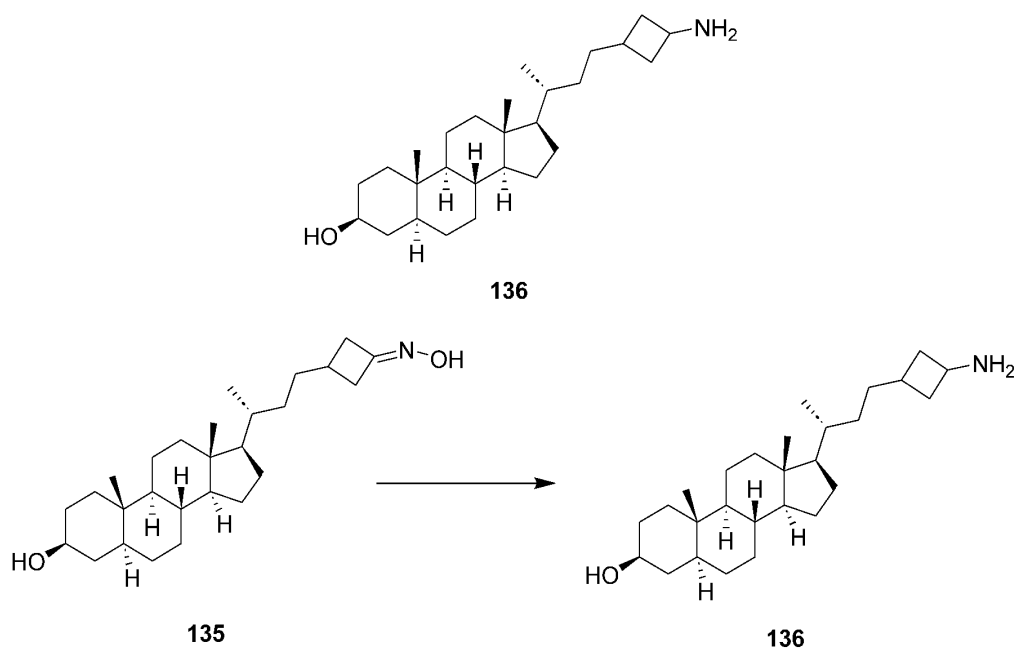


室温下, 将 3-((R)-3-((3S, 5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯菲-17-基)丁基)环丁烷-1-酮 **129** (30 mg, 0.075 mmol, 1 *eq*)溶于乙醇 (3 mL), 加入盐酸羟胺 (104 mg, 1.50 mmol, 20 *eq*)和乙酸钠 (246 mg, 3.00 mmol, 40 *eq*), 然后在室温下搅拌 3 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=4:1) 监测反应完全。反应液浓缩, 加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (15 mL x 2), 有机相合并后用饱和食盐水洗 (20 mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到粗品。经层析柱分离 (4 g, 0 ~ 15% 乙酸乙酯/石油醚, 25 mL/min) 得到白色固体 {3-[(3R)-3-[(1R,3aS,3bR,5aS,7S,9aS,9bS,11aR)-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]丁基]环丁亚基}羟胺 **135** (25 mg, 纯度: 90%, 产率 72.3%)。

化合物 **135**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.54 – 2.42 (m, 2H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 1.95 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.84 – 1.61 (m, 5H), 1.57 – 1.28 (m, 11H), 1.24 – 0.95 (m, 9H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 – 0.83 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.63 – 0.57 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.35$.

实施例 136:

化合物 **136**: (20R)-20-[2-(3-氨基环丁基)乙基]-5 α -孕甾-3 β -醇的制备



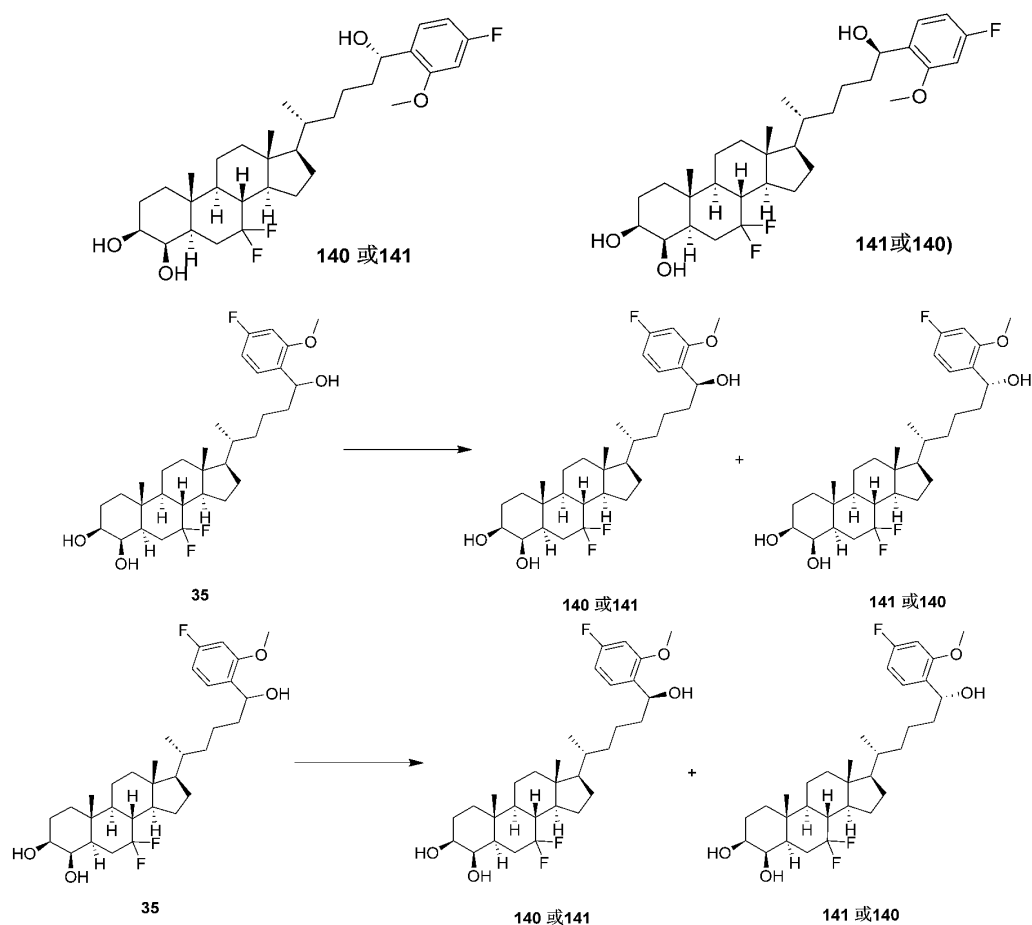
室温下, 将3-((R)-3-((3S, 5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-羟基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并菲-17-基)丁基)环丁-1-酮肟 **135** (20 mg, 0.048 mmol, 1 eq)溶解于NH₃ in MeOH (3 mL, 7M), 加入Raney Ni (20 mg), 室温下将混合物在氢气氛围中搅拌2小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=4:1) 监测反应完全。用甲醇(10 mL)稀释反应液, 通过硅藻土过滤, 浓缩有机相, 粗品经层析柱分离(4 g, 0~10% 甲醇/二氯甲烷, 25 mL/min)得到白色固体(20R)-20-[2-(3-氨基环丁基)乙基]-5 α -孕甾-3 β -醇 **136** (4.80 mg, 纯度: 95.47%, 产率: 23.71%)。

化合物**136**: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.79 – 3.42 (m, 2H), 2.52 – 1.94 (m, 5H), 1.90 (s, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.62 (ddd, J = 62.9, 40.0, 13.7 Hz, 8H), 1.46 – 1.30 (m, 7H), 1.25 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 1.15 – 1.06 (m, 3H), 1.04 – 0.87 (m, 7H), 0.83 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.64 (d, J = 11.3 Hz, 1H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 402.35.

实施例 140 或 141

化合物 **140** 或 **141**: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 **141** 或 **140**: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇**35**通过手性拆分（仪器：Waters Acquity UPCC；色谱柱：Daicel CHIRALPAK AD₃, 3*150mm, 3μm；流动相：A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40；流速：1.5 ml/min；柱温：37 度）得到化合物 **140**（保留时间_{tr} = 3.112 min）和**141**（保留时间_{tr} = 4.395 min）

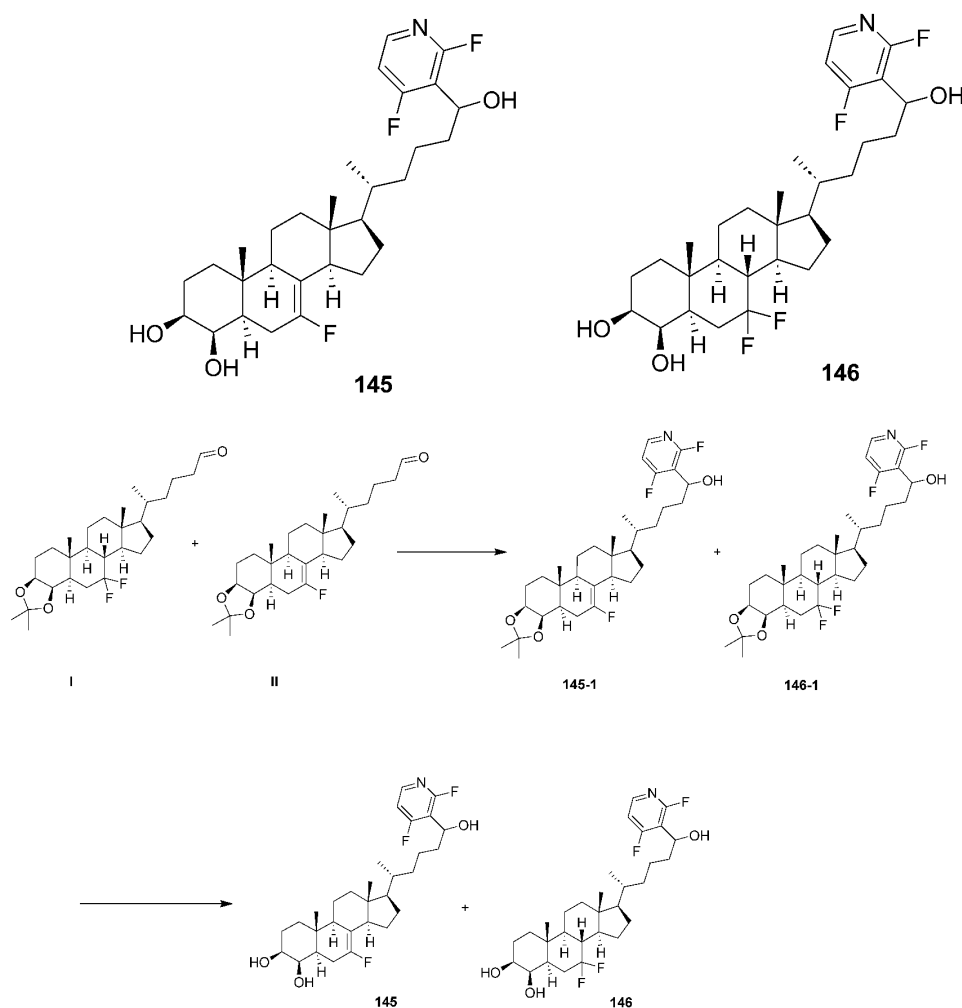
化合物**140**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (s, 1H), 6.68 – 6.57 (m, 2H), 4.85 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.59 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 3H), 1.81 (dd, J = 15.1, 9.1 Hz, 4H), 1.72 – 1.63 (m, 3H), 1.50 – 1.24 (m, 11H), 1.15 – 1.07 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.61, -89.24, -110.61, -111.24, -113.05. LC-MS: [M-H]⁻ = 551.45。

化合物**141**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.67 – 6.56 (m, 2H), 4.83 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.29 – 2.12 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 23.1, 11.6, 5.0 Hz, 5H), 1.76 – 1.66 (m, 6H), 1.40 (ddd, J = 24.0, 13.7, 7.6 Hz, 6H), 1.16 – 1.06 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.62, -89.25, -110.62, -111.25, -112.99。

实施例 145&146:

化合物 145: (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R)-6-(2,4-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

化合物 146: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,4-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步: 将原料 3-溴-2,4-二氟吡啶 (145 mg, 0.75 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中, 体系冷却至-78°C, 加入正丁基锂 (0.25 mL, 0.64 mmol, 3.0 eq), 并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 I 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bR,7aR,8R,10aR,12bR)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 II 的混合物 (100 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中, 反应

体系在-78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1, 磷钼酸烤板) 监测反应。将 10 mL 水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到无色油状 (5R)-1-(2,4-二氟吡啶-3-基)-5-(((3AS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基[7,2]菲并[1,3]二氧基-8-醇)己-1-醇 **145-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,4-二氟吡啶-3-基)己-1-醇 **146-1** 混合物粗品 (20 mg), 直接投下一步。

第二步: 将反应物 (5R)-1-(2,4-二氟吡啶-3-基)-5-(((3AS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基[7,2]菲并[1,3]二氧基-8-醇)己-1-醇 **145-1** 和 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,4-二氟吡啶-3-基)己-1-醇 **146-1** 混合物 (20 mg, 0.04mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入稀盐酸 (1.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过薄层色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3um; 流动相 :A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 ml/min; 柱温: 37 度) 得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,4-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **146** (8.70mg, 纯度97.42%, 收率43%, 保留时间 t_R = 1.597 min) 和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R)-6-(2,4-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **145** (1.15mg, 纯度96.12%, 收率5%, 保留时间 t_R = 2.353 min)。

化合物**146**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (dd, J = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 1H), 1.96 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 10H), 1.46 – 1.25 (m, 10H), 1.10 (dd, J = 10.2, 5.7 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 – 0.94 (m, 2H), 0.89 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 3.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -67.50, -67.56, -67.61, -88.64, -89.27, -102.16, -102.22, -102.23, -102.28, -110.63, -111.26. LC-MS: [M+H]⁺ = 542.00, t_R = 4.800 min。

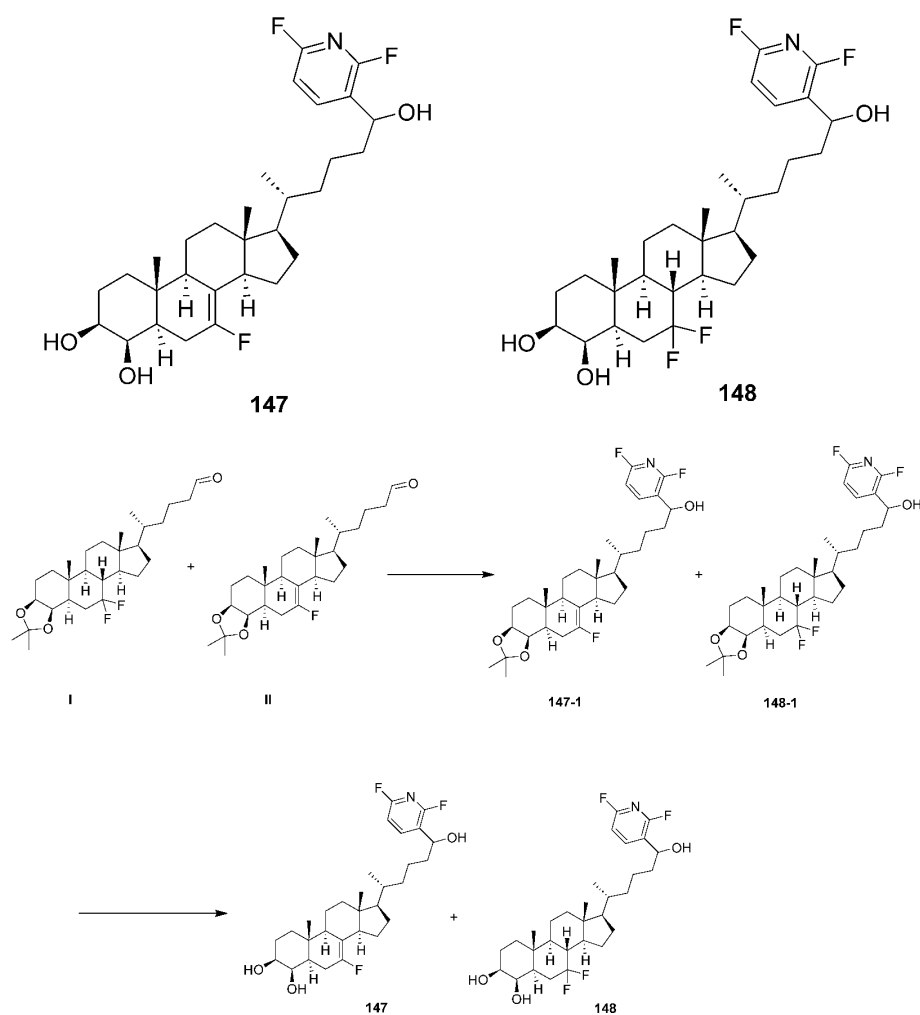
化合物**145**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 – 8.09 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 5H), 1.92 – 1.71 (m, 10H), 1.62 (s, 3H), 1.17 – 1.07 (m, 5H), 1.04 (s, 4H), 0.91 – 0.87 (m, 4H), 0.62 (d, J = 3.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)

δ -67.50, -67.56, -67.60, -102.18, -102.25, -102.31, -109.75. LC-MS: $[M+H]^+ = 522.40$ 。

实施例 147&148:

化合物 147: (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

化合物 148: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步: 将原料 3-溴-2,6-二氟吡啶 (102 mg, 0.52 mmol, 3.5 *eq*) 溶解在无水四氢呋喃 (3 ml) 中, 体系冷却至 -78°C, 加入正丁基锂 (0.18 ml, 0.45 mmol, 3.0 *eq*), 并保持温度搅拌 30 min。将 (5R)-5-[(3As,5Ar,5Bs,7Ar,8R,10As,10Bs,12Ar,12Br)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3Ah-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 I 和 (5R)-5-[(3As,5Ar,5Br,7Ar,8R,10Ar,12Br)-11-氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3Ah-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]

己醛 **II** 的混合物 (70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 ml) 中加入到上述反应液中, 反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度, 原料消耗完毕。将 10 毫升水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (20ml×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 ml) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到无色油状 (5R)-1-(2,6-二氟吡啶-3-基)-5-(((3AS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基 [7,2] 菲并 [1,3] 二羟基-8-醇) 己-1-醇 **147-1** 和 (5R)-5-[(3AS,5AR,5BS,7AR,8R,10AS,10BS,12AR,12BR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3Ah-环戊并 [1',2':1,2] 菲并 [7,8-d][1,3] 二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟吡啶-3-基)己-1-醇 **148-1** 混合物粗品 (70 mg), 直接投下一步。

第二步: 将反应物 (5R)-1-(2,6-二氟吡啶-3-基)-5-(((3AS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基 [7,2] 菲并 [1,3] 二羟基-8-醇) 己-1-醇 **147-1** 和 (5R)-5-[(3AS,5AR,5BS,7AR,8R,10AS,10BS,12AR,12BR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3Ah-环戊并 [1',2':1,2] 菲并 [7,8-d][1,3] 二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟吡啶-3-基)己-1-醇 **148-1** 混合物 (70 mg, 0.09mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入稀盐酸 (1.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过薄层色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3um; 流动相 :A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 ml/min; 柱温: 37 度) 得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并 [1,2-a] 菲-6,7-二醇 **148** (24.76 mg, 纯度 95.13%, 收率 36%, 保留时间 $t_R = 1.044$ min) 和 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并 [1,2-a] 菲-6,7-二醇 **147** (2.24 mg, 纯度 86%, 收率 3%, 保留时间 $t_R = 1.398$ min))。

化合物 **148**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (dd, $J = 17.6, 8.3$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.81 – 1.63 (m, 5H), 1.43 (d, $J = 10.4$ Hz, 3H), 1.36 – 1.22 (m, 8H), 1.11 – 1.01 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 0.85 (dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz, 3H), 0.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -72.87, -72.90, -72.96, -72.99, -74.69, -74.72, -74.75, -86.66, -87.28, -108.66, -109.28.

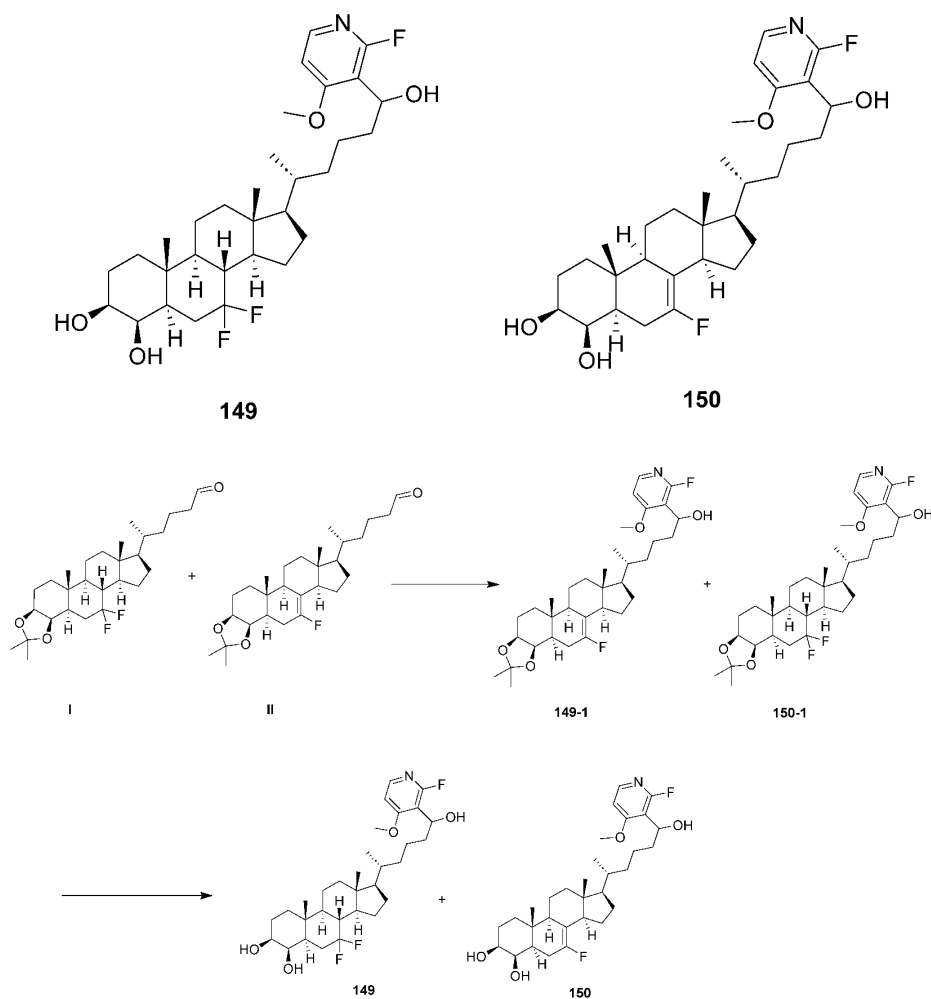
化合物 **147**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 11.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 16.5, 8.1$ Hz, 1H), 1.87 (dddd, $J = 31.9, 28.4, 16.6, 5.7$ Hz, 13H), 1.48 – 1.41 (m, 5H), 1.28 (dd, $J = 9.4, 6.3$ Hz, 6H), 1.13 – 1.07 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (dd, $J = 6.5, 3.6$ Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -70.66, -70.69, -70.74, -70.77, -

72.96, -72.99, -109.74.

实施例 149&150:

化合物 149: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

化合物 150: (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步: 3-溴-4-氟-2-甲氧基吡啶(139 mg, 0.68 mmol)溶在 THF(3 mL)中, 置换三次氮气后在-78 °C 下, 缓慢滴加 n-BuLi (37 mg, 0.58 mmol) -78 °C 下搅拌 0.5 小时。0.5 小时后加入溶于 THF (2 mL) 的 (5R)-5-[(3As,5Ar,5Bs,7Ar,8R,10As,10Bs,12Ar,12Br)-11,11- 二 氟 -2,2,5a,7a- 四 甲 基 -4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3Ah-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 I 和 (5R)-5-[(3As,5Ar,5Br,7Ar,8R,10Ar,12Br)-11- 氟 -2,2,5a,7a- 四 甲 基 -4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,12,12a,12b-十四氢-3Ah-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]

己醛 **II** 的混合物 (90 mg, 0.19 mmol) 溶液, 反应液在 -78 °C 搅拌 30 min。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应, 反应结束后, 体系降温至 0 °C, 用饱和氯化铵水溶液(50 mL)淬灭, 乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取, 有机相饱和盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=93:7), 得到白色固体 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基[7,8]菲[1,2-d][1,3]二羟基-8-基)-1-(2-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **149-1** 和 (5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-4,5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10b, 11,12,12a, 12b-十六氢-3aH-环戊二烯[1':2]菲[7,8-d][1,3]二氧基]-1-(4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己醇 **150-1** 混合物 (63 mg, 纯度: 90%, 以 **149-1** 计算产率: 49.51%)。

149-1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 27.7, 2.2 Hz, 1H), 5.00 – 4.95 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (dd, *J* = 6.9, 3.8 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 3H), 1.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.65 – 1.60 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 1H), 1.31 (s, 4H), 1.30 (s, 5H), 1.27 (s, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.91 (dd, *J* = 6.3, 4.9 Hz, 4H), 0.68 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -70.63, -88.99, -89.59, -89.65, -109.56, -111.35, -111.98.

第二步: 将反应物 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 8R, 10aR, 12aR, 12bR)-11-氟-2,2,5a, 7a-四甲基-3a, 5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 12,12a, 12b-十四氢-4H-环戊基[7,8]菲[1,2-d][1,3]二羟基-8-基)-1-(2-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **149-1** 和 (5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-4,5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10b, 11,12,12a, 12b-十六氢-3aH-环戊二烯[1':2]菲[7,8-d][1,3]二氧基]-1-(4-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己醇 **150-1** 混合物 (63 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。通过TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1, 磷钼酸烤板)检测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。合并EA层并且用饱和食盐水 (3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=70:30)纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分SFC分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150 mm, 3 μm; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 毫升每分钟; 柱温: 37度)得到(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **149** (17.09 mg, 纯度100%, 收率29.09%, 保留时间 *t_R* = 2.090 min) 和 ((1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-(2-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **150** (2.28 mg, 纯度100%, 收率4.03%, 保留时间 *t_R* = 3.142 min)。

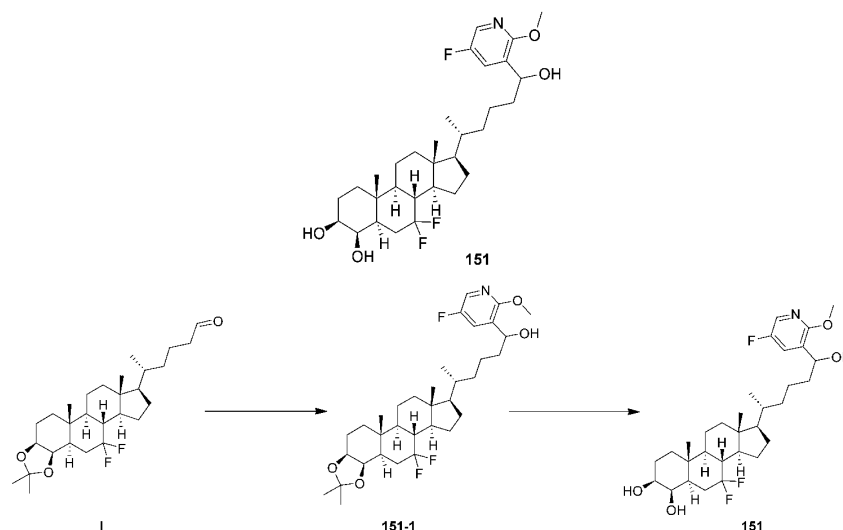
化合物**149**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 35.3, 12.4, 5.9 Hz, 2H), 1.97 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.83 (ddd, *J* = 14.1, 12.7, 5.9 Hz, 6H), 1.76 – 1.65 (m, 4H), 1.38 (ddd, *J* = 16.4, 13.1, 6.1 Hz, 7H), 1.24 (d, *J* = 14.0 Hz, 3H), 1.11 (dd, *J* = 13.0, 4.3 Hz, 2H), 1.06 (s, 4H), 1.00 – 0.95 (m, 1H), 0.90 (dd, *J* = 6.3, 4.9 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -70.65, -88.63, -89.26, -110.62, -111.25. LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 576.3$

化合物**150**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 4.99–4.92 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.25–2.19 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.04–1.99 (m, 2H), 1.88–1.84 (m, 3H), 1.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.63 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.47–1.43 (m, 3H), 1.41 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.26 (s, 5H), 1.11–1.07 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.92–0.89 (m, 3H), 0.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -70.65, -109.75. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -70.65, -109.75

实施例 151:

化合物 **151** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



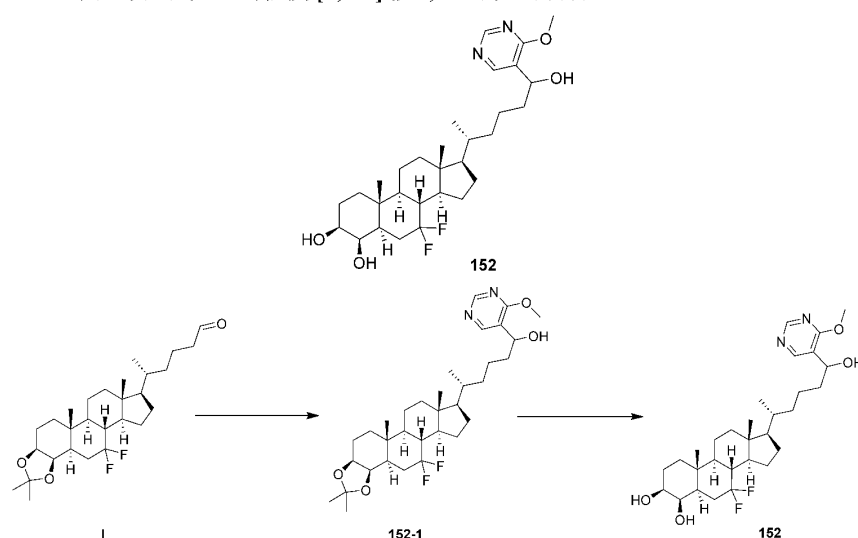
将原料3-溴-5-氟-2-甲氧基吡啶(154 mg, 0.75 mmol, 3eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中, 体系冷却至-78°C, 加入正丁基锂 (0.25mL, 0.75mmol, 3eq), 并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **1** (100 mg, 0.214 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL)中加入到上述反应液中, 反应体系在-78°C搅拌30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。将10 mL 水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到白色固体**151-1**, 粗品**151-1**溶解在四氢呋喃 (3 mL)中, 缓慢滴加3M 盐酸水溶液 (1 mL), TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 监测反应。将10 mL 水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 粗品通过快速色谱法分离纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 100 : 0 to 50 : 50)浓缩得到白色固体, 通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPLC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150mm, 3.5um, 流动相:A/B: CO₂/IPA(0.1%DEA)=50/50

, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 degree) 拆分得到(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **151** (39.82mg, 纯度99.53%, 收率34%, 保留时间 t_R = 2.111 min)。

化合物**151**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 6.99 – 6.76 (m, 1H), 4.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.28 – 2.06 (m, 3H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 7.7 Hz, 5H), 1.71 (dd, J = 19.1, 10.4 Hz, 5H), 1.43 (d, J = 22.3 Hz, 5H), 1.33 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.09 (s, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.94 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.25, -146.23. LC-MS; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554.35$.

实施例 **152**:

化合物 **152** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(4-甲氧基嘧啶-5-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备。



第一步: 将原料 5-溴-4-甲氧基嘧啶 (142 mg, 0.75 mmol, 3.5 eq) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 体系冷却至 -78°C , 加入正丁基锂 (0.25 mL, 0.64 mmol, 3.0 eq), 并保持温度搅拌 30 min。将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 **I** (100 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中, 反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。将 10 mL 水加入水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得粗品。粗品通过薄层色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 纯化, 得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-甲氧基嘧啶-5-基)己-1-醇 **152-1** (2.0 mg, 纯度 95%, 收率 15%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 8.75 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 2.33 – 1.70 (m, 15H), 1.63 – 1.53 (m, 11H), 1.51 (s, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.19 – 1.09 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (dd, $J = 14.6, 9.0$ Hz, 3H), 0.93 – 0.90 (m, 3H), 0.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.99, -89.62, -111.36, -111.98.

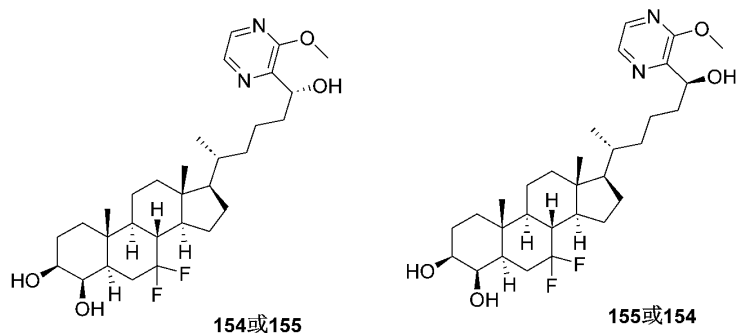
第二步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-甲氧基嘧啶-5-基)己-1-醇 **152-1** (20 mg, 0.035mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 加入稀盐酸 (1.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过薄层色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1.8) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3 μm ; 流动相:A/B: CO_2/MeOH (0.1%DEA)=50/50; 流速: 1.5 ml/min; 柱温: 37 degree) 得到白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(4-甲氧基嘧啶-5-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **152** (9.3 mg, 纯度 99.10%, 收率 49%, 保留时间 $t_R = 1.613$ min)。

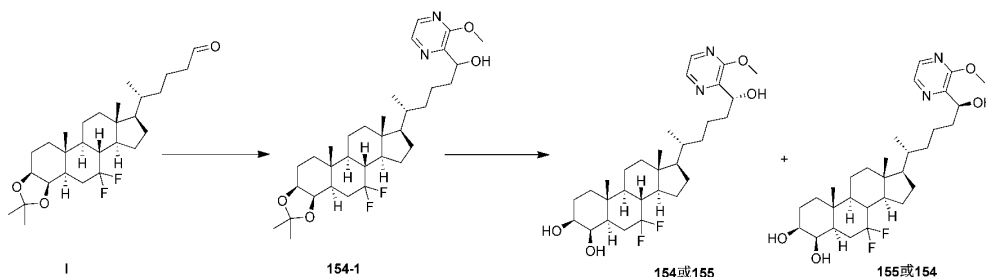
化合物 **152**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.18 – 1.88 (m, 3H), 1.79 – 1.51 (m, 8H), 1.43 (d, $J = 12.9$ Hz, 4H), 1.27 – 1.18 (m, 8H), 0.98 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.62 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -81.91, -82.53, -103.90, -104.52. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 537.40$ 。

实施例 154&155:

化合物 **154** 或 **155** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(3-甲氧基吡嗪-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **155** 或 **154** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(3-甲氧基吡嗪-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。





第一步：3-溴-2-甲氧基吡啶(60 mg, 0.32 mmol)溶在 THF(3 mL)中，置换三次氮气后在-78 °C 下,缓慢滴加正丁基锂(0.11 mL, 0.264 mmol)-78 °C 下搅拌 0.5 小时。0.5 小时后加入溶于 THF (2 mL) 的 (5R) -5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR) -11,11-二氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-4,5,5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10,10a, 10b, 12,12a, 12b-十六氢-3aH-环戊基[1':2]菲[7,8-d][1,3]二羟基-8-yl]己醛 **I** (100 mg, 0.21 mmol) 溶液，反应液在-78 °C 搅拌 30 min 。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5: 1)监测反应，反应结束后，体系降温至 0°C，用饱和氯化铵水溶液(50 mL)淬灭，乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取，有机相饱和盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相，硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=93: 7)，得到白色固体 (5R) -5- ((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR) -11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧基-8-基) -1- (3-甲氧基吡啶-2-基) 己-1-醇 **154-1** (40 mg, 纯度: 90%, 产率: 29.17%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.00 (s, 5H), 2.02 (ddd, J = 35.0, 22.2, 14.1 Hz, 5H), 1.82 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.92 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 7H), 0.67 (s, 3H)。

第二步：将反应物 (5R) -5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR) -11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基-4,5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10a, 10b, 11,12,12a, 12b-十六氢-3aH-环戊二烯[1', 2':1,2]菲[7,8-d][1,3]二羟基-8-yl]-1- (3-甲氧基吡啶-2-基) 己-1-醇(40 mg, 0.069 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (3 mL)中，加入稀盐酸 (1 mL, 3mol/L)，反应体系在室温搅拌 1 h。TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应进度，原料消耗完毕，停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯(3×10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=70 : 30) 纯化，得到白色固体，然后通过手性拆分 SFC 分离 (仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3μm; 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 毫升每分钟; 柱温: 37 度) 得到 **155** (6.08 mg, 0.011 mmol, 15.89% , 保留时间 t_R =2.307min)和 **154** (6.39 mg, 0.012 mmol, 16.80%, 保留时间 t_R =4.428min) 。

化合物 **155**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, J = 14.6, 2.8 Hz, 2H), 4.87 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 1.99 (dd, J = 15.8, 9.3 Hz, 3H), 1.86 – 1.79 (m, 6H), 1.72 (dd, J = 10.7, 7.3 Hz, 4H), 1.31 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.26 (s, 4H), 1.15 – 1.08 (m,

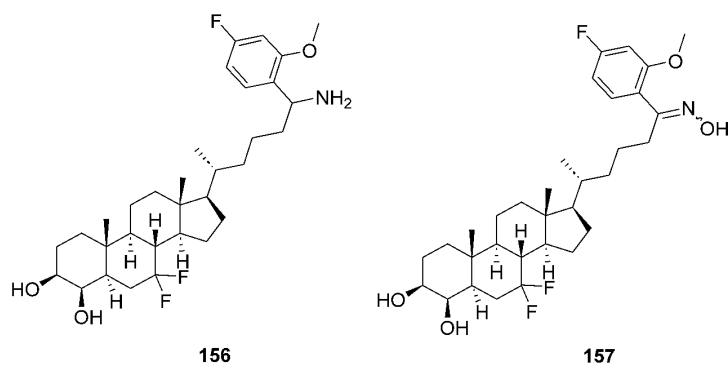
2H), 1.06 (s, 4H), 0.97 (s, 1H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.25, -110.62, -111.25.

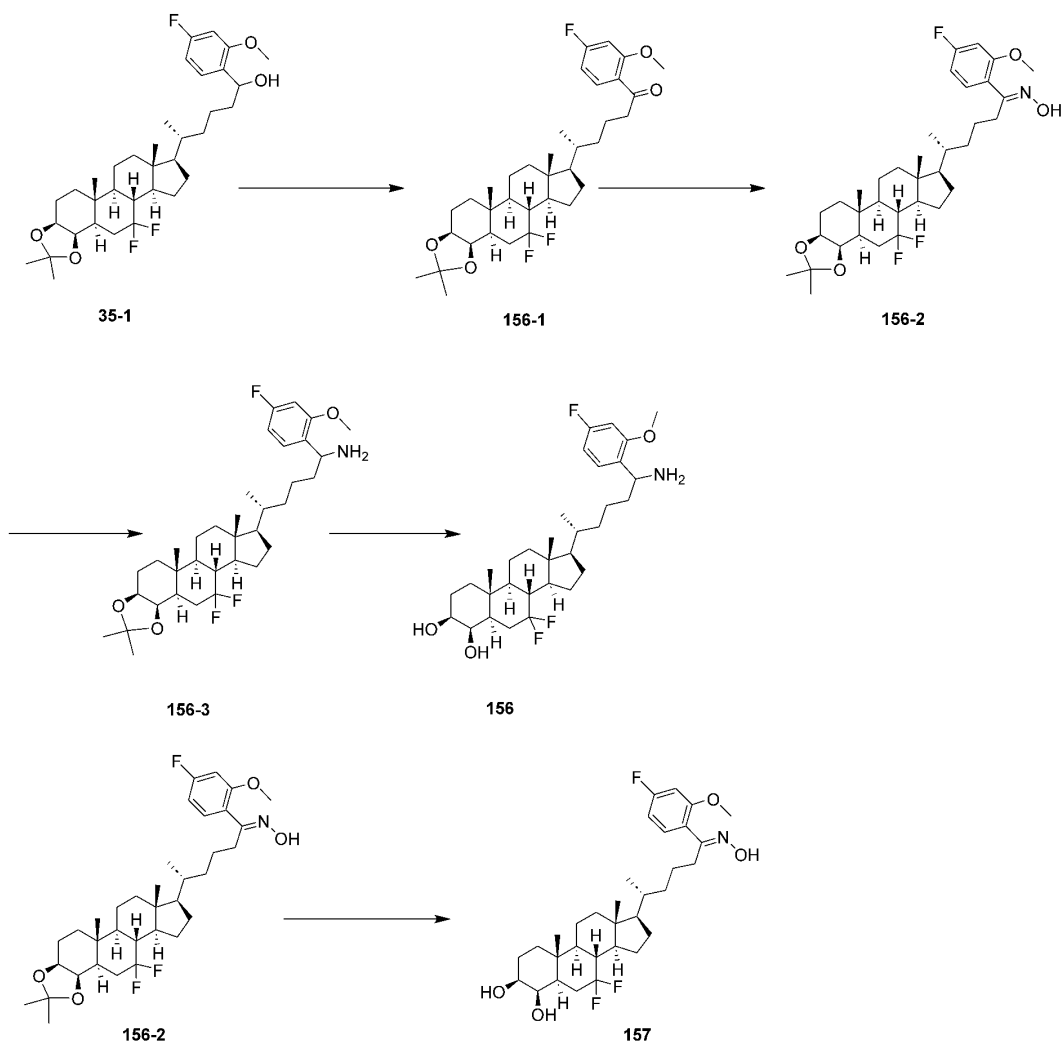
化合物 **154**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, J = 14.9, 2.8 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (dd, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.24 – 2.20 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 3H), 1.86 – 1.78 (m, 6H), 1.72 (dd, J = 10.6, 7.3 Hz, 4H), 1.38 – 1.31 (m, 6H), 1.26 (s, 4H), 1.12 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.06 (s, 4H), 0.97 (s, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.62, -89.25, -110.61, -111.24.

实施例 156&157:

化合物 **156** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-氨基-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **157** [(1E,5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己亚基]羟胺的制备。





第一步：将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己-1-醇 **35-1** (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq)溶解在DCM (5 mL)中, 加入戴斯马丁氧化剂(143.10 mg, 0.337 mmol, 2.0 eq), 所得混合液在反应液在N₂, rt°C中搅拌1 h。通过TLC板(石油醚:乙酸乙酯=5:1)检测反应进度, 原料消耗完成。将饱和碳酸氢钠(10 mL)加入到反应体系中, 二氯甲烷层用饱和亚硫酸钠洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 湿法上样用石油醚:乙酸乙酯=92:8过柱, 收集得到白色固体(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己-1-酮 **156-1** (75 mg, 纯度:95%, 收率:71.49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dd, J = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 13.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 8.5, 6.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.89 (dt, J = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 1.99 – 1.55 (m, 7H), 1.51 (s, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 1.30 (s, 1H), 1.28 – 1.10 (m, 3H), 1.07 (s, 2H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.66

(d, J = 11.9 Hz, 2H).

第二步：将原料 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己-1-酮 **156-1** (75 mg, 0.128 mmol), 无水醋酸钠 (62 mg, 0.102 mmol, 6.0 eq) 溶解在乙醇 (5 mL) 中, 加入盐酸羟胺 (53 mg, 0.77 mmol, 6.0 eq)。反应混合物在氮气氛围 90°C 搅拌 5 hr。LCMS 显示反应有产物已经完成, 停止反应。将 (10 mL) 加入到反应体系中, 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物 **156-2**。LC-MS: $[M+H]^+ = 606.7$ 。

第三步: [(1E,5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己亚基]羟胺 **156-2** (20 mg, 0.034 mmol) 溶解在氨甲醇溶液 (5 mL) 中, 将反应体系冷却至 0°C, 缓慢加入雷尼镍 (20 mg), 反应混合物在氢气氛围室温反应 1 h。LCMS 监测原料完全被消耗, 生成新点。过滤, 浓缩得到粗品。粗品加入 silica 用二氯甲烷: 甲醇=10: 1 过柱, 收集 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己-1-胺 **156-3** (10 mg, 0.014 mmol, 40.94%)。化合物 **156-3**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 12.9, 9.6 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.01 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.21 – 1.59 (m, 15H), 1.50 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.24 – 1.07 (m, 6H), 1.06 (s, 3H), 0.99 – 0.85 (m, 6H), 0.84 – 0.81 (m, 3H), 0.63 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

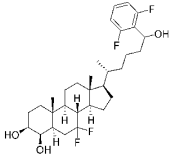
第四步: 化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己-1-胺 **156-3** (10 mg, 0.017 mmol) 溶解在四氢呋喃中 (1 mL) 中, 加入 3 N 的盐酸 (0.5 mL), LCMS 监测反应, 反应结束后, 反应液乙酸乙酯稀释, 碳酸氢钠调 pH=8 左右, 分层, 水层乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=90:10) 得到棕色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-氨基-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **156** (5.52 mg, 0.009 mmol, 52.08%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 2H), 7.42 (dd, J = 15.6, 8.1 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.89 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.67 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 9.4 Hz, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.83 (m, 6H), 0.60 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -81.91, -82.53, -103.92, -104.54, -105.60, -105.64。LCMS (ESI) $[M+H-N_2]^+ = 536.3$, $t_R = 1.222$ min。

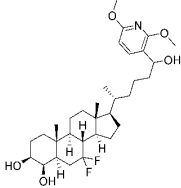
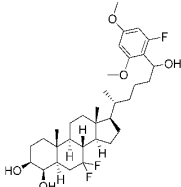
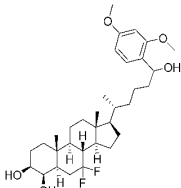
第五步: 化合物 [(1E,5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-

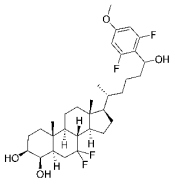
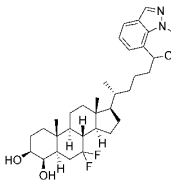
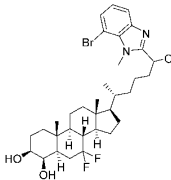
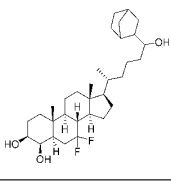
4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己亚基]羟胺 **156-2** (15 mg, 0.041 mmol) 溶解在四氢呋喃中 (1 mL) 中, 加入 3 N 的盐酸(0.5 mL), LCMS 监测反应, 反应结束后, 反应液乙酸乙酯稀释,碳酸氢钠调 pH=8 左右,分层,水层乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相,无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=90:10) 得到棕色固体[(1E,5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)己亚基]羟胺 **157** (5.52 mg, 0.009 mmol, 纯度:83.46%, 收率:62.67%)。

化合物 **157**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.76 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.06 (ddd, J = 29.4, 20.8, 8.0 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 4H), 1.36 (m, 5H), 1.24 (d, J = 9.7 Hz, 8H), 1.03 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.86 (m, 3H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.59 (d, J = 8.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -81.91, -82.53, -103.92, -104.54, -105.60, -105.64. LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 566.45, t_R = 5.734 min, 5.976 min。

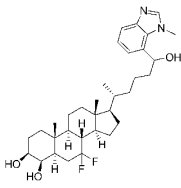
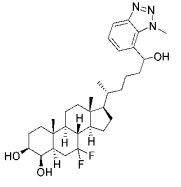
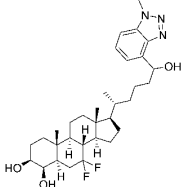
以下实施例可以参考实施例 54 的合成方法来完成:

实施例	结构式	化合物名称	表征结果
161		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.21 (m, 1H), 6.87 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.81 (m, 6H), 1.68 (m, 3H), 1.37 (ddd, J = 42.4, 21.9, 12.6 Hz, 10H), 1.11 (dd, J = 13.2, 4.6 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.89 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 3.7 Hz, 3H). ¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃) δ 164.65, 163.79, 137.73, 131.82, 130.78, 111.87, 111.61, 73.43, 71.94, 70.56, 55.18, 50.84, 43.10, 42.13, 41.93, 39.24, 37.87, 37.75, 36.23, 35.59, 35.39, 34.94, 28.98, 28.44, 25.63, 20.52, 18.65, 18.61, 18.47, 13.78, 11.84. ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -88.64, -89.27, -89.29, -110.63, -111.26, -115.38, -115.40, -115.46.

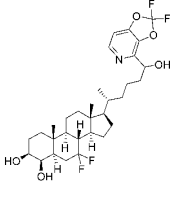
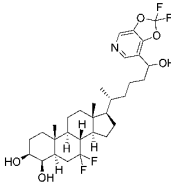
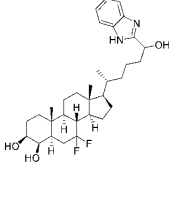
177		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.49 (dd, J = 8.0, 3.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.97 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 17.2, 6.0 Hz, 5H), 1.68 (m, 5H), 1.37 (m, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.06 (s, 4H), 1.01 (s, 2H), 0.90 (dd, J = 6.3, 4.2 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -88.62, -89.25, -110.62, -111.24, -115.52, -115.58. ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.63, -89.25, -110.62, -111.25. LC-MS: [M-H] ⁻ = 564.4.
182		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-4,6-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.24 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dd, J = 7.2, 4.1 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.97 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.83 (ddd, J = 20.3, 11.6, 4.0 Hz, 6H), 1.68 (m, 4H), 1.41 (m, 5H), 1.27 (dd, J = 20.3, 8.0 Hz, 4H), 1.11 (dd, J = 12.8, 4.5 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.89 (dd, J = 6.4, 4.6 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 3.9 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -88.62, -89.25, -110.62, -111.24, -115.52, -115.58. LC-MS: [M+H-H ₂ O] ⁺ = 565.50.
183		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.19 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 6.46 (m, 2H), 4.79 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.97 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.83 (m, 5H), 1.69 (m, 5H), 1.36 (m, 10H), 1.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.94 (m, 5H), 0.65 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -88.63, -89.25, -110.66, -111.25. LC-MS: [M+H-H ₂ O] ⁺ = 547.45.

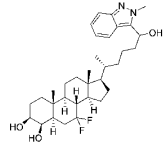
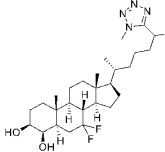
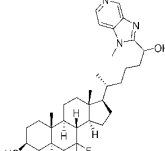
197		(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR) -1-[(2R)-6-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-6-氟己-2-基]-4,4-二氟-9a, 11a-二甲基六氢-1H-环戊[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.94 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.96 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 6H), 1.75 – 1.70 (m, 5H), 1.48 – 1.31 (m, 11H), 1.06 (s, 3H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.88 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 3.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.00, -88.63, -109.99, -110.62, -113.68, -113.74. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 569.50.
207		(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR) -4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1-甲基吡唑-7-基)己-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 25.6, 9.4 Hz, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.75 (s, 4H), 1.27 (s, 12H), 1.11 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.92 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 1.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz) δ -275.52, -275.91, -289.12, -289.52. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 559.2.
212		(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR) -1-[(2R)-6-(7-溴-1-甲基苯并[d]咪唑-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.18 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (dd, J = 9.9, 6.1 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 25.5, 9.3 Hz, 3H), 1.97 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 1.83 (m, 5H), 1.70 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.42 (dd, J = 33.2, 11.1 Hz, 7H), 1.27 (m, 3H), 1.09 (s, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 5.5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.62, -89.25, -110.62, -111.22. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 637.2 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ = 639.2.
213		(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR) -1-[(2R)-6-(双环[2.2.1]庚-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (s, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.98 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 39.1, 11.7 Hz, 9H), 1.39 (dd, J = 11.3, 6.6 Hz, 3H).

		6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.32 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.11 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (dd, J = 16.0, 5.6 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 5H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -88.64, -89.26, -110.63, -111.26.
223		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(3-甲基咪唑-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.07 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.58 (s, 1H), 1.83 (m, 7H), 1.73 (d, J = 15.0 Hz, 5H), 1.39 (d, J = 13.2 Hz, 8H), 1.25 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (s, 5H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.55, -89.39, -110.71, -111.25. LC-MS: [M-H] ⁻ = 507.45.
224		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1H-吲唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.71 (d, J = 11.3 Hz, 8H), 1.64 (d, J = 18.4 Hz, 3H), 1.53 – 1.38 (m, 6H), 1.15 (dd, J = 60.0, 9.4 Hz, 7H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 0.65 (t, J = 9.6 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO) δ -86.65, -87.27, -108.67, -109.28. LC-MS: [M-H] ⁻ = 543.50.
257		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(6,7-二氢-4H-吡喃并[3,4-d][1,3]硫杂氮杂环戊烷-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.02 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.59 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.29 – 2.05 (m, 2H), 1.97 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.85 (dd, J = 22.1, 7.5 Hz, 6H), 1.76 – 1.68 (m, 4H), 1.44 – 1.36 (m, 5H), 1.29 (d, J = 20.9 Hz, 4H), 1.11 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.63, -89.26, -

			110.62, -111.25. LC-MS: $[M-H]^+ = 566.40$.
261		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(3-甲基苯并[d]咪唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (dt, $J = 15.1$, 7.2 Hz, 2H), 5.54 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 13.7$, 6.9 Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.12 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 37.6$ Hz, 4H), 1.61 (dd, $J = 33.1$, 14.4 Hz, 5H), 1.45 – 1.23 (m, 10H), 1.07 (d, $J = 10.6$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.90 – 0.86 (m, 3H), 0.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -86.64, -87.27, -108.65, -109.27. LC-MS: $[M-H]^+ = 557.55$.
271		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(3-甲基苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烷-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.51 – 1.42 (m, 10H), 1.26 (d, $J = 1.5$ Hz, 10H), 1.06 (s, 5H), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 0.66 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -88.60, -89.24, -110.70, -111.26. LC-MS: $[M+H]^+ = 560.45$.
272		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1-甲基苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烷-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 1.89 – 1.64 (m, 9H), 1.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 7H), 1.27 (dd, $J = 12.1$, 4.9 Hz, 8H), 1.05 (s, 4H), 0.90 (dd, $J = 6.4$, 4.7 Hz, 4H), 0.65 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -88.51, -89.42, -110.45, -111.33. LC-MS: $[M-H]^+ = 558.40$.

275		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1-甲基吡啶并[3,4-c]吡啶-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.89 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.89 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.76 – 1.60 (m, 7H), 1.42 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 1.27 (dd, J = 15.4, 8.9 Hz, 8H), 1.07 – 0.99 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.59 (d, J = 4.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -69.20, -71.09, -86.67, -87.29, -108.66, -109.28. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 558.40.
284		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 13.3, 6.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 19.0, 11.3 Hz, 2H), 1.99 (dd, J = 17.3, 9.5 Hz, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 7H), 1.48 – 1.25 (m, 12H), 1.10 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 0.89 (dd, J = 6.3, 5.0 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 2.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -49.24, -49.48, -49.52, -49.76, -88.65, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 584.70.
282		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(3H-苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烷-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 3H), 5.16 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 19.8 Hz, 5H), 1.74 – 1.64 (m, 4H), 1.41 (dd, J = 22.6, 10.9 Hz, 6H), 1.30 (dd, J = 18.3, 9.5 Hz, 5H), 1.13 – 1.08 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.65 (d, J = 2.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 546.3.

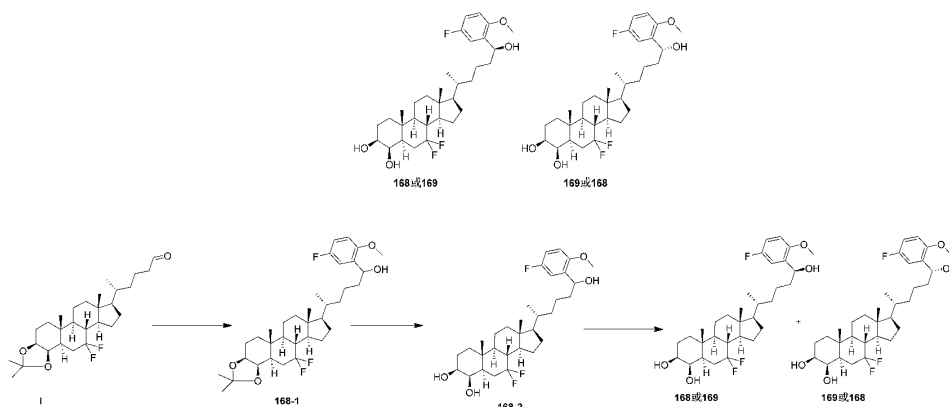
296		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-c]吡啶-4-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.96 – 4.83 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 25.9, 9.4$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 4H), 1.69 (dd, $J = 18.3, 6.5$ Hz, 4H), 1.57 – 1.36 (m, 8H), 1.33 – 1.24 (m, 4H), 1.11 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, $J = 19.0, 7.3$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -49.26, -49.50, -49.56, -49.58, -49.82, -88.64, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 586.3$.
297		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-c]吡啶-7-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.83 (dd, $J = 7.3, 4.6$ Hz, 4H), 1.75 – 1.65 (m, 4H), 1.50 – 1.37 (m, 6H), 1.35 – 1.25 (m, 5H), 1.14 – 1.09 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H), 0.92 – 0.88 (m, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -49.18, -49.20, -49.42, -49.44, -49.57, -49.59, -49.81, -49.83, -88.65, -89.28, -110.64, -111.26. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 586.2$.
303		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.11 (dd, $J = 6.0, 3.1$ Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.74 (dd, $J = 11.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.66 (ddd, $J = 34.9, 24.4, 9.7$ Hz, 8H), 1.47 – 1.20 (m, 11H), 1.10 – 1.00 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 – 0.88 (m, 2H), 0.86 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 0.62 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -86.66, -87.28, -108.65, -109.27. LC-MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 543.35$.

325		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲基呋唑-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 2.28 – 2.11 (m, 3H), 1.99 (dd, $J = 28.5, 13.2$ Hz, 5H), 1.82 – 1.67 (m, 9H), 1.55 – 1.40 (m, 7H), 1.30 (s, 5H), 1.11 – 1.02 (m, 7H), 0.90 – 0.84 (m, 5H), 0.64 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.64, -89.26, -110.63, -111.25 LC-MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 557.55$
384		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1-甲基-1,2,3,4-四氮杂环戊烷-5-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 5.90 (dd, $J=5.9, 3.9$, 1H), 4.92 (dd, $J=13.6, 5.9$, 1H), 4.41 (d, $J=6.0$, 1H), 4.25 (d, $J=3.3$, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.39 – 3.36 (m, 1H), 2.07 – 1.53 (m, 13H), 1.51 – 1.31 (m, 9H), 1.12 – 1.00 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.88 (dd, $J=6.2, 3.5$, 3H), 0.63 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ = -86.96 (d, $J=233.6$, 1F), -108.96 (d, $J=233.6$, 1F). LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 509.60$.
311		(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑并[5,4-c]吡啶-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.88 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.50 (dt, $J = 8.3, 3.9$ Hz, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 3H), 1.83 – 1.71 (m, 5H), 1.52 (s, 5H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 6H), 1.19 – 1.13 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H), 0.71 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOD) δ -89.34, -89.97, -111.86, -112.49. LCMS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 558.75$.

实施例 168 & 169 :

化合物 168 或 169 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 169 或 168 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备。



第一步：将2-溴-4-氟-1-甲氧基苯 (153.78 mg, 0.750 mmol)溶于四氢呋喃 (5 mL)中，在-78℃下缓慢加入正丁基锂 (0.257 mL, 0.643 mmol)，混合液在-78℃下搅拌30分钟，随后加入(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛I(100 mg, 0.214 mmol)的四氢呋喃溶液，反应液继续搅拌30分钟。加饱和氯化铵溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸干燥。粗品经快速色谱仪（石油醚/乙酸乙酯=7%）纯化得到白色固体 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)己-1-醇 **168-1** (80 mg, 53.61%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 – 7.03 (m, 1H), 6.91 (td, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 4.92 – 4.79 (m, 1H), 4.01 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 5H), 1.70 (dd, J = 13.0, 3.5 Hz, 4H), 1.61 (d, J = 13.9 Hz, 4H), 1.46 – 1.33 (m, 8H), 1.30 (s, 3H), 1.17 – 1.10 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.90 (dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 4H), 0.67 (s, 3H)。

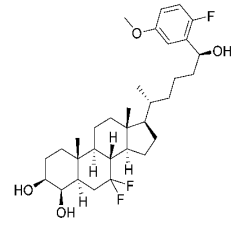
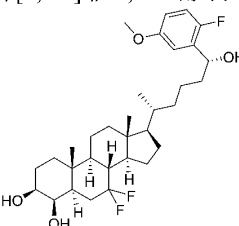
第二步：将 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)己-1-醇 **168-1** (75 mg, 0.127 mmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)，混合液在室温下搅拌1小时。反应液加入水，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干。粗品经快速色谱仪（石油醚/乙酸乙酯=25-30%）纯化，得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇(45mg)为白色固体**168-2**，经SFC（仪器: Waters Acquity UPCC，柱子: Daicel CHIRALPAK IE_3, 3.0*150 mm, 3um，流动相:A/B: CO₂/EtOH(0.1%DEA)=50/50，流速: 1.5 ml/min，柱温: 37 度）拆分得到白色固体**168**(6 mg, 0.011 mmol, 8.55%，保留时间: 1.548 min)和白色固体**169**(7 mg, 0.012 mmol, 9.73%，保留时间: 1.786min)。

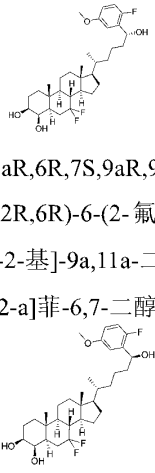
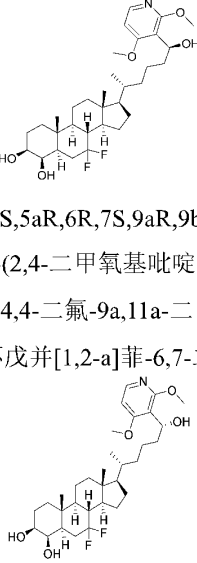
化合物**168**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H),

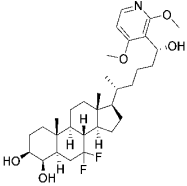
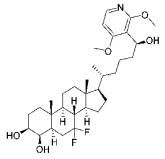
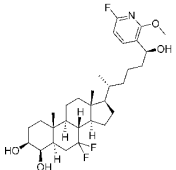
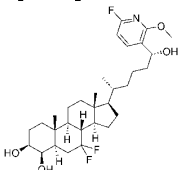
2.26 – 2.11 (m, 1H), 1.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 5H), 1.73 (d, J = 14.4 Hz, 6H), 1.41 (dd, J = 20.9, 10.5 Hz, 8H), 1.16 – 1.07 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 18.1, 7.4 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.62, -89.25, -110.62, -111.25, -123.46. LC-MS: [M-H]⁻ = 551.50.

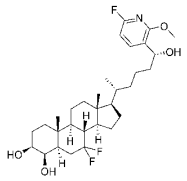
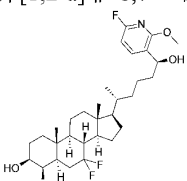
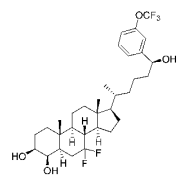
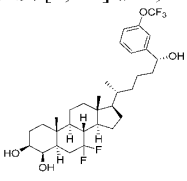
化合物 **169**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 4.88 – 4.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.20 (ddd, J = 30.4, 13.8, 9.2 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 22.3, 14.4 Hz, 5H), 1.76 – 1.68 (m, 6H), 1.50 – 1.34 (m, 8H), 1.15 – 1.07 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 16.5, 5.9 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.63, -89.26, -110.62, -111.25, -123.47. LC-MS: [M-H]⁻ = 551.50.

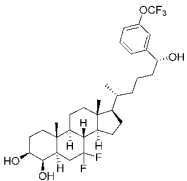
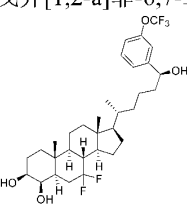
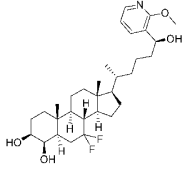
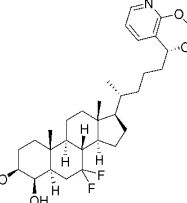
以下实施例可以参考实施例 168 & 169 的合成方法来完成:

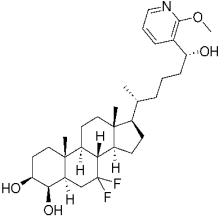
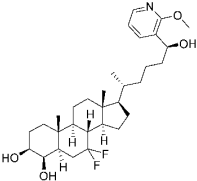
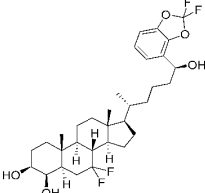
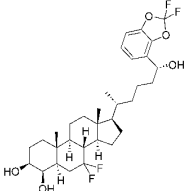
实施例	结构式 及化合物名称	表征结果	SFC 拆分方法 及结果
166	 (1R,3aS,3bS,5aR,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.98 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 4.97 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J = 18.3, 13.9, 7.1 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 9H), 1.50 – 1.28 (m, 11H), 1.11 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 16.6, 5.6 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -88.63, -89.26, -110.63, -111.25, -130.42. LC-MS: [M-H] ⁻ = 551.50.	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OJ_3, 3*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=75/25, 流速: 2.0 ml/min, 柱温: 37°C, 保留时间: 2.084 min.

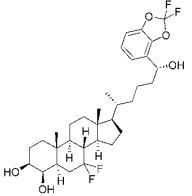
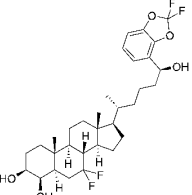
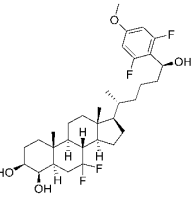
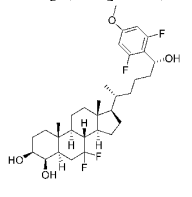
167	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或 (1R,3aS,3bS,5aR,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.98 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 6.78 – 6.70 (m, 1H), 4.96 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 5H), 1.74 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 1.55 – 1.27 (m, 11H), 1.11 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -88.63, -89.26, -110.62, -111.25, -130.39. LC-MS: [M-H] ⁻ = 551.50.	仪器：Waters Acquity UPCC， 色谱柱：Daicel CHIRALPAK OJ_3, 3*150mm, 3um， 流动相：A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=75/25， 流速：2.0 ml/min， 柱温：37°C， 保留时间：2.858 min.
171	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J = 33.0, 13.6, 4.5 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.83 (m, 7H), 1.72 (m, 4H), 1.37 (m, 7H), 1.09 (m, 7H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -88.61, -89.24, -110.61, -111.23. LC-MS: [M+H] ⁺ = 566.36.	仪器：Waters Acquity UPCC， 色谱柱：REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150 mm, 3.5um， 流动相：A/B: CO ₂ /EtOH(0.1 %DEA)=50/50， 流速：1.5 ml/min， 柱温：37°C， 保留时间：2.885 min.

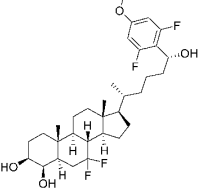
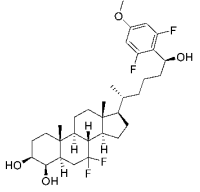
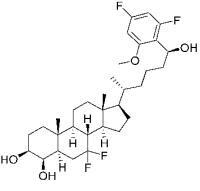
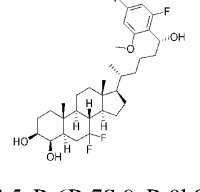
172	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.02 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.80 (m, 7H), 1.69 (m, 4H), 1.38 (m, 7H), 1.07 (m, 7H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.62, -89.25, -110.62, -111.25. LC-MS: [M-H]⁻ = 564.55.	仪器： Waters Acquity UPCC， 色谱柱： REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150mm, 3.5um，流动相： A/B: CO2/EtOH(0.1 %DEA)=50/50， 流速： 1.5 ml/min，柱温： 37℃，保留时间: 3.300 min.
188	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dd, J = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 2.12 (m, 3H), 1.80 (m, 7H), 1.66 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 7H), 1.40 (dd, J = 12.1, 9.8 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.06 (s, 4H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -73.36, -88.63, -89.26, -110.63, -111.26.	仪器： Waters Acquity UPCC， 色谱柱： Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3um，流动相： A/B: CO2/MeOH(0.1 %DEA)=60/40， 流速： 1.5 ml/min，柱温： 37℃，保留时间: 1.220 min.

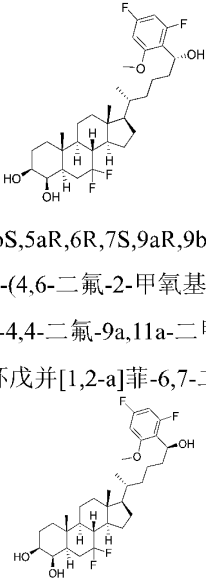
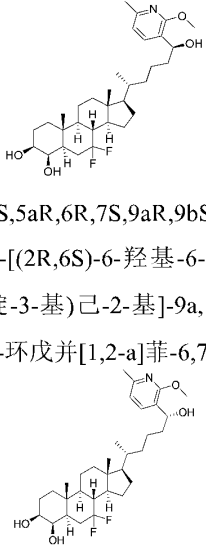
189	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.84 – 4.76 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 35.1, 14.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.00 – 1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 4H), 1.68 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 8H), 1.39 (d, $J = 15.8$ Hz, 8H), 1.10 (s, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, $J = 16.2, 5.3$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.27, -88.64, -89.27, -110.64, -111.26. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 552.50$.	仪器：Waters Acquity UPCC，色谱柱：Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3μm，流动相：A/B: CO_2/MeOH(0.1 %DEA)=60/40, 流速：1.5 ml/min，柱温：37°C，保留时间：1.490 min.
190	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-{3-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-{3-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 35.0$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 11.5$ Hz, 4H), 1.74 – 1.66 (m, 7H), 1.64 – 1.58 (m, 5H), 1.47 – 1.36 (m, 6H), 1.31 – 1.21 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (s, 2H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -57.72, -88.64, -89.27, -110.64, -111.27. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 587.50$.	仪器：Waters Acquity UPCC，色谱柱：Daicel CHIRALPAK OJ₃, 3*150mm, 流动相：A/B: CO_2/MeOH(0.1 %DEA)=85/15, 流速：2.0 ml/min，柱温：37°C，保留时间：2.893 min.

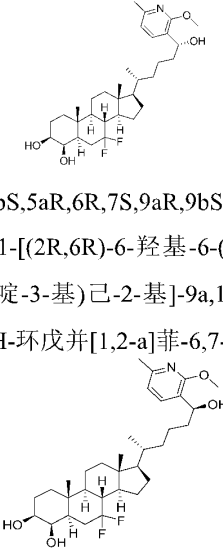
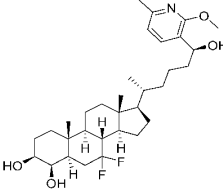
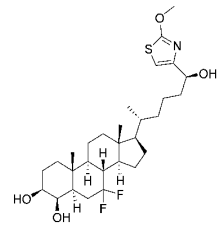
191	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-{3-[(三氟甲基)氧基]苯基}己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 23.6 Hz, 7H), 1.68 – 1.63 (m, 4H), 1.60 – 1.54 (m, 4H), 1.51 – 1.36 (m, 7H), 1.26 (dd, J = 18.8, 11.0 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.01 – 0.95 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -57.73, -88.65, -89.27, -110.65, -111.27. LC-MS: [M-H] ⁻ =587.55.	仪器：Waters Acquity UPCC，色谱柱：Daicel CHIRALPAK OJ_3, 3*150mm, 流动相：A/B: CO2/MeOH(0.1 %DEA)=85/15, 流速：2.0 ml/min，柱温：37°C，保留时间：3.702 min.
192	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.28 – 2.10 (m, 2H), 1.97 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 4H), 1.76 – 1.66 (m, 6H), 1.52 (d, J = 22.3 Hz, 3H), 1.42 (dd, J = 23.6, 12.8 Hz, 6H), 1.23 (dd, J = 18.4, 8.4 Hz, 3H), 1.11 (s, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.62, -89.25, -110.62, -111.24. LC-MS: [M+H] ⁺ =536.45.	仪器：Waters Acquity UPCC，色谱柱：Daicel CHIRALPAK IC_3, 3.0*150mm, 3μm，流动相：A/B: CO2/MeOH(0.1 %DEA)=50/50, 流速：1.5 ml/min，柱温：37°C，保留时间：1.356 min.

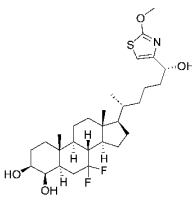
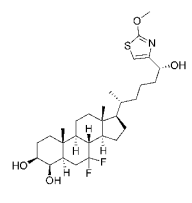
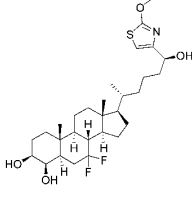
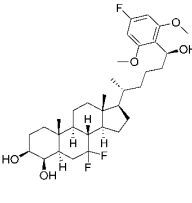
193	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.92 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.87 – 4.74 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 2.28 – 2.08 (m, 2H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 5H), 1.75 – 1.65 (m, 5H), 1.48 – 1.36 (m, 8H), 1.26 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.11 (dd, $J = 9.0, 3.7$ Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.62, -89.25, -110.62, -111.24. LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536.45$.	仪器 : Waters Acquity UPCC , 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3μm, 流动相: A/B: CO_2/MeOH(0.1%DEA)=50/50, 流速 : 1.5 ml/min , 柱温: 37°C, 保留时间: 2.900 min.
194	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-4-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-4-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-	^1HNMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.07 (t, $J = 7.9$Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.8, 1.3$Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 7.9, 5.3$Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 1H), 1.97 (dt, $J = 12.7, 3.3$Hz, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 5H), 1.77 – 1.65 (m, 6H), 1.50 – 1.39 (m, 5H), 1.38 – 1.28 (m, 4H), 1.11 (dd, $J = 13.3, 4.6$Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.5$Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -49.39 – -50.16 (m, 2F), -88.95 (d, $J = 236.0$ Hz, 1F), -110.94 (d, $J =$	仪器 : SFC Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK AD-3 150mm $\times$ 3 mm, 3.0μm, 流动相 : CO_2/MeOH(0.1%DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min , 柱温: 37°C, 保留时间: 2.759 min.

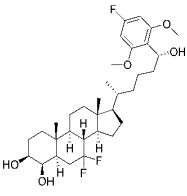
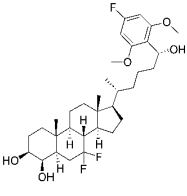
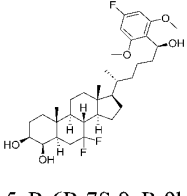
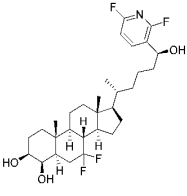
	9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	236.2 Hz, 1F). LC-MS: [M-H] ⁻ =583.65.	
195	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-4-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-4-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 7.16 – 7.11 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.9Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 1.2Hz, 1H), 4.88 (t, J = 6.7Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 3H), 1.82 (dd, J = 19.9, 9.8Hz, 5H), 1.69 (ddd, J = 15.5, 11.9, 7.8Hz, 5H), 1.46 (dd, J = 13.2, 3.0Hz, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 5H), 1.15 (ddd, J = 17.7, 12.4, 6.1Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -49.78 (q, J = 97.0 Hz, 2F), -88.94 (d, J = 236.0 Hz, 1F), -110.92 (d, J = 235.8 Hz, 1F). LC-MS: [M-H] ⁻ =583.55.	仪器：SFC Acquity UPCC, 色谱柱：Daicel CHIRALPAK AD-3 150mm × 3 mm, 3.0μm, 流动相：CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)= 60/40, 流速：1.5 ml/min, 柱温：37 °C, 保留时间：3.470 min.
204	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或 	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.43 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 15.9 Hz, 4H), 3.60 (dt, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.96 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.88 – 1.77(m, 6H), 1.75 – 1.63 (m, 5H), 1.49 – 1.40 (m, 4H), 1.32 (d, J = 12.7 Hz, 4H), 1.13 – 1.08 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376	仪器：Waters Acquity UPCC, 色谱柱：Daicel CHIRALPAK OD_3, 3*150mm, 3um, 流动相：A/B: CO2/MeOH(0.1 %DEA)=80/20, 流速：2.0 ml/min, 柱温：37°C, 保留时

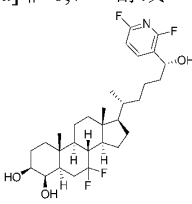
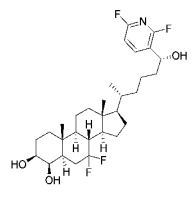
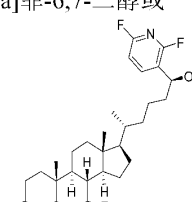
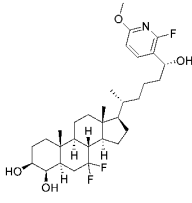
	(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.26, -114.32. LC-MS: [M-H]⁻=569.5.	间: 3.690 min.
205	(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.94 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 3H), 1.82 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 12.9, 5.9 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 1.44 – 1.26 (m, 10H), 1.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 16.3, 5.6 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.26, -114.38. LC-MS: [M-H]⁻=569.5.	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OD₃, 3*150mm, 3μm, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=80/20, 流速: 2.0 ml/min, 柱温: 37°C, 保留时间: 4.405 min.
200	(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.44 (dd, J = 9.5, 7.8 Hz, 2H), 4.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 5H), 1.75 – 1.66 (m, 5H), 1.46 – 1.39 (m, 3H), 1.37 – 1.28 (m, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.09 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk OI 4.6*150mm, 3.5μm Mobile, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温:

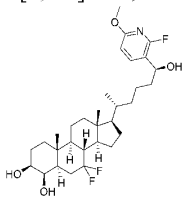
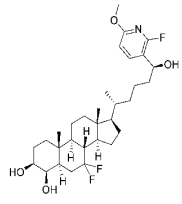
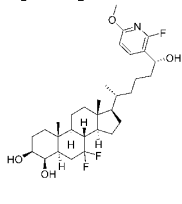
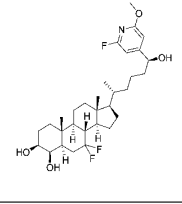
	[(2R,6R)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 88.63, -89.25, -110.42, -110.44, -110.62, -111.25, -113.91, -113.93. LC-MS : [M-H]⁻ =569.50.	37°C, 保留时间: 2.721 min.
201	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.47 – 6.40 (m, 2H), 4.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 36.8, 15.9 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.82 (d, J = 7.0 Hz, 5H), 1.73 (d, J = 14.7 Hz, 5H), 1.53 – 1.42 (m, 4H), 1.38 – 1.29 (m, 5H), 1.10 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.26, -110.39, -110.41, -110.63, -111.25, -113.85, -113.87. LC-MS: [M-H]⁻ =569.45.	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150mm, 3.5um Mobile, 流动相: A/B: CO2/MeOH(0.1 %DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37°C, 保留时间: 2.893 min.
217	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 – 2.12 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 5H), 1.69 (dd, J = 10.6, 4.7 Hz, 5H), 1.44 (dd, J = 20.1, 14.2 Hz, 6H), 1.30 (dd, J = 21.7, 12.4 Hz, 4H), 1.16 – 1.09 (m, 2H), 1.06 (s,	仪器: SFC Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC-3, 3mm*150mm, 3um, 流动相: CO2/MeOH(0.1 %DEA)]=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温:

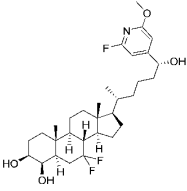
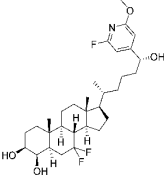
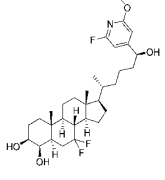
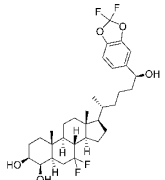
	(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	3H), 0.98 (dd, $J = 18.6, 7.6$ Hz, 2H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.94 (d, $J = 235.8$ Hz, 1F), -110.94 (d, $J = 236.2$ Hz, 1F). LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 548.5$.	37 °C, 保留时间: 1.632 min.
218	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.30 – 2.11 (m, 2H), 1.97 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J = 21.7, 14.4$ Hz, 5H), 1.73 – 1.64 (m, 5H), 1.47 – 1.39 (m, 5H), 1.33 – 1.21 (m, 4H), 1.13 – 1.08 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.94 (d, $J = 236.0$ Hz, 1F), -110.94 (d, $J = 235.8$ Hz, 1F). LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 548.5$.	仪器: SFC Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC-3, 3mm*150mm, 3μm, 流动相: CO_2/MeOH(0.1 %DEA)]= 60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 2.042 min.
220	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(2-甲氧基-1,3-硫杂氮杂环戊噻-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二	^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 11.5$Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.81 (m, 5H), 1.75 (s, 1H), 1.70 (dd, $J = 11.2, 4.5$Hz, 3H), 1.41 (dd, $J = 14.5, 9.7$Hz, 6H), 1.27 (s, 5H), 1.06 (s, 4H), 0.91 (d, $J = 6.6$Hz,	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OJ-3,3*150mm, 3 μm, 流动相 :A/B: CO_2/MeOH(0.1 %DEA)=80/20,

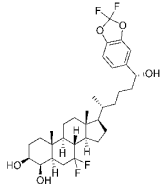
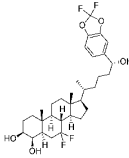
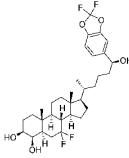
	醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(2-甲氧基-1,3-硫杂氮杂环戊烯-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	4H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.26, -110.63, -111.26. LC-MS: [M-H]⁻=540.50.	流 速 : 2.0 ml/min , 柱温: 37°C , 保留时间: 2.825 min.
221	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(2-甲氧基-1,3-硫杂氮杂环戊烯-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(2-甲氧基-1,3-硫杂氮杂环戊烯-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.19(m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (ddd, J = 17.3, 7.5, 4.4 Hz, 6H), 1.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.47 (m, 3H), 1.33 (m, 7H), 1.13 (m, 2H), 1.05 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 0.98 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -73.27, -88.63, -89.26, -110.63, -111.25. LC-MS: [M-H]⁻=540.50.	仪 器 : Waters Acquity UPCC , 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OJ-3,3*150mm, 3 um , 流 动 相 :A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=80/20, 流 速 : 2.0 ml/min , 柱温: 37°C , 保留时间:3.326 min.
222	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.30 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 5.12 – 4.97 (m, 1H), 3.81 (s, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 37.3, 11.3 Hz, 2H),	仪 器 : Waters Acquity UPCC , 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1

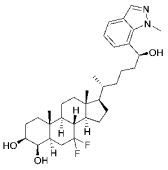
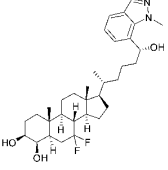
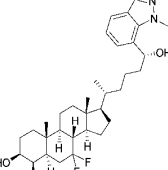
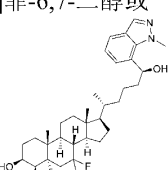
	4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	1.97 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.84 (s, 5H), 1.73 – 1.64 (m, 4H), 1.41 – 1.33 (m, 7H), 1.26 (s, 3H), 1.10 (s, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.62, -89.24, -110.62, -111.24, -111.56. LC-MS: [M-H]⁻=581.50.	4.6*150mm, 3.5um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=50/50, 流 速 : 1.5 ml/min , 柱温: 37°C, 保 留 时 间: 2.247 min.
225	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 5.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 1H), 2.23 – 1.95 (m, 3H), 1.88 – 1.77 (m, 5H), 1.69 (dd, J = 17.1, 7.4 Hz, 4H), 1.37 (ddd, J = 32.3, 19.4, 10.0 Hz, 9H), 1.10 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 16.7, 5.8 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.62, -89.25, -110.63, -111.25, -111.53. LC-MS: [M-H]⁻=581.45.	仪 器 : Waters Acquity UPCC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150mm, 3.5um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=50/50, 流 速 : 1.5 ml/min , 柱温: 37 °C, 保 留 时 间: 2.634 min.
226	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, J = 17.1, 8.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.79 (m, 7H),	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK ID_3,

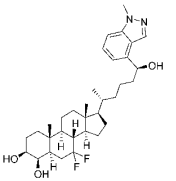
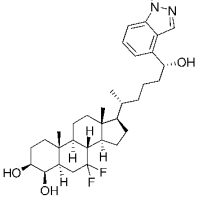
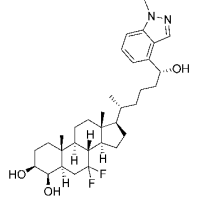
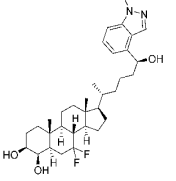
	2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	1.67 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.45 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 1.28 (s, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 17.8, 7.5 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -70.71, -72.98, -88.70, -89.28, -110.73, -111.33. LC-MS: [M-H]⁻ = 540.8.	3.0*150mm, 3μm 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=50/50 流速: 1.5 ml/min 柱温: 37 °C, 保留时间: 0.989 min.
227	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,6-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.08(m, 2H), 1.97 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 20.7, 13.0 Hz, 6H), 1.66 (m, 3H), 1.40 (m, 10H), 1.10 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -70.73, -72.97, -88.64, -89.27, -110.64, -111.26. LC-MS: [M-H]⁻ = 540.8.	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK ID_3, 3.0*150mm, 3μm 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=50/50, 流速: 1.5 ml/min 柱温: 37 °C, 保留时间: 1.429 min.
241		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, J = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.4, 4.2	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IA 4.6*250mm,

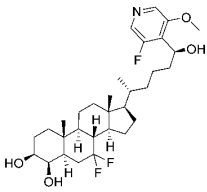
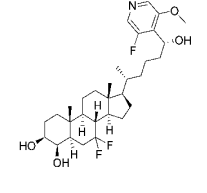
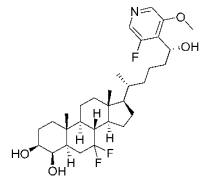
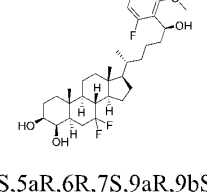
	(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	Hz, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 1H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 8H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.37 (dddd, J = 26.6, 21.4, 17.5, 11.3 Hz, 11H), 1.13 – 1.09 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.00 – 0.95 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -75.95, -88.64, -89.27, -110.63, -111.25. LC-MS: [M-H]⁻=552.50.	5um, 流动相: A/B: CO₂/IPA(0.1%D EA)=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 3.594 min.
242	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (dd, J = 9.6, 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.29 – 2.12 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 12H), 1.49 – 1.33 (m, 7H), 1.18 (dd, J = 43.1, 7.7 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01 – 0.91 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -75.95, -88.64, -89.26, -110.62, -111.25. LC-MS: [M-H]⁻=552.50.	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IA 4.6*250mm, 5um, 流动相: A/B: CO₂/IPA(0.1%D EA)=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 2.145 min.
247		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.67 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J =	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK

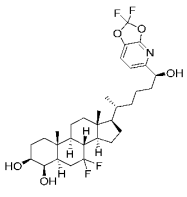
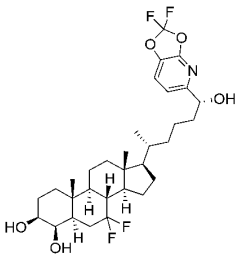
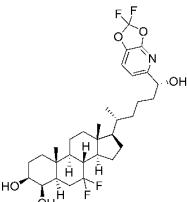
	(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 1H), 1.97 (dt, J = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 15.1, 7.2 Hz, 7H), 1.73 – 1.60 (m, 4H), 1.46 – 1.27 (m, 9H), 1.11 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -71.06, -88.62, -89.25, -110.61, -111.24. LC-MS: [M-H]⁻=552.80.	AD_3, 3*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO2/MeOH(0.1 %DEA)=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 3.729 min.
248	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 34.9, 4.3 Hz, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 7H), 1.75 – 1.63 (m, 5H), 1.50 – 1.30 (m, 8H), 1.25 – 1.09 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -71.04, -88.64, -89.27, -110.63, -111.25. LC-MS: [M-H]⁻=552.75.	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK AD_3, 3*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO2/MeOH(0.1 %DEA)=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 5.448 min.
258	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 1.80 (dd, J	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK

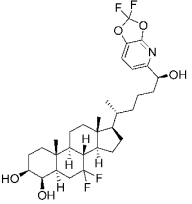
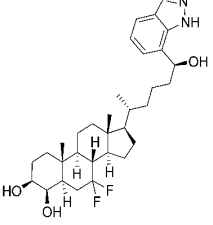
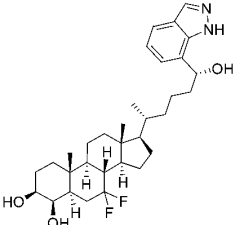
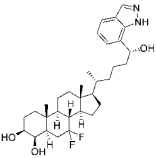
	[(2R,6S)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	=14.6, 6.0 Hz, 5H), 1.68 (m, 9H), 1.42 (dd, J = 12.8, 8.6 Hz, 4H), 1.35 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 1.25 (s, 2H), 1.10 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -49.95, -49.97, -88.65, -89.27, -110.64, -111.27. LC-MS: [M-H]⁻ = 583.60.	AZ_3, 3*150mm, 3um 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 2.838 min.
259	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.71 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 3H), 1.65 (s, 5H), 1.41 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 4H), 1.25 (s, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 17.9, 7.6 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -49.96, -49.97, -88.62, -89.32, -110.64, -111.22. LC-MS: [M-H]⁻ = 583.60.	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK AZ_3, 3*150mm, 3um 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 3.420 min.

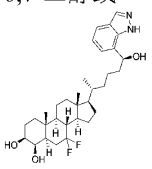
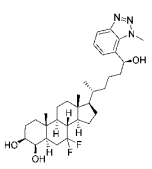
243	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基呋唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基呋唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.85 (m, 5H), 1.67 (m, 5H), 1.46 (m, 3H), 1.32 (m, 6H), 1.11 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -88.63, -89.26, -110.62, -111.24. LC-MS: [M-H] ⁻ =557.50.	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OZ_3, 3*150mm, 3μm, 流动相 :A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)= 60/40, 流速 : 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C. 保留时 间 3.147 min.
244	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基呋唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基呋唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.59 (dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J = 23.4, 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.91 (m, 7H), 1.70 (m, 3H), 1.40 (m, 10H), 1.12 (ddd, J = 13.3, 11.2, 6.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -88.69, -89.25, -110.59, -111.24. LC-MS: [M-H] ⁻ =557.45.	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OZ_3, 3*150mm, 3μm, 流动相 :A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)= 60/40, 流速 : 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C. 保留时间: 4.153 min.

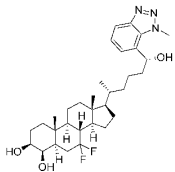
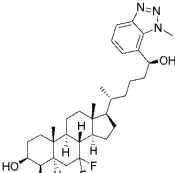
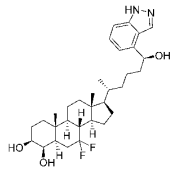
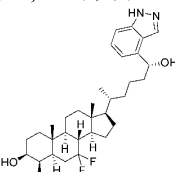
249	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基吲唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基吲唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 9H), 1.77 (dt, J = 20.6, 11.3 Hz, 8H), 1.41 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.25 (s, 2H), 1.05 (s, 4H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS: [M-H] ⁻ = 577.45.	仪器：Waters Acquity UPCC，色谱柱：REGIS CHIRAL (S,S)Whelk O1,4.6*150mm, 3.5 μm，流动相：A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=60/40, 流速：1.5 ml/min，柱温：37°C，保留时间：4.702 min.
250	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基吲唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基吲唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.59 (dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 4.4 Hz, 5H), 1.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 20.6, 15.1, 7.9 Hz, 6H), 1.71 (m, 3H), 1.34 (m, 8H), 1.05 (s, 4H), 0.96 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS: [M-H] ⁻ = 577.40.	仪器：Waters Acquity UPCC，色谱柱：REGIS CHIRAL (S,S)Whelk O1,4.6*150mm, 3.5 μm，流动相：A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=60/40, 流速：1.5 ml/min，柱温：37°C，保留时间：5.339 min.

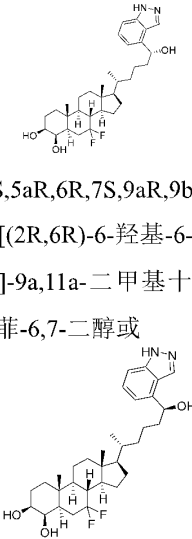
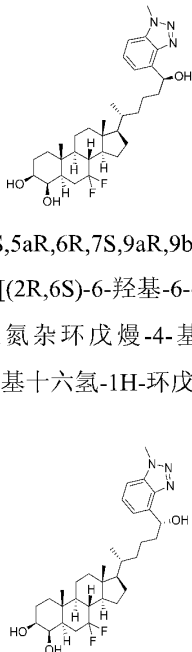
251	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-6-羟基乙基-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-6-羟基乙基-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 6H), 1.58 (dd, J = 11.4, 7.6 Hz, 2H), 1.48 – 1.17 (m, 11H), 1.07 – 1.00 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 – 0.86 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.61 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO) δ -86.67, -87.29, -108.66, -109.28, -131.10. LC-MS: [M-H] ⁻ = 552.50.	仪器：Waters Acquity UPCC, 柱子：Daicel CHIRALPAK IA 4.6*250mm, 5μm, 流动相：A/B: CO ₂ /MeOH(0.1%DEA)=60/40, 流速：1.5 ml/min, 柱温：37°C, 保留时间：2.635 min.
252	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-6-羟基乙基-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-6-羟基乙基-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 13.4, 5.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.11 (dd, J = 38.4, 12.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 3H), 1.73 – 1.51 (m, 6H), 1.42 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 11.9 Hz, 8H), 1.10 – 1.00 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (d, J = 20.6 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO) δ -86.66, -87.28, -108.65, -109.27, -131.08. LC-MS: [M-H] ⁻ =	仪器：Waters Acquity UPCC, 柱子：Daicel CHIRALPAK IA 4.6*250mm, 5μm, 流动相：A/B: CO ₂ /MeOH(0.1%DEA)=60/40, 流速：1.5 ml/min, 柱温：37°C, 保留时间：3.590 min.

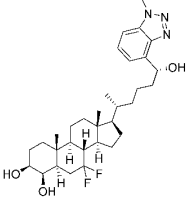
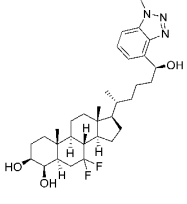
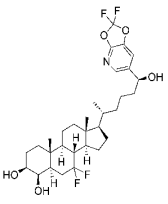
		552.45.	
265	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-5-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-5-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 3H), 1.81 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 5H), 1.66 – 1.56 (m, 9H), 1.38 (dd, J = 17.0, 7.6 Hz, 8H), 1.06 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -49.26, -49.51, -49.54, -49.78, -88.64, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS: [M-H] ⁻ =584.45	仪器：Waters Acquity UPCC， 色谱柱：Daicel CHIRALPAK IG_3， 3.0*150mm， 3um，流动相：A/B： CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=70/30， 流速：2.0 ml/min，柱温：37 °C，保留时间：2.438 min.
266	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-5-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.7Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 2.24 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 3H), 1.82 (d, J = 8.0Hz, 4H), 1.71 (s, 6H), 1.42 (d, J = 11.6 Hz, 5H), 1.35 (d, J = 15.2 Hz, 7H), 1.06 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -49.27, -49.51, -49.54, -49.78, -	仪器：Waters Acquity UPCC， 色谱柱：Daicel CHIRALPAK IG_3， 3.0*150mm， 3um，流动相：A/B： CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=70/30， 流速：2.0 ml/min，柱温：

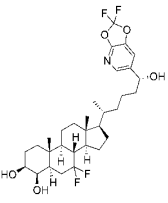
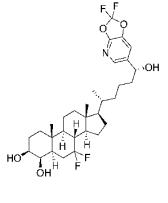
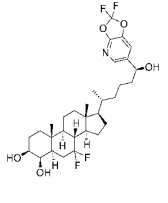
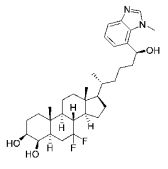
	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-b]吡啶-5-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	88.64, -89.27, -110.64, -111.26. LC-MS: [M-H]⁻=584.45	37 °C, 保留时间 : 3.016 min.
268	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1H-咪唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1H-咪唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.89 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 7H), 1.58 (dd, J = 11.4, 7.5 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.34 – 1.21 (m, 7H), 1.17 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 10.4 Hz, 5H), 0.84 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 0.60 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -86.66, -87.28, -108.66, -109.28. LC-MS: [M-H]⁻=543.50	仪器 : Waters Acquity UPCC , 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37°C, 保留时间: 1.174 min
269	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.93 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H),	仪器 : Waters Acquity UPCC , 色谱柱: Daicel CHIRALPAK

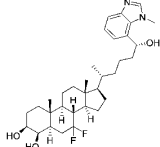
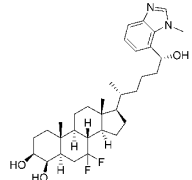
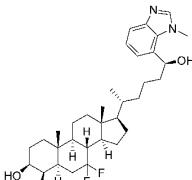
	4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1H-咪唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1H-咪唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	5.29 (d, J = 4.2Hz, 1H), 4.97 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 1.90 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.63 (ddd, J = 22.9, 19.7, 16.7 Hz, 10H), 1.42 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 1.34 – 1.21 (m, 9H), 1.03 (s, 1H), 0.98 (s, 4H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 0.60 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -86.66, -87.28, -108.67, -109.29. LC-MS: [M-H]⁻ = 543.50	IC₃, 3.0*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 1.417 min.
277	(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(3-甲基苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烷-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(3-甲基苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烷-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 5H), 1.76 – 1.65 (m, 6H), 1.45 (dd, J = 19.8, 8.1 Hz, 4H), 1.38 – 1.32 (m, 3H), 1.30 – 1.23 (m, 4H), 1.11 (dd, J = 11.1, 7.3 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.27, -110.64, -111.27. LC-MS: [MH]⁺ = 560.3	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IH-3, 3.0*150mm, 3 um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=70/30, 流速: 2.0 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 3.105 min.

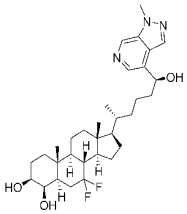
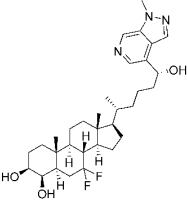
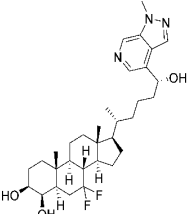
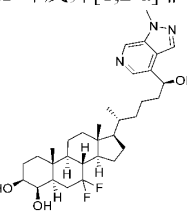
278	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(3-甲基苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烯-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(3-甲基苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烯-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 5.22 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.59 (dd, J = 8.0, 3.4 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.70 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.47 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.25 (s, 8H), 1.06 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.27, -110.64, -111.27. LC-MS: [M+H]⁺ = 560.40	仪器：Waters Acquity UPCC，色谱柱：Daicel CHIRALPAK IH-3,3.0*150mm, 3 μm，流动相：A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=70/30，流速：2.0 ml/min，柱温：37℃，保留时间：4.636 min.
273	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1H-咪唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1H-咪唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.03 (d, J = 6.9Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.1Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 7.8, 4.1Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0Hz, 1H), 4.24 (d, J = 3.4Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.31 – 3.30 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 15.0, 11.4Hz, 1H), 1.90 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.78 – 1.55 (m, 8H), 1.42 (d, J = 9.8Hz, 2H), 1.23 (s, 11H), 1.07 – 1.01 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.83 (d, J = 6.4Hz, 4H), 0.60 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377MHz,	仪器：Waters Acquity UPCC，色谱柱：Daicel CHIRALPAK IG-3,3.0*150mm, 3 μm，流动相：A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=60/40，流速：1.5 ml/min，柱温：37℃，保留时间：3.867 min.

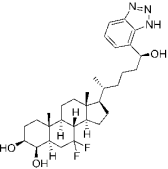
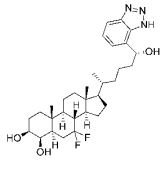
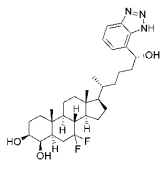
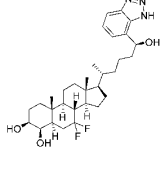
		DMSO) δ -86.71, -87.28, -108.71, -109.28. LC-MS: $[M-H]^-$ =543.40	
274	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1H-1,2,4-三唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1H-1,2,4-三唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.98 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.02 (d, J = 6.9Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.9Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 1.89 (d, J = 12.4Hz, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 7H), 1.43 (d, J = 13.1Hz, 6H), 1.23 (s, 8H), 1.18 – 1.02 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.82 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.59 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, DMSO) δ -86.67, -87.29, -108.66, -109.28. LC-MS: $[M-H]^-$ =543.40	仪器：Waters Acquity UPCC， 色谱柱：Daicel CHIRALPAK IG-3, 3.0*150mm, 3 μm ， 流动相：A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=60/40， 流速：1.5 ml/min， 柱温：37°C， 保留时间：4.246 min.
290	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烯-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 5H), 1.49 – 1.37 (m, 7H), 1.28 (d, J = 17.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 4H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.63, -89.26, -110.62, -111.25. LC-MS: $[M+H]^+$ =560.30	仪器：Waters Acquity UPCC， 色谱柱：Daicel CHIRALPAK OJ-3, 3.0*150mm, 3 μm ， 流动相：A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=80/20， 流速：2 ml/min， 柱温：37°C， 保留时间：3.874 min.

	(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烷-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇		
291	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烷-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烷-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.82 – 4.78 (m, 1H), 4.39 (qd, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 34.8, 4.5 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 4H), 1.70 (ddd, J = 15.5, 11.4, 6.4 Hz, 10H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 7H), 1.26 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 5.7 Hz, 5H), 1.02 – 0.94 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, CDCl ₃) δ -73.22, -88.64, -89.27, -110.64, -111.27. LC-MS: [M+H] ⁺ =560.30	仪器：Waters Acquity UPCC， 色谱柱：Daicel CHIRALPAK OJ- 3,3.0*150mm, 3 μm， 流动相：A/B： CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=80/20， 流速：2 ml/min， 柱温：37 °C， 保留时间：4.425 min.
285	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 34.9, 4.6 Hz, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 12.9, 7.1 Hz, 6H), 1.78 – 1.66 (m, 5H), 1.51 – 1.40 (m, 4H), 1.32 (ddd, J = 20.3,	仪器：SHIMADZU LC-20ADXR， 色谱柱：Daicel CHIRALPAK IC 4.6mm*250 mm, 5μm， 流动相：Hex/IPA (0.1%DEA)]=

	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	13.8,5.5Hz, 5H), 1.18 – 1.09 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -49.06, -49.31, -49.47, -49.71, -88.64, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS : [M-H]⁻ = 584.65	90/10, 流速: 1.0 ml/min, 波长: UV 214&254 nm, 柱温: 30 °C, 保留时间: 13.969 min.
286	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,2-二氟[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 3H), 1.81 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 5H), 1.66 – 1.56 (m, 9H), 1.38 (dd, J = 17.0, 7.6 Hz, 8H), 1.06 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -49.26, -49.51, -49.54, -49.78, -88.64, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS: [M-H]⁻ = 584.65	仪 器 : SHIMADZU LC-20ADXR, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC 4.6mm*250 mm, 5um, 流动相: Hex/IPA (0.1%DEA)= 90/10, 流速: 1.0 ml/min, 波长: UV 214&254 nm, 柱温: 30 °C, 保留时间: 17.829 min.
298	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(3-甲基苯基)并	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 5.61 – 5.50 (m, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.39 (dd, J = 5.9, 0.6 Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 1H), 3.87 –	仪 器 : Waters Acquity UPCC, 柱 子 : Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm,

	[d]咪唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(3-甲基苯并[d]咪唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	3.80 (m, 3H), 3.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 1H), 1.91 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.49 (m, 6H), 1.43 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 1.27 (dt, J = 22.9, 10.8 Hz, 8H), 1.07 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -86.65, -87.27, -108.66, -109.28. LC-MS: [M-H]⁻ = 557.35.	3um, 流动相 :A/B: CO2/IPA(0.1%D EA)=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 1.367 min.
299	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(3-甲基苯并[d]咪唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(3-甲基苯并[d]咪唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 24.0, 7.6 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 13.6, 6.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 1.73 (m, 5H), 1.73 – 1.52 (m, 5H), 1.40 (d, J = 8.5 Hz, 7H), 1.25 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 1.08 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -86.65, -87.27, -108.66, -109.28. LC-MS: [M-H]⁻ = 557.45.	仪器: Waters Acquity UPCC, 柱子: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3um, 流动相 :A/B: CO2/IPA(0.1%D EA)=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 2.071 min.

287	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.44 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.89 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.68 – 1.54 (m, 5H), 1.42 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 10.2 Hz, 8H), 1.03 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.60 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -86.97 (d, J = 233.5 Hz, 1F), -108.96 (d, J = 233.3 Hz, 1F). LC-MS: [M+H]⁺ = 560.3	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 150mm 4.6mm, 3.5μm, 10μm, 流动相: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)] = 60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 4.668 min.
288	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基吡唑	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.17 – 2.00 (m, 1H), 1.88 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 34.8 Hz, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, J = 8.8 Hz, 7H), 1.14 (s, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.85 (s, 2H), 0.81 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -86.97 (d, J = 233.4 Hz, 1F), -108.97 (d, J = 233.3 Hz, 1F). LC-MS: [M-H]⁻	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 150mm 4.6mm, 3.5μm, 10μm, 流动相: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)] = 60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 5.241 min.

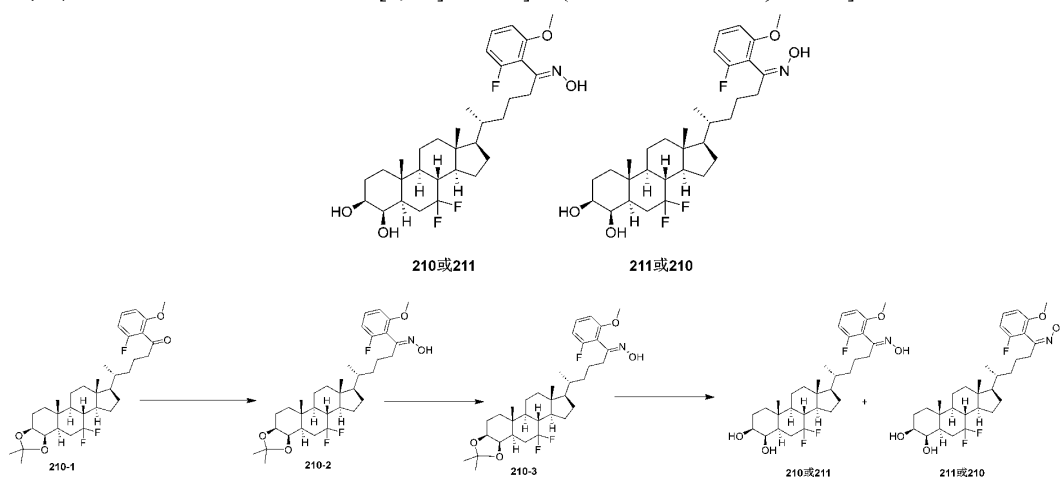
	并[3,4-c]吡啶-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	=558.40	
294	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(3H-苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烯-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(3H-苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烯-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 15.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.07(s, 1H), 4.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.89 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 6H), 1.58 (dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 1.33 – 1.23 (m, 6H), 1.16 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.94 – 0.85 (m, 2H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO) δ -86.67, -87.29, -108.66, -109.28. LC-MS: [M+H] ⁺ = 546.3	仪器：Waters Acquity UPCC， 色谱柱：Daicel CHIRALPAK AS ₃ ， 3*150mm, 3 μ m， 流动相：A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=60/40， 流速：1.5 ml/min，柱温：37 °C，保留时间：4.596 min.
295	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(3H-苯并[d][1,2,3]三氮杂环戊烯-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(3H-苯并	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 15.57 (s, 1H), 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 2H), 5.42(s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.49(s, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 32.2, 10.9 Hz, 6H), 1.59 – 1.55 (m, 1H), 1.42 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.27 (ddd, J = 38.5, 22.9, 11.3 Hz, 10H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.85(dd, J = 16.7, 11.7 Hz, 5H), 0.60 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376	仪器：Waters Acquity UPCC， 色谱柱：Daicel CHIRALPAK AS ₃ ， 3*150mm, 3 μ m， 流动相：A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=60/40， 流速：1.5 ml/min，柱温：37 °C，保留时间：5.254 min.

	[d][1,2,3]三氮杂环戊烷-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	MHz, DMSO) δ -86.66, -87.28, -108.65, -109.27. LC-MS : $[M+H]^+ = 546.3$	
--	---	---	--

实施例 210&211:

化合物 **210** 或 **211** [(1E,5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)己亚基]羟胺

化合物 **211** 或 **210** [(1Z,5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,9b,11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)己亚基]羟胺的制备



参考实施例157，将**156-1**换成**210-1**可以合成 [(1E,5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)己亚基]羟胺 **210-3** (20 mg)，通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IH_3, 3.0*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=70/30, 流速: 2.0 ml/min, 柱温: 37 °C)得到**210** (8.45 mg, 收率 91.95%, 保留时间: 2.135 min) 和另一异构体**211** (3.27 mg, 纯度 95.02%, 收率 15.54%, 保留时间: 2.731 min)。

210: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 14.7, 6.4 Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (s, 5H), 1.71 (s, 2H), 1.51 (d, J = 27.9 Hz, 2H), 1.39 (m, 7H), 1.25 (s, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.86 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 3H), 0.64 (d, J = 4.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.63, -89.26, -110.62, -111.24, -112.60, -112.81. LC-MS: $[M+H]^+ = 566.2$.

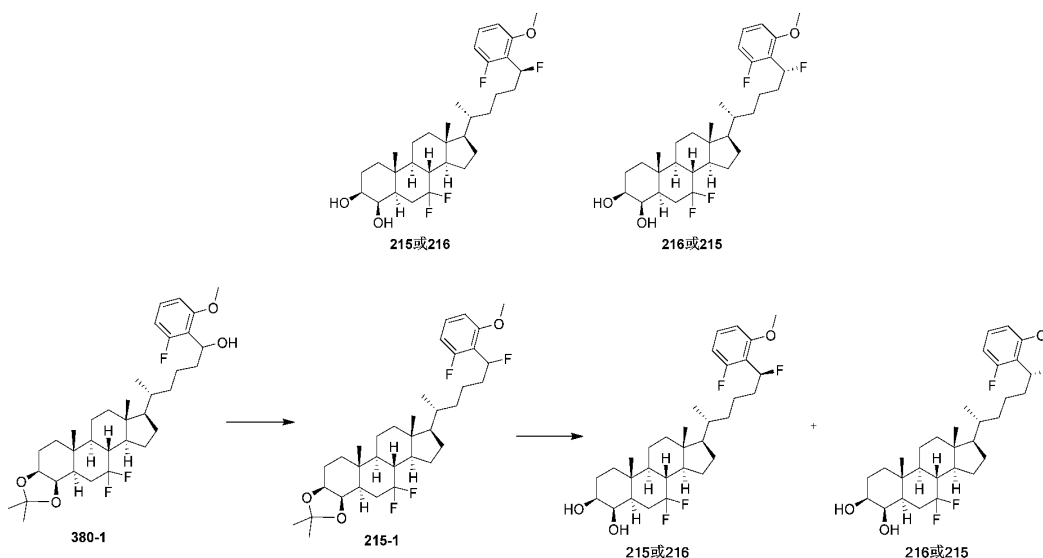
211: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74

(s, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 10.7, 4.5$ Hz, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.32 (dd, $J = 20.5, 6.9$ Hz, 7H), 1.25 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.88 (m, 3H), 0.64 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.26, -110.62, -111.24, -112.73, -112.94. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566.3$.

实施例 215&216

化合物 **215** 或 **216** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **216** 或 **215** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步：将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)己-1-醇(80 mg, 0.14 mmol)溶解在二氯甲烷 (5 mL)中, 干冰浴冷却到-65°C, 慢慢滴加 二乙胺基三氟化硫 (65.26 mg, 0.41 mmol)的二氯甲烷溶液(1 mL), 保持温度搅拌 1 小时。通过 TLC 板(石油醚:乙酸乙酯=10:1)检测反应进度, 原料消耗完毕, 有小极性点生成。反应液滴入冰水中, 二氯甲烷萃取 (20 mL x 2), 合并有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 过滤和浓缩得到粗品, 经层析柱分离(4 g, 0 ~ 10% 乙酸乙酯/石油醚, 20 mL/min)得到产物(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-8-[(2R)-6-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)己-2-基]-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷 **215-1** (50 mg, 56.06%)为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.69 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 5.90 (dt, $J = 13.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.32 – 2.04 (m, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.83 (d, $J = 3.7$ Hz, 4H), 1.75 – 1.57 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.48 – 1.32 (m, 6H), 1.30

(s, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.13 (dd, $J = 14.6, 5.8$ Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.01 – 0.85 (m, 6H), 0.65 (dd, $J = 11.9, 2.3$ Hz, 3H).

第二步：将反应物(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-8-[(2R)-6-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)己-2-基]-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':7,8]菲并[1,2-d][1,3]二氧杂环戊烷 **215-1** (45 mg, 0.076 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)和水(1 mL)中, 加入对甲苯磺酸(6.51 mg, 0.038 mmol), 反应体系在70 °C油浴中加热1小时。通过TLC板(石油醚:乙酸乙酯=5:1, 磷钼酸烤板)检测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水(20 mL)加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取。合并EA层并且用饱和食盐水(40 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=80 : 20)纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分(仪器: SFC Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALCEL IF, 250mm 30 mm I.D. 10 μ m, 流动相: CO₂/MeOH[0.2%NH₃(7M Solution in MeOH)]= 50/50, 流速: 70 g/min, 波长: UV 214 nm)得到 **215** (8.24 mg, 纯度 92.0%, e.e. 100%, 收率 18.06%, 保留时间: 2.007 min)和另一异构体(8.2 mg), 再次通过手性拆分(仪器: SFC Acquity UPCC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1, 150mm x 4.6mm, 3.5 μ m, 10 μ m, 流动相: CO₂/MeOH(0.1%DEA)]= 40/60, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C)得到 **216**(3.75 mg, 纯度: 100%, e.e. 100%, 收率: 8.9%, 保留时间: 2.597 min)。

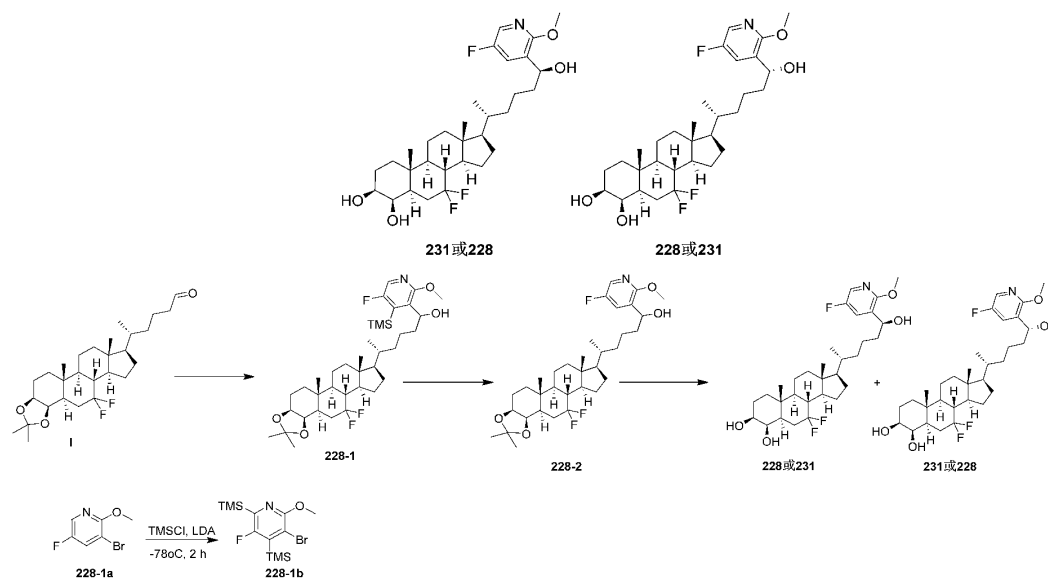
215: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.74 – 6.62 (m, 2H), 5.91 (ddd, $J = 46.8, 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 2H), 1.97 (dd, $J = 9.4, 3.3$ Hz, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 3H), 1.77 (dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 1.51 – 1.38 (m, 6H), 1.37 – 1.22 (m, 4H), 1.12 (dd, $J = 12.9, 4.0$ Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 – 0.93 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.94 (d, $J = 235.7$ Hz, 1F), -110.94 (d, $J = 235.6$ Hz, 1F), -114.77 (d, $J = 13.9$ Hz, 1F), -180.21 (d, $J = 13.8$ Hz, 1F). LC-MS: [M-H]⁻ = 553.40.

216: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.00 – 5.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 29.0, 15.4$ Hz, 2H), 1.97 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.91 – 1.67 (m, 9H), 1.41 (dd, $J = 23.4, 12.3$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J = 16.0$ Hz, 4H), 1.09 (s, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.95 (d, $J = 235.8$ Hz, 1F), -110.94 (d, $J = 235.9$ Hz, -1F), -114.74 (d, $J = 12.7$ Hz, -1F), -179.22 (d, $J = 12.8$ Hz, 1F). LC-MS: [M-H]⁻ = 553.45.

实施例 228&231:

化合物 **231** 或 **228** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **228** 或 **231** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇
 的制备



第一步：取 3-溴-5-氟-2-甲氧基吡啶 (1 g, 4.854 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL)，置换氮气，于 -78°C 下搅拌，并逐滴加入二异丙基氨基锂 (7.281 mL, 14.562 mmol)，混合液搅拌 30 分钟后，缓慢注入三甲基氯硅烷 (1.846 mL, 14.562 mmol)。混合液在 -78°C 下继续搅拌 30 分钟，向反应液加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，旋干。经硅胶色谱柱（纯石油醚）纯化得到 5-溴-3-氟-6-甲氧基-2,4-双(三甲基甲硅基)吡啶 **228-1b** (1.4 g, 3.396 mmol, 69.97%) 为无色透明固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.97 (s, 3H), 0.46 (d, J = 2.5 Hz, 9H), 0.32 (d, J = 1.1 Hz, 9H)。

参考实施例 **168** & **169**，将 2-溴-4-氟-1-甲氧基苯换成 5-溴-3-氟-6-甲氧基-2,4-双(三甲基甲硅基)吡啶 **228-1b** 可得 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇粗品，经 SFC（仪器：Waters Acquity UPCC；色谱柱：Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3um；流动相：A/B: CO₂/MeOH(0.1%D 乙酸乙酯)=50/50；流速：1.5 ml/min；色谱柱 柱温：37 度）拆分得到白色固体化合物 **231** (27 mg, 0.049 mmol, 45.38%，保留时间：0.964 min) 和化合物 **231** (29 mg, 0.052 mmol, 48.74%，保留时间：1.262 min)。

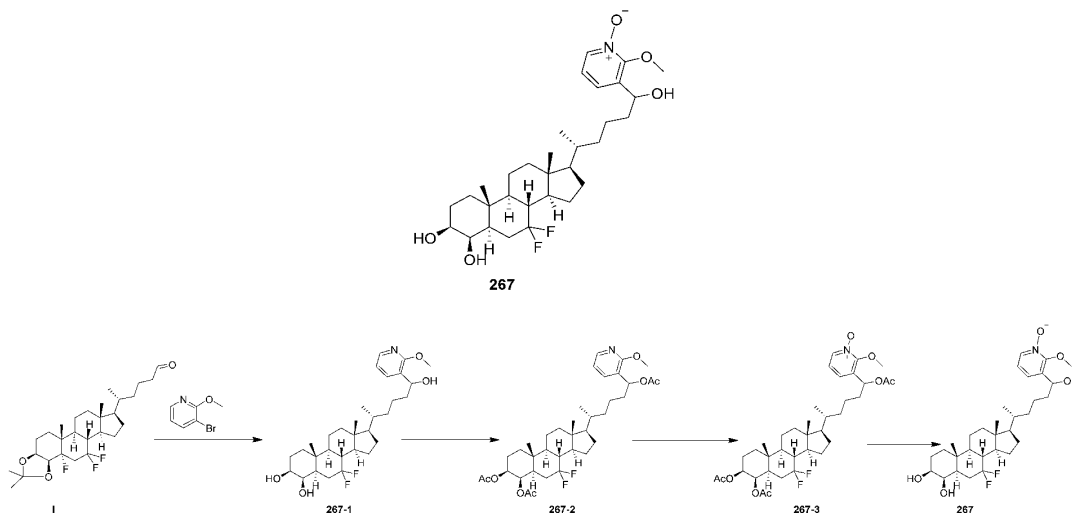
化合物 **231**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 4H), 1.76 – 1.68 (m, 4H), 1.52 – 1.34 (m, 7H), 1.32 – 1.20 (m, 3H), 1.11 (dd, J = 13.2,

9.1Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.05 – 0.93 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.64, -89.26, -110.63, -111.26, -137.83. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 552.40$.

化合物 **228**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.59 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 1.98 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 1.69 (dd, J = 15.6, 4.7 Hz, 5H), 1.48 – 1.31 (m, 9H), 1.11 (dd, J = 15.7, 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.26, -110.63, -111.26, -138.14. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 552.40$.

实施例267:

化合物**267** 3-[(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-羟基己基]-2-甲氧基吡啶-1-氧化物的制备



第一步：参考实施例168& 169，将2-溴-4-氟-1-甲氧基苯换成3-溴-2-甲氧基吡啶可得(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **267-1**。

第二步：将**267-1** (60 mg, 0.112 mmol, 1 eq)溶解在无水四氢呋喃 (5 mL)中，依次加入三乙胺(170 mg, 1.68 mmol, 15 eq)，DMAP(14 mg, 0.112 mmol, 1 eq)和乙酸酐(114 mg, 1.12 mmol, 10 eq)，60°C下搅拌3小时，通过TLC板(石油醚:乙酸乙酯=5:1)检测反应进度。将100 mL 水加入 水加到反应体系中，使用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤，合并有机相干燥，粗品通过快速色谱法分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)浓缩得到白色固体，得到乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6,7-二乙酰氧基-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-甲氧基吡啶-3-基)己基酯 **267-2** (60 mg, 纯度90%，收率81%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 662.3$.

第三步：将 **267-2** (20 mg, 0.030 mmol, 1 eq)溶解在无水二氯甲烷 (3 mL)中，加入间氯过氧化苯甲酸(32 mg, 0.181 mmol, 6 eq)，室温下搅拌 72 小时，通过 TLC 板(石油醚:乙酸乙酯=5:1)检测反应

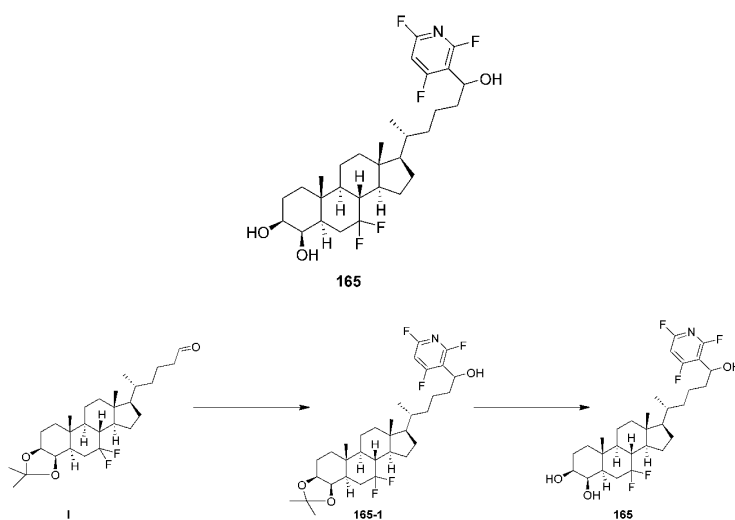
进度。将 100 mL 水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 粗品通过快速色谱法分离纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 10 : 1) 浓缩得到白色固体, 3-[(5R)-1-乙酰氧基-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6,7-二乙酰氧基-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己基]-2-甲氧基吡啶-1-氧化物 **267-3** (10 mg, 纯度 90 %, 收率 49%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 678.3$ 。

第四步: 将原料**267-3**(40 mg, 0.059 mmol, 1 eq)溶解在四氢呋喃 (2 mL)和水 (2 mL) 中, 加入氢氧化锂(14 mg, 0.590mmol, 10 eq), 室温下搅拌30 min, 通过TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应进度。将100 mL 水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 粗品通过快速色谱法分离纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 浓缩得到白色固体, 3-[(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-羟基己基]-2-甲氧基吡啶-1-氧化物 **267** (12 mg, 纯度100 %, 收率34%)。

化合物**267**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.94(dd, $J = 12.6, 5.1$ Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 1.97 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.81 (dd, $J = 15.7, 7.1$ Hz, 4H), 1.73 – 1.63 (m, 5H), 1.42(d, $J = 13.9$ Hz, 5H), 1.32 (dd, $J = 12.5, 3.8$ Hz, 4H), 1.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.94 (m, 2H), 0.92 – 0.89 (m, 3H), 0.66 (s, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.26, -110.63, -111.25. LC-MS: $[M-H]^- = 550.45$ 。

实施例 165:

化合物 **165** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2,4,6-三氟吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步: 将原料 2,4,6-三氟吡啶 (199.61 mg, 1.500 mmol, 3.5 eq)溶解在无水四氢呋喃 (3 mL)中, 体系冷却至-78 °C, 加入正丁基锂 (2.5 M, 0.514 mL, 1.286 mmol, 3.0 eq), 并保持温度搅拌 30 min。

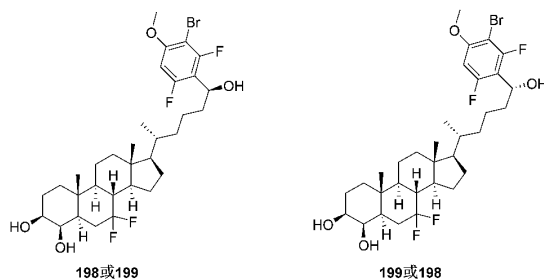
将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]己醛 (200 mg, 0.429 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中加入到上述反应液中, 反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应进度, 原料消耗完毕。将 2 mL 水加入水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (30 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到无色油状粗品。粗产物经快速柱色谱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=15:1) 得到产物白色固体产物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-(2,4,6-三氟吡啶-3-基)己-1-醇 **165-1** (227 mg, 纯度 95%, 收率 83.90%)。

第二步: 将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烯-8-基]-1-(2,4,6-三氟吡啶-3-基)己-1-醇 **165-1** (30 mg, 0.050 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入稀盐酸 (1.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=63 : 37) 纯化, 得到白色固体, 然后通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3μm, 流动相:A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 1.070 min) 得到产品 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(2,4,6-三氟吡啶-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **165** (18.12 mg, 纯度 99 %, 收率 63.64 %)。

化合物 **165**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 2.08 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 3H), 1.89 – 1.77 (m, 5H), 1.76 – 1.61 (m, 5H), 1.47 – 1.30 (m, 8H), 1.26 (dd, J = 16.0, 6.9 Hz, 3H), 1.10 (dd, J = 10.6, 7.0 Hz, 3H), 1.08-1.06 (m, 4H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.92 – 0.87 (m, 3H), 0.66 (d, J = 2.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -65.80, -67.66, -88.64, -89.27, -95.83, -110.63, -111.25. LCMS: [M+Na]⁺ = 582.2.

实施例 198&199

化合物 **198** 或 **199** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(3-溴-2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇化合物 **199** 或 **198** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(3-溴-2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



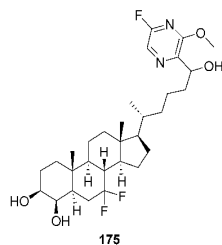
参考实施例 165，将原料 2,4,6-三氟吡啶变为 2-溴-1,5-二氟-3-甲氧基苯，可得白色固体 **198-1**，经快速色谱法分离纯化 (PE : EtOAc = 100 : 0 to 50 : 50) 和手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC，色谱柱: Daicel CHIRALPAK IH_3, 3.0*150mm, 3um，流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=70/30，流速: 2.0 ml/min，柱温: 37 °C) 拆分可得白色固体 **198** (150mg，纯度 99.53%，收率 49%，保留时间: 2.376 min) 和白色固体 **199** (70mg，纯度 100%，收率 20.42%，保留时间: 2.980min)。

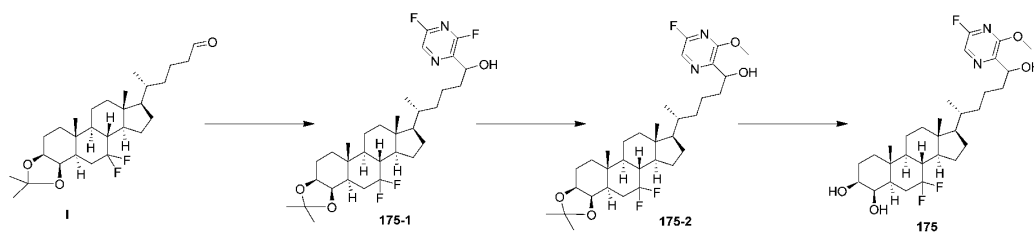
化合物 **198**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (dd, J = 12.0, 1.9 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.59 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 16.7, 13.8 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 12.9, 8.4 Hz, 3H), 1.82 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 1.75 (s, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (dd, J = 14.7, 7.6 Hz, 5H), 1.25 (s, 2H), 1.08 (s, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.26, -106.90, -106.91, -110.63, -111.25, -114.67, -114.69. LC-MS : [M-H]⁻ = 647.40, [M+2-H]⁻ = 649.45.

化合物 **199**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (dd, J = 12.0, 1.8 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.27 – 2.13 (m, 1H), 1.98 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 5H), 1.71 (dd, J = 12.9, 9.5 Hz, 4H), 1.46 – 1.26 (m, 11H), 1.13 – 1.08 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 16.5, 5.9 Hz, 2H), 0.91 – 0.86 (m, 3H), 0.65 (d, J = 3.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.26, -106.86, -106.90, -110.62, -111.25, -114.61, -114.69. LC-MS : [M-H]⁻ = 647.40, [M+2-H]⁻ = 649.40.

实施例 175:

化合物 **175** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(5-氟-3-甲氧基吡嗪-2-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备





第一步：参考实施例 165，将原料 2,4,6-三氟吡啶换做 2,6-二氟吡啶，可得到白色固体 (5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-4,5,55a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10b, 11,12,12a, 12b-十六氢-3aH-环戊二烯[1', 2':1,2]菲[7,8-d][1,3]二氧基-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)己醇 **175-1** (20 mg, 41.18%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.18 – 1.92 (m, 3H), 1.90 – 1.67 (m, 7H), 1.63 – 1.53 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.46 – 1.35 (m, 5H), 1.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H), 1.26 – 1.19 (m, 2H), 1.18 – 1.09 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H)。

第二步：室温下，将 (5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-4,5,55a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10b, 11,12,12a, 12b-十六氢-3aH-环戊二烯[1', 2':1,2]菲[7,8-d][1,3]二氧基-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)己醇 (45 mg, 0.077 mmol) 溶于无水甲醇 (4 mL)，冷却到 0°C，加入甲醇钠溶液 (30%，42 mg, 0.23 mmol)，并在室温下搅拌 2 小时。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。反应液加水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，有机相用饱和食盐水洗 (30 mL)，经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到粗品。经层析柱分离 (4 g, 0~13% EtOAc/PE, 20 mL/min) 得到产物 (5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-4,5,55a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10b, 11,12,12a, 12b-十六氢-3aH-环戊二烯[1', 2':1,2]菲[7,8-d][1,3]二羟基-1-(5-氟-3-甲氧基吡啶-2-基)己醇 **175-2** (15 mg, 0.025 mmol, 32.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 5H), 3.56 (s, 1H), 2.19 – 1.60 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.47 – 1.34 (m, 5H), 1.30 (s, 4H), 1.24 (s, 2H), 1.12 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (dd, *J* = 19.3, 11.1 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。

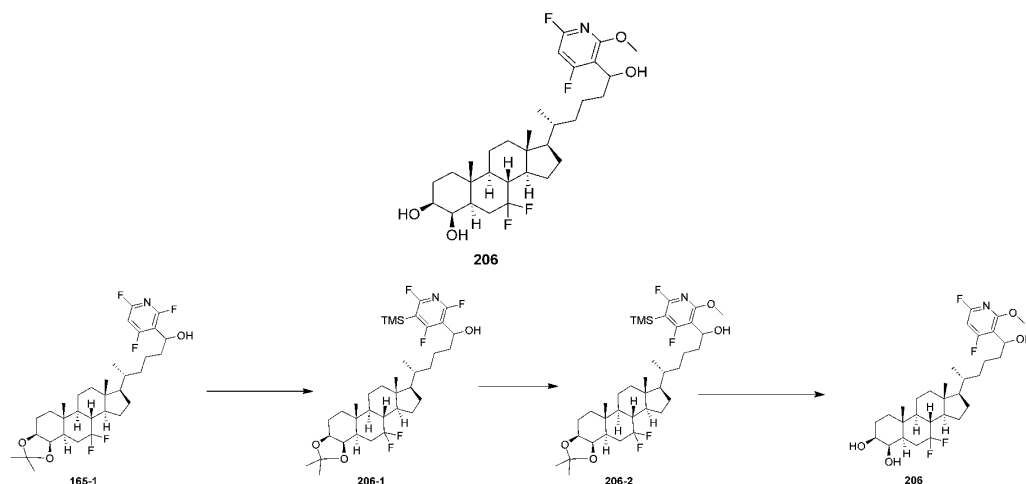
第三步：将反应物 (5R)-5-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a, 7a-四甲基-4,5,55a, 5b, 6,7,7a, 8,9,10,10b, 11,12,12a, 12b-十六氢-3aH-环戊二烯[1', 2':1,2]菲[7,8-d][1,3]二羟基-1-(5-氟-3-甲氧基吡啶-2-基)己醇 **175-2** (15 mg, 0.025 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 中，加入稀盐酸 (0.5 mL, 3 mol/L)，反应体系在室温搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应进度，原料消耗完毕，停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并 EA 层并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=80:20) 纯化，得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(5-氟-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **175** (2.46 mg, 纯度 98.3%, 17.23%)。

化合物 **175**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.7 Hz,

3H), 3.74 (s, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.78 (dd, J = 35.4, 11.1 Hz, 9H), 1.67 (s, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.39 (d, J = 14.5 Hz, 4H), 1.10 (s, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.94 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.64 (d, J = 12.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -87.71 (d, J = 25.9 Hz, 1F), -88.94 (d, J = 235.9 Hz, 1F), -110.94 (d, J = 236.1 Hz, 1F). LC-MS : $[\text{M}-\text{H}]^- = 553.45$.

实施例 206

化合物 206 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步：参考实施例 165，将原料 2,4,6-三氟吡啶换做三甲基氯硅烷，白色固体产物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-[2,4,6-三氟-5-(三甲基甲硅基)吡啶-3-基]己-1-醇 **206-1** (70 mg, 纯度 95%, 收率 39.57%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.94 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 5.0, 2.8 Hz, 2H), 2.26 – 1.93 (m, 3H), 1.82 (m, 6H), 1.49 (m, 5H), 1.34 – 1.24 (m, 9H), 1.12 – 1.06 (m, 12 H), 0.90 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.38 (s, 9H).

第二步：参考实施例 175 第二步，将原料 **175-1** 换为 **206-1**，可以得到产物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-[4,6-二氟-2-甲氧基-5-(三甲基甲硅基)吡啶-3-基]己-1-醇 **206-2** (60 mg, 纯度 95%, 收率 80.00%)。

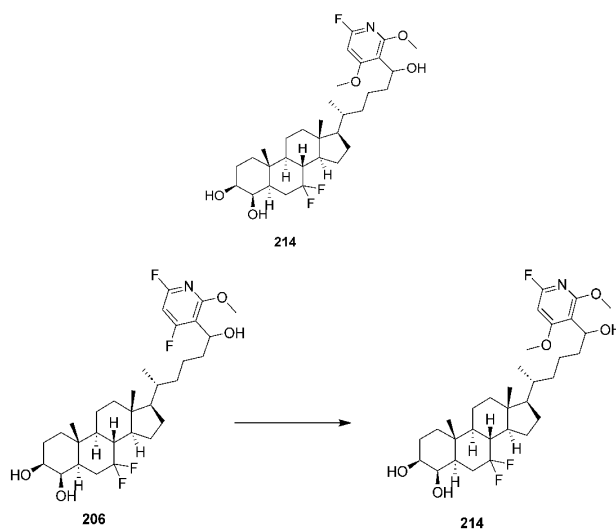
第三步：将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-[4,6-二氟-2-甲氧基-5-(三甲基甲硅基)吡啶-3-基]己-1-醇 **206-2** (60 mg, 0.088 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (5 mL)中，加入 TBAF (0.877 mL, 0.877 mmol, 10.0 eq)，反应体系在室温搅拌 0.5 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应进度，原料消耗完毕，停止反应。将水 (10 mL) 加入到反

应体系中，水层用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品再使用四氢呋喃(3 mL)溶解，加入稀盐酸(1.5 mL, 3mol/L)，反应体系在室温搅拌 3 h。通过 TLC 板(石油醚:乙酸乙酯=1:1)检测反应进度，原料消耗完毕，停止反应。将水(10 mL)加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(3×10 mL)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品经制备色谱分离纯化得到产品(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **206** (25 mg, 纯度 95%, 收率 47.35%)。

化合物 **206**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.27 (dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.75 (s, 14H), 1.43 – 1.25 (m, 9H), 1.15 – 1.05 (m, 6H), 0.89 (dd, $J = 6.3, 5.0\text{Hz}$, 3H), 0.66 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -68.70, -88.62, -89.25, -101.23, -110.62, -111.24. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 570.50$.

实施例 **214**:

化合物 **214** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步: 将原料(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇(20 mg, 0.035mmol, 1eq)溶解在无水四氢呋喃(2 mL)中，室温加入甲醇钠(1.9 M)(0.11 mL, 0.21 mmol, 6 eq)，并保持温度搅拌 12 小时。通过 TLC 板(石油醚:乙酸乙酯=5:1)检测反应进度，原料消耗完毕。将 10 mL 水加入水加入到反应体系中，使用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤，合并有机相干燥，浓缩得到白色固体，粗品通过快速色谱法分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 50:50)浓缩得到白色固体，通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OZ₃, 3×150mm, 3 μm ，

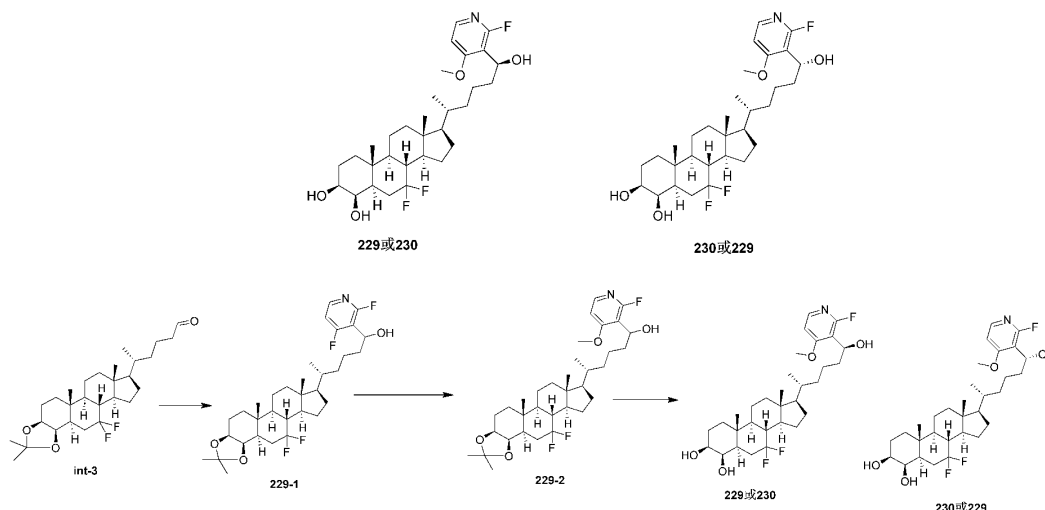
流动相：A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40，流速：2.0 ml/min，柱温：37 °C) 拆分得到的(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **214** (3.38 mg, 纯度 99.23%, 收率 20.42%, 保留时间：2.385 min)。

化合物 **214**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (s, 1H), 4.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 26.5 Hz, 6H), 3.74 (s, 1H), 3.59 (dd, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 2.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 15.7, 9.4 Hz, 3H), 1.86 – 1.79 (m, 4H), 1.71 (s, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 13.4 Hz, 7H), 1.09 (s, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.95 (m, 2H), 0.89 (dd, *J* = 6.2, 4.2 Hz, 4H), 0.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -69.75, -88.63, -89.25, -110.63, -111.24. LC-MS: [M-H]⁻=582.50.

实施例 229&230

化合物 **229** 或 **230** ((1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **230** 或 **229** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步：参考实施例 **165**，将第一步起始原料 2,4,6-三氟吡啶换做 2,4-二氟吡啶得固体 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧基-8-基)-1-(2,4-二氟吡啶-3-基)己-1-醇 **229-1** (68 mg, 收率：33.1%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 – 8.06 (m, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 5.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 2.18 – 1.92 (m, 4H), 1.89 – 1.67 (m, 9H), 1.61 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.45 – 1.34 (m, 5H), 1.30 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 12.7 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.91 – 0.87 (m, 3H), 0.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H).

第二步：室温下，将 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-

二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧基-8-基)-1-(2,4-二氟吡啶-3-基)己-1-醇 **229-1** (68 mg, 0.12 mmol)溶于无水甲醇 (3 mL), 加入 甲醇钠 (30% in MeOH, 126.4 mg, 0.70 mmol), 并在室温下搅拌 6 小时。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应完全。反应液加水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗 (30 mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到粗品。经层析柱分离 (4 g, 0~20% 乙酸乙酯/石油醚, 20 mL/min) 得到白色固体产物 (5R)-5-((3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-11,11-二氟-2,2,5a, 7a-四甲基六氢-4H-环戊二烯[7,8]菲[1,2-d][1,3]二氧基-8-基)-1-(2-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **229-2** (40 mg, 收率: 57.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 5H), 1.72 – 1.65 (m, 3H), 1.61 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (ddd, *J* = 22.2, 12.8, 7.4 Hz, 5H), 1.30 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 1.25 – 1.20 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 1.03 – 0.92 (m, 2H), 0.89 (dd, *J* = 6.3, 4.3 Hz, 3H), 0.65 (dd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 3H).

第三步: 参考实施例 165 第 2 步, 将 **165-1** 换做 **229-2** (40 mg, 0.067 mmol) 得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=80: 20) 纯化, 及 SFC 手性拆分 (仪器: SFC Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IH-3, 3mm*150mm, 3um, 流动相: CO₂/MeOH(0.1%DEA)]=80/20, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C) 得到白色固体化合物 **229** (7.17 mg, 纯度 100%, e.e. 100%, 收率: 27.6%, 保留时间: 3.969 min) 和白色固体化合物 **230** (5.83 mg, 纯度 100%, e.e. 100%, 收率: 22.4%, 保留时间: 4.626 min)。

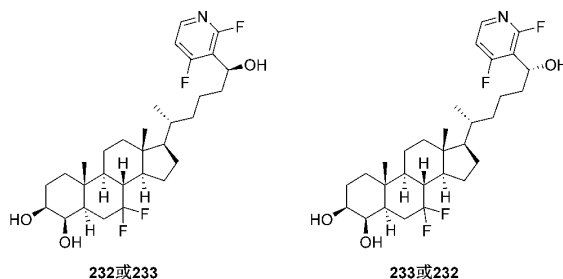
化合物 **229**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 32.6, 12.7 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 7H), 1.71 (s, 6H), 1.39 (dd, *J* = 29.3, 15.7 Hz, 7H), 1.09 (s, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -73.30 (s, 1F), -88.94 (d, *J* = 235.5 Hz, 1F), -110.93 (d, *J* = 236.3 Hz, 1F). LC-MS: [M-H]⁻=552.60.

化合物 **230**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.73 (m, 6H), 1.68 (dd, *J* = 19.0, 6.4 Hz, 5H), 1.44 – 1.38 (m, 3H), 1.37 – 1.29 (m, 5H), 1.16 – 1.07 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -72.93 (s, 1F), -88.94 (d, *J* = 236.0 Hz, 1F), -110.93 (d, *J* = 235.8 Hz, 1F). LC-MS: [M-H]⁻=552.60.

实施例 232&233

化合物 **232** 或 **233** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,4-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **233** 或 **232** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,4-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



参考实施例 165，将起始原料 2,4,6-三氟吡啶换做 2,4-二氟吡啶可得化合物 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,4-二氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇粗品，并通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC，色谱柱: Daicel CHIRALPAK OD_3, 3*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=80/20, 流速: 2.0 ml/min, 柱温: 37 °C)得到产品化合物 **232** (40 mg, 0.07 mmol, 收率: 28.62%, 保留时间: 3.241 min) 和化合物 **233** (30 mg, 0.06 mmol, 收率: 21.47%, 保留时间: 3.603 min)。

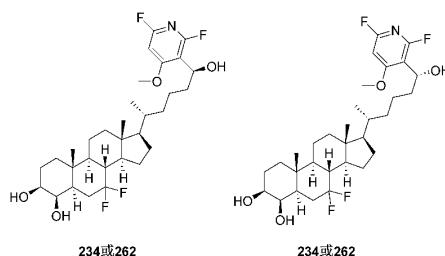
化合物 **232**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (dd, J = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 2.31 – 2.08 (m, 2H), 1.96 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.80 (dd, J = 13.5, 6.3 Hz, 6H), 1.71 (dd, J = 17.0, 13.3 Hz, 5H), 1.50 – 1.27 (m, 9H), 1.17 – 1.00 (m, 8H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -67.55, -88.65, -89.27, -102.23, -110.63, -111.26. LC-MS: [M-H]⁻ = 540.45.

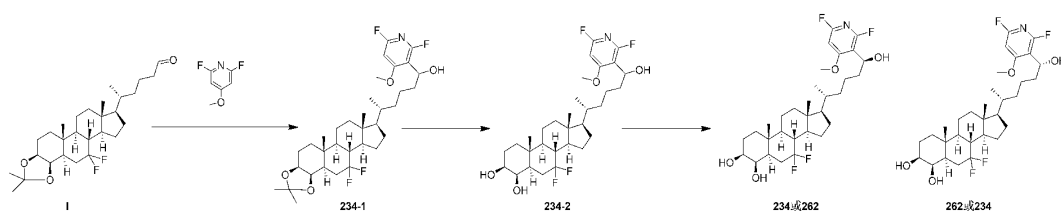
化合物 **233**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (dd, J = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 4H), 1.90 – 1.67 (m, 10H), 1.45 – 1.30 (m, 11H), 1.06 (s, 5H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -67.45, -88.64, -89.27, -102.21, -110.73, -111.24. LCMS: [M-H]⁻ = 540.45.

实施例 234 & 262

化合物 **234** 或 **262** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,6-二氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **262** 或 **234** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,6-二氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备





参考实施例 165, 将第一步起始原料 2,4,6-三氟吡啶换做 2,6-二氟-4-甲氧基吡啶可得粗品化合物 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **234-2** (80 mg, 0.140 mmol), 通过手性拆分 (拆分条件: Instrument: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IH_3, 3.0*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO₂/IPA(0.1%DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C) 得到白色固体化合物 **234** (20 mg, 0.035 mmol, 24.75%, 保留时间: 2.749min) 和白色固体化合物 **262** (19 mg, 0.033 mmol, 54.29%, 保留时间: 3.838 min).

化合物 **234**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.34 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 2.34 – 2.11 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.78 (ddd, J = 27.5, 15.2, 6.3 Hz, 12H), 1.41 – 1.24 (m, 11H), 1.06 (s, 5H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -67.22, -67.25, -73.19, -73.22, -88.63, -89.26, -110.63, -111.25.

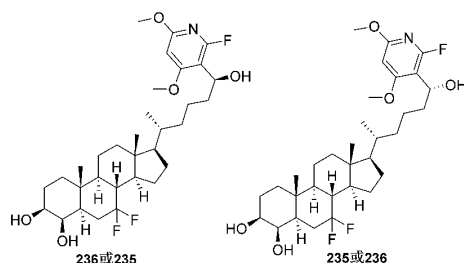
化合物 **262**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.34 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.19 (dtd, J = 23.5, 14.0, 6.9 Hz, 1H), 1.93 – 1.65 (m, 13H), 1.49 – 1.28 (m, 10H), 1.19 – 0.96 (m, 8H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -67.24, -67.28, -73.20, -73.24, -88.62, -89.25, -110.62, -111.24.

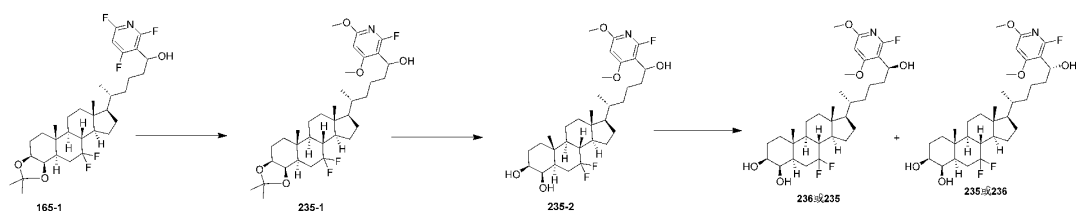
实施例 235&236

化合物 **236** 或 **235** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **235** 或 **236** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

的制备





第一步：室温下将反应物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,4,6-三氟吡啶-3-基)己-1-醇 **165-1** (80 mg, 0.13 mmol)溶于甲醇 (3 mL)中, 加入甲醇钠 (30%的甲醇溶液) (192 mg, 1.07 mmol), 搅拌反应 48 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应进度, 原料基本消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品, 粗产物经快速柱色谱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=15:1) 得到 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟-4,6-二甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **235-1** (45 mg, 0.07 mmol, 收率: 54.14%)。

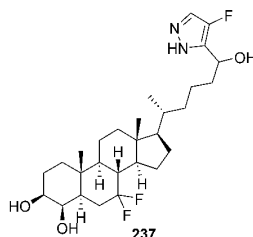
参考实施例 **234&262**, 将第二步的原料 **234-1** 换做 **235-1** 可得化合物 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **235-2** (30 mg, 0.051 mmol), 经 SFC 拆分 (拆分条件: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150mm, 3.5um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min; 柱温: 37 °C) 得到白色固体化合物 **236** (7.73 mg, 0.013 mmol, 收率: 25.77%, 保留时间: 3.140 min) 和白色固体化合物 **235** (4.62 mg, 0.008 mmol, 收率: 14.90%, 保留时间: 3.395 min)。

236: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.12 (s, 1H), 4.88 (dd, J = 7.8, 6.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 9H), 1.79 – 1.59 (m, 6H), 1.52 – 1.32 (m, 9H), 1.18 – 1.01 (m, 7H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -75.92, -88.62, -89.24, -110.61, -111.24. LC-MS: [M-H]⁻=582.45.

235: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.12 (s, 1H), 4.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 3.72 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 2.31 – 2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 13H), 1.49 – 1.33 (m, 8H), 1.06 (s, 8H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -75.90, -88.63, -89.25, -110.62, -111.24. LC-MS: [M-H]⁻=582.40.

实施例 237

化合物 **237** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2H-吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



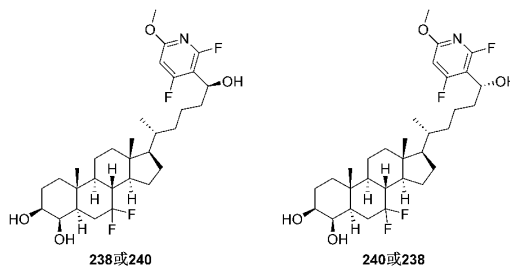
实施例 165, 将第一步起始原料 2,4,6-三氟吡啶换做 4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (162 mg, 0.75 mmol) 可得到粗品。粗品通过柱层析 (4 g, 0~50% 乙酸乙酯/石油醚, 20 mL/min) 和制备液相 (波长: 214 nm, 仪器: Waters MS-triggered Prep-LC with SQD2 detector, 柱子: Xbridge 5u C18 150 x 19 mm, 流速: 20ml/min) 纯化, 冻干得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2H-吡唑-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **237** (2.86 mg, 0.006 mmol, 纯度 99.2%, 收率 15.29%)。

化合物 **237**: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (d, J = 48.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 2.28 – 2.06 (m, 1H), 2.00 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.93 – 1.61 (m, 8H), 1.59 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.36 (tdd, J = 26.4, 20.3, 11.0 Hz, 11H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 0.93 – 0.89 (m, 3H), 0.69 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, MeOD) δ -89.33, -89.96, -111.85, -112.48, -182.36. LCMS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 511.4.

实施例 238&240

化合物 **238** 或 **240** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2,4-二氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **240** 或 **238** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2,4-二氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



参考实施例 165, 将第一步起始原料 2,4,6-三氟吡啶换做 4,6-二氟-2-甲氧基吡啶可得到 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,4-二氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇, 经通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IG-3, 3.0*150mm, 3 μm , 流动相: A/B: CO_2/MeOH (0.1%DEA)=50/50, 流速: 1.5 mL/min, 柱温: 37 $^\circ\text{C}$) 拆分得到白色固体化合物 **238** (5 mg, 0.009 mmol, 31.25%, 保留时间: 3.5 min) 和白色固体化合物 **240** (4 mg, 0.007 mmol, 25.00%, 保留时间: 4.489 min)。

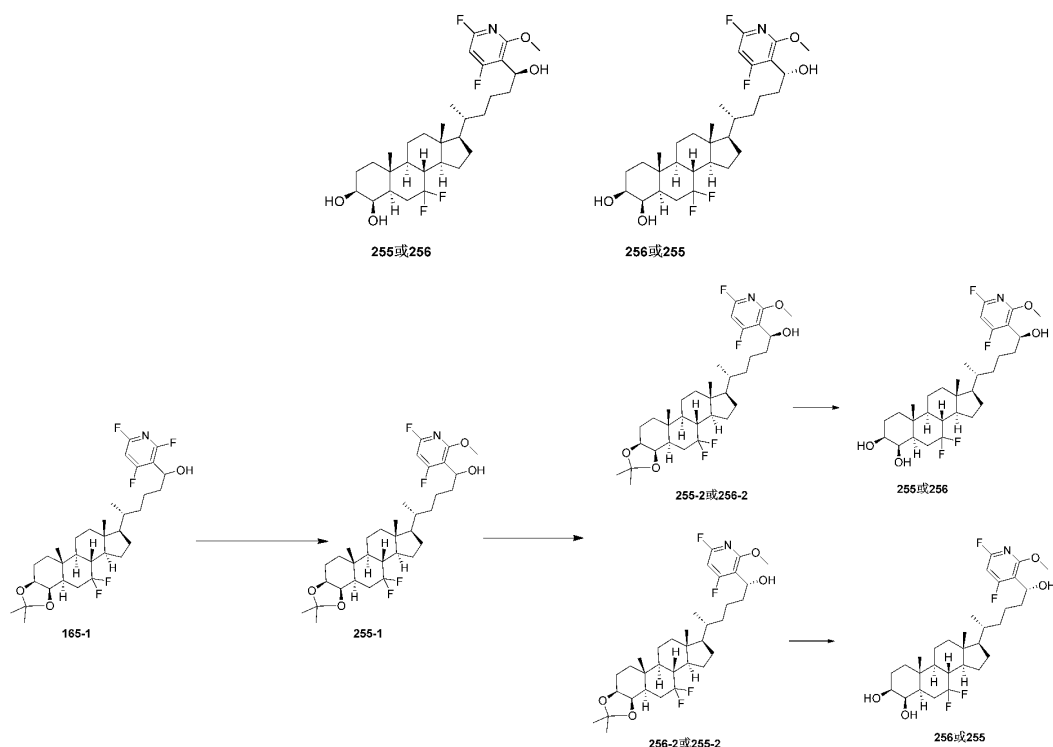
化合物 **238**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.99 (dd, $J = 19.8, 8.2$ Hz, 2H), 1.81 (s, 5H), 1.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 11H), 1.41 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.27 (s, 11H), 1.09 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -70.72, -70.77, -88.65, -89.28, -101.74, -101.79, -110.64, -111.26. LCMS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 570.45$

化合物 **240**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.33 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.21 (dd, $J = 21.3, 13.3$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.81 (m, 5H), 1.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 6H), 1.35 (m, 5H), 1.26 (s, 4H), 1.06 (s, 4H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -70.76, -70.81, -88.65, -89.27, -101.80, -101.85, -110.64, -111.27. LCMS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 570.45$.

实施例 255&256

化合物 **255** 或 **256** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **255** 或 **256** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步：在 0°C 下，将化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,4,6-三氟吡啶-3-基)己-1-醇 **165-1** (300 mg, 0.500 mmol)溶于无水乙醚 (15 mL)中，加入甲醇钠 (21.62 mg, 0.120 mmol)，混合液在氮气保护下 0°C 反应 30 分钟。将反应体

系加水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 然后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗产物经快速柱色谱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=1: 0-15: 1) 得到白色固体 **255-1** (233 mg, 0.305 mmol, 60.91%). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 6.27 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 5H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 4H), 1.82 (ddd, J = 21.6, 14.0, 6.5 Hz, 6H), 1.69 – 1.61 (m, 4H), 1.53 – 1.43 (m, 6H), 1.34 – 1.25 (m, 10H), 1.15 – 1.07 (m, 4H), 0.88 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 4H), 0.66 (dd, J = 7.8, 3.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ -68.67, -68.68, -68.72, -68.74, -89.00, -89.62, -101.19, -101.26, -101.31, -111.36, -111.99.

第二步: 化合物(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(4,6-二氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **255-1** (80 mg, 0.131 mmol)通过拆分(拆分方法: Instrument: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OD₃, 3*150mm, 3 μ m, 流动相: A/B: CO_2/MeOH (0.1%DEA)=90/10, 流速: 2.0 ml/min, 柱温: 37 $^\circ\text{C}$)得到固体 **255-2** (30 mg, 0.049 mmol, 37.40%, 保留时间: 3.798 min)和 **256-2** (35 mg, 0.057 mmol, 43.51%, 保留时间: 4.344 min)

第三步: 将 **255-2** (30 mg, 0.049 mmol)溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入稀盐酸 (1.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 检测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (3*10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (3*10 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=63: 37) 纯化, 得到白色固体产物 **255** (15 mg, 0.026 mmol, 53.50%, 保留时间: 1.534 min).

化合物 **255**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.26 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 2.20 (dtd, J = 34.9, 14.0, 4.5 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.91 – 1.66 (m, 12H), 1.50 – 1.21 (m, 12H), 1.10 – 1.04 (m, 6H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -68.67, -68.72, -88.64, -89.26, -101.19, -101.25, -110.63, -111.26. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 570.55.

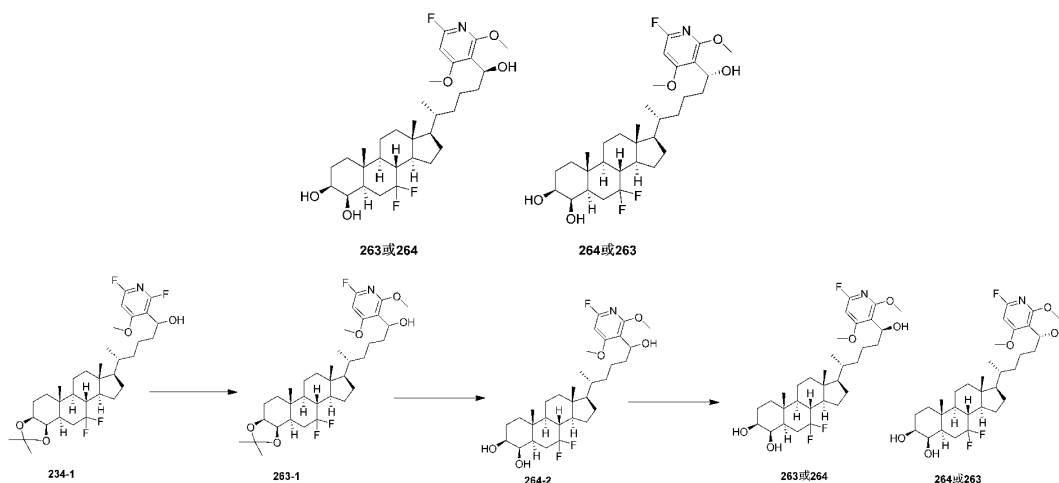
类似地, 将 **255-2** 换成 **256-2** 可得白色固体产物 **256** (20 mg, 0.035 mmol, 61.15%, 保留时间: 1.701 min).

化合物 **256**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.27 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.58 (m, 12H), 1.48 – 1.26 (m, 12H), 1.09 – 1.01 (m, 6H), 0.89 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -68.68, -68.74, -88.63, -89.26, -101.26, -101.31, -110.63, -111.25. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 570.50.

实施例 263&264

化合物 **263** 或 **264** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(6-氟-2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **264** 或 **263** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(6-氟-2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



参考实施例 **206**, 将 **206-1** 换做 **234-1** 可得到粗品(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇(80 mg, 0.123 mmol)通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IG_3, 3.0*150mm, 3um, 流动相:A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C)得到粗品 **263** (40 mg, 0.068 mmol, 57.10%, 保留时间: 2.749 min)和粗品 **264** (35 mg, 0.059 mmol, 39.81%, 保留时间: 3.838 min).

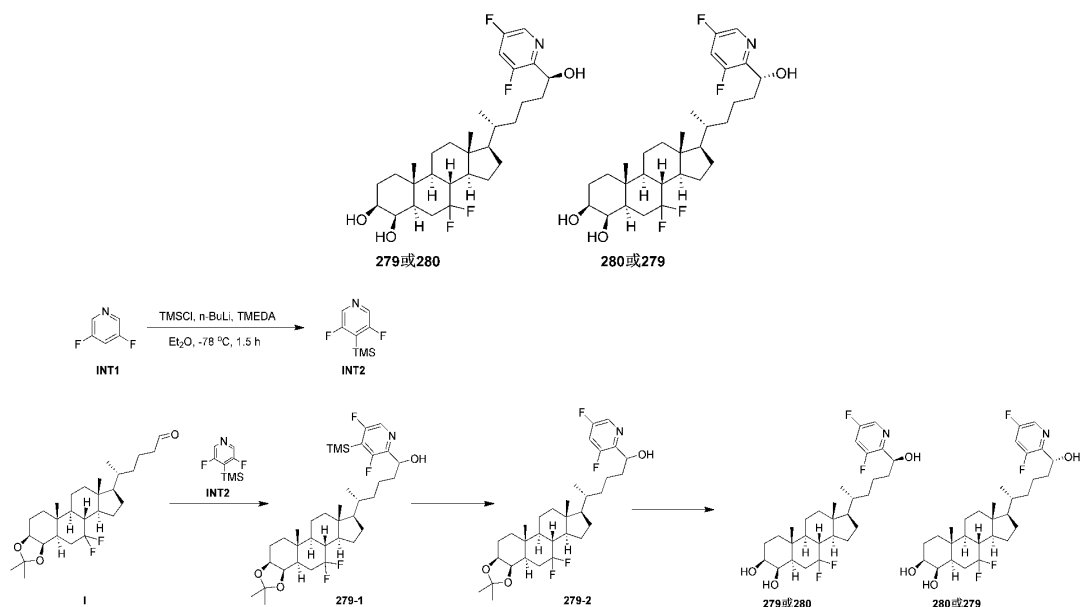
化合物 **263**: (30 mg, 0.051 mmol, 75.01 %). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (s, 1H), 5.00 – 4.91 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dd, J = 7.4, 4.0Hz, 1H), 2.34 – 2.12 (m, 2H), 2.01 – 1.83 (m, 5H), 1.77 – 1.58 (m, 8H), 1.47 – 1.31 (m, 11H), 1.06 (s, 5H), 0.90 (d, J = 6.5Hz, 4H), 0.66(s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -69.77, -88.61, -89.24, -110.61, -111.24. LC-MS: [M-H]⁻=582.45.

化合物 **264**: (20 mg, 0.033 mmol, 58.07 %). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (s, 1H), 4.94 (d, J = 9.5Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 10.9Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 30.1, 22.6Hz, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.66 (m, 10H), 1.43 – 1.26 (m, 11H), 1.10 – 1.03 (m, 6H), 0.88 (t, J = 6.4Hz, 4H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -69.75, -88.62, -89.25, -110.62, -111.25, -157.57, -218.57. LC-MS: [M-H]⁻=582.45.

实施例 **279&280**

化合物 **279** 或 **280** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **280** 或 **279** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(3,5-二氟吡啶-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步：在-78 °C 下，将 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (151.47 mg, 1.303 mmol)溶解在无水乙醚 (10 mL)中，加入正丁基锂，2.5M 正己烷溶液 (0.487 mL, 1.217 mmol)，保持温度搅拌 30 min。将化合物 3,5-二氟吡啶 (100 mg, 0.869 mmol)溶解在无水乙醚 (1 mL)中，再缓慢加入到上述反应液中，反应体系在-78 °C 搅拌 0.5 小时后再加入 (0.121 mL, 0.956 mmol)，继续搅拌反应 1.5 个小时。将水 (10 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(10 mL x 3)洗涤。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(石油醚)纯化，得到淡黄色液体产物 3,5-二氟-4-(三甲基甲硅基)吡啶 (80 mg, 0.406 mmol, 收率 46.71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 2H), 0.33 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 113.14.

参考实施例 237，将 4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶换做 3,5-二氟-4-(三甲基甲硅基)吡啶可得粗品。粗品通过手性拆分(仪器：Waters Acquity UPCC，色谱柱：Daicel CHIRALPAK IA 4.6*250 mm, 5um，流动相：A/B: CO₂/MeOH (0.1%DEA)=50/50，流速：1.5 ml/min，柱温：37 °C)得到化合物 **279** (13 mg, 0.024 mmol, 32.50%，保留时间：2.374 min)和化合物 **280** (15 mg, 0.028 mmol, 收率 37.50%，保留时间：2.953 min)。

化合物 **279**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.25 (m, 1H), 5.01 – 4.93 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.32 – 2.09 (m, 2H), 1.97 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 4H), 1.77 – 1.65 (m, 5H), 1.55 – 1.39 (m, 4H), 1.38 – 1.19 (m, 8H), 1.14 – 1.00 (m, 7H), 0.89 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.63, -89.26, -110.62, -111.25, -122.52, -124.93. LC-MS: [M-H]⁻ = 540.40.

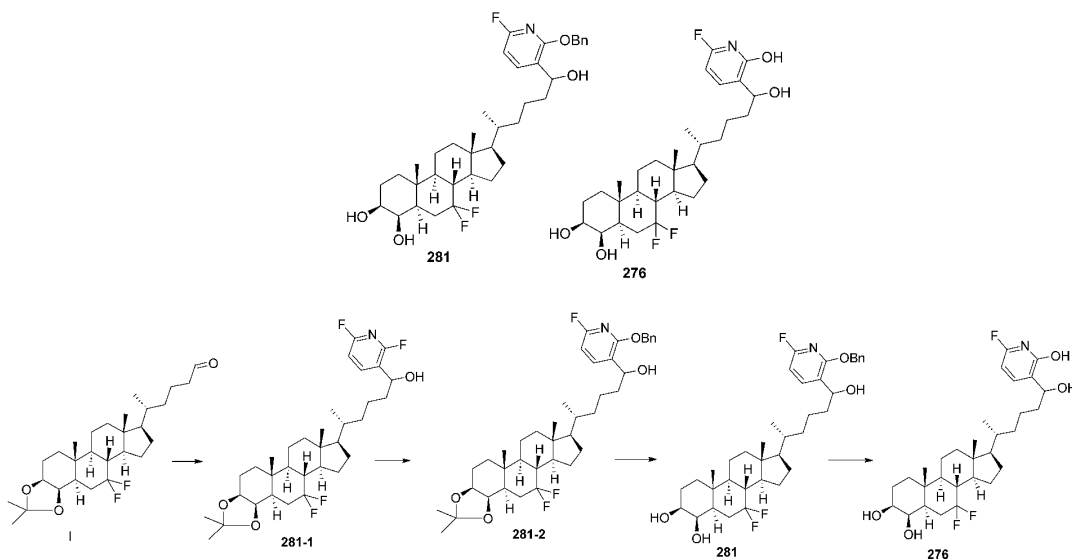
化合物 **280**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.28 – 2.08 (m, 1H), 1.99 (dd, J = 20.5, 17.4 Hz, 1H), 1.89 – 1.60 (m, 9H),

1.53 – 1.40 (m, 4H), 1.40 – 1.20 (m, 9H), 1.13 – 0.98 (m, 7H), 0.89 (t, $J = 9.1$ Hz, 4H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.63, -89.25, -110.62, -111.25, -122.96, -125.34. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542.40$.

实施例 281&276

化合物 **281** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-[2-(苄基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **276** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2-羟基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步参考实施例 165，将起始原料 2,4,6-三氟吡啶换做 2,6-二氟吡啶得 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟吡啶-3-基)己-1-醇 **281-1**

第二步：将 **281-1** (110 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq) (溶于乙醚 (5 mL) 中)，加入苯基甲醇钠 (1.89 mL, 0.1 mol/L, 10 eq)，室温搅拌反应 2 个小时。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1)，原料消耗完毕，停止反应。将水 (20 mL) 加入到反应体系中，水层用乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (20 mL x 3) 洗涤。无水硫酸钠干燥，过滤和浓缩得到粗品，粗产物经快速柱色谱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=15:1) 得到白色固体产物 (5R)-1-[2-(苄基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己-1-醇 **281-2** (60 mg, 收率: 42.63%) LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 692.7$ 。

第三步：化合物 **281-1** (40 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq) 溶解在水 (1 mL) 和无水四氢呋喃 (4 mL) 中，加入对甲苯磺酸 (11.36 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq)，加热到 70 度，回流反应 60 分钟后，TLC (石油醚:乙

酸乙酯=5: 1)监测反应。反应液饱和碳酸氢钠淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩干得粗品, 粗品硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=80: 20)得到白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-[2-(苄基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **281** (22.02 mg, 0.035 mmol, 纯度:100%, 收率:58.55%)。

化合物 **281**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (td, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.51 (dd, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.77 (m, 11H), 1.38 (m, 8H), 1.20 (s, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.15, -73.23, -88.62, -89.26, -110.62, -111.24. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 630.35$

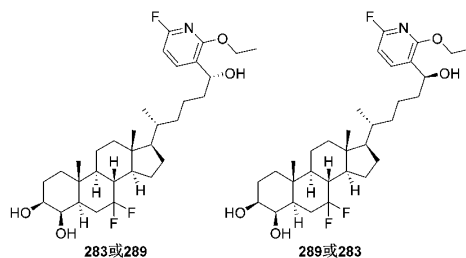
第四步: 化合物 **281** (30 mg, 0.048 mmol, 1.0 eq)溶解在甲醇 (5 mL)中, 加入钯碳(Pd/C,10%) (10 mg), 氢气置换3次后, 氢气氛围下, 室温搅拌2小时, 浓缩得粗品, 粗品硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=60: 40)得到白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2-羟基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **276** (15 mg, 0.026 mmol, 纯度: 94.64%, 收率: 55.22%)。

化合物 **276**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (td, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.77 (m, 9H), 1.34 (m, 11H), 1.12 (dd, $J = 10.2, 6.7$ Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.91 (dd, $J = 6.5, 2.9$ Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -76.83, -76.89, -88.65, -89.25, -110.59, -111.28. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 538.35$.

实施例 283&289

化合物 **283** 或 **289** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(2-乙氧基-6-氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇

化合物 **289** 或 **283** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(2-乙氧基-6-氟吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



参考实施例 **281**, 将起始原料苯基甲醇钠换做乙醇钠得粗品, 经通过手性拆分(仪器: Waters

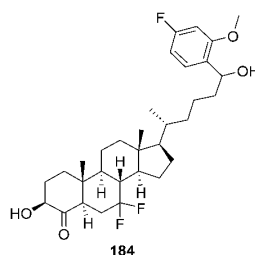
Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK AD-3, 3.0*150mm, 3 μ m, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 $^{\circ}$ C) 得到化合物 **289** (27 mg, 0.046 mmol, 收率: 28.80%, 保留时间: 3.216 min) 和 **283** (35 mg, 0.062 mmol, 收率: 38.89%, 保留时间: 4.126 min)。

化合物 **289**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 35.0, 4.4 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 10H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 9H), 1.26 (s, 1H), 1.07 (d, J = 5.5 Hz, 5H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -73.29, -88.64, -89.26, -110.63, -111.26. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 566.45.

化合物 **283**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.82 – 4.78 (m, 1H), 4.39 (qd, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 34.8, 4.5 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 4H), 1.70 (ddd, J = 15.5, 11.4, 6.4 Hz, 10H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 7H), 1.26 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 5.7 Hz, 5H), 1.02 – 0.94 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -73.22, -88.64, -89.27, -110.64, -111.27. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 566.50.

实施例 184

化合物 **184** (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮的制备



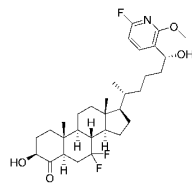
参考实施例 **97** 的合成, 可得白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮 **184** (5 mg, 0.008 mmol, 5.11%)。

化合物 **184**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 1H), 6.63 (ddd, J = 13.2, 9.6, 4.1 Hz, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 11.1, 8.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.01 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.57 (m, 5H), 1.37 (s, 4H), 1.33 (s, 2H), 1.29 (s, 4H), 1.08 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 0.90 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 4H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (d, J = 1.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -90.20, -90.84, -111.49, -112.13, -112.95, -113.01. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 549.50.

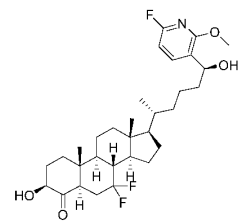
实施例 260

化合物 260

(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮 或



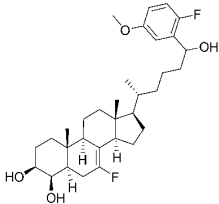
1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6s)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮 的制备

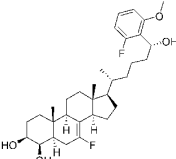
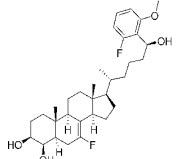
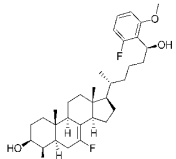


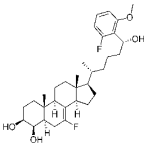
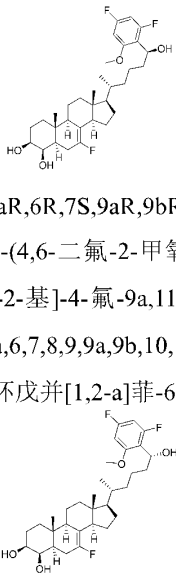
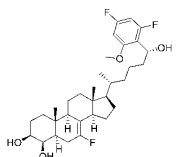
参考实施例 97 的合成，用 189 作为实施原料可得白色固体粗品 (12 mg，纯度：85%，产率：43.54%)。粗品经手性拆分（仪器：Gilson281，色谱柱：Daicel CHIRALCEL IG, 250mm×30 mm I.D., 10μm，流动相：Hex/EtOH[0.2%NH₃(7M Solution in MeOH)]= 60/40，流速：20 ml/min，波长：UV 214 nm，柱温:35 °C)，得到白色固体 260（8 mg，保留时间：10.7min；纯度:100%，产率：66.67%）。

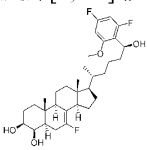
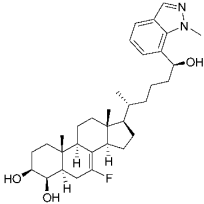
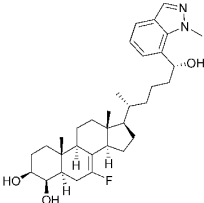
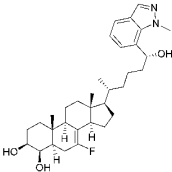
化合物 260：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (t, J=8.0, 1H), 6.48 (dd, J=7.9, 2.7, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 1H), 4.15 (dd, J=11.0, 8.2, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.54 – 2.40 (m, 2H), 2.28 – 1.82 (m, 9H), 1.75 – 1.40 (m, 10H), 1.11 (dddd, J=19.3, 15.6, 6.5, 4.1, 5H), 0.91 (d, J=6.5, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -73.22 (s, 1F), -90.52 (d, J=240.0, 1F), -111.81 (d, J=240.0, 1F). LC-MS: [M+H]⁺=552.3.

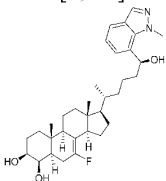
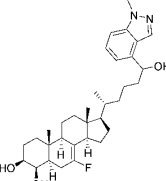
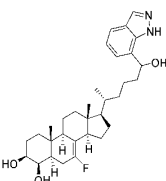
以下实施例可用参考实施例 2 的合成

实 施 例	结构式及 化合物名称	表征结果	SFC 拆分方法及 结果
174	 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 4.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.02 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.87 (t, J =	仪 器：Waters Acquity UPCC， 色 谱 柱：Daicel CHIRALPAK OJ_3, 3*150mm, 3um，流 动

	氟-1-[(2R)-6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	27.7 Hz, 9H), 1.77 – 1.69 (m, 5H), 1.45 (d, J = 10.1 Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 – 0.89 (m, 3H), 0.63 (d, J = 8.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.79, -130.39. LC-MS: [M+H-H₂O]⁺ = 515.50.	相 :A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=75/25, 流速 :2.0 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 2.501 min.
163	(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 6.73 – 6.63 (m, 2H), 5.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.8 Hz, 4H), 3.59 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 2.66 (s, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.91 – 1.74 (m, 9H), 1.62 (s, 3H), 1.48 – 1.31 (m, 7H), 1.09 (d, J = 10.1 Hz, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.61 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.83, -117.19. LC-MS : [M+Na]⁺ = 531.50.	仪器 : Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm, 3um , 流相 :A/B:CO₂/MeOH(0.1%DEA)=60/40, 流速:1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 2.826 min.
164	 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (dd, J = 15.0, 8.3 Hz, 1H), 6.72 – 6.64 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.59 (d, J = 11.1Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.05 (dd, J = 22.9, 9.0 Hz, 2H), 1.93 (dd, J = 13.6, 6.1 Hz, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 4H), 1.74 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 11.8 Hz, 4H),	仪器 : Waters Acquity UPC, 色谱柱 : REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150mm, 3.5um, 流动相: A/B:

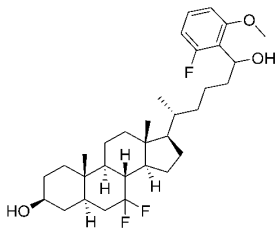
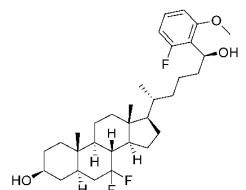
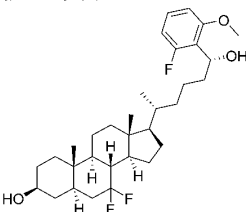
	 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	1.46 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.41 – 1.32 (m, 4H), 1.14 – 1.07 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.83, -117.27. LC-MS: [M+Na]⁺ = 531.45.	CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=50/50, 流速 : 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 2.931 min.
202	 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.59 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 4H), 1.84(s, 5H), 1.75 (s, 2H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 19.3, 9.6 Hz, 6H), 1.11 (s, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.81, -110.43, -110.45, -113.92, -113.94. LC-MS: [M-H]⁻ = 549.50.	仪器 : Waters Acquity UPCC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150mm, 3.5umMobile , 流动相 : A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 3.131 min.
203	 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.02 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.84(s, 5H), 1.71 (s, 6H), 1.47 – 1.40 (m, 5H), 1.09 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 0.62	仪器 : Waters Acquity UPCC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)-Whelk O1 4.6*150mm, 3.5umMobile ,

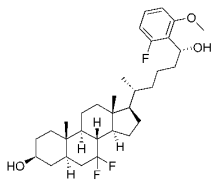
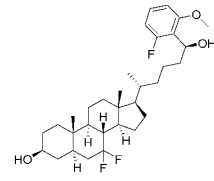
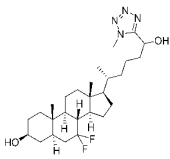
	四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(4,6-二氟-2-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-4-氟-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	(s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.81, -110.39, -110.41, -113.84, -113.86. LC-MS: [M-H]⁻=549.50.	流 动 相 : A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 3.356 min.
245	 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基吡唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基吡唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.64 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.88 (m, 12H), 1.61 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.39 (m, 7H), 1.12 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 13.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -109.52. LC-MS: [M-H]⁻=537.50	仪 器 : Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OZ_3, 流动相 :A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)= 60/40, 流 速 : 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 4.831 min.
246	 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.66	仪 器 : Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OZ_3,

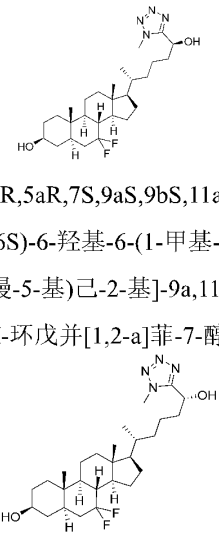
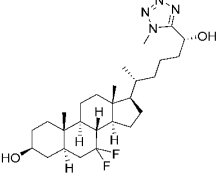
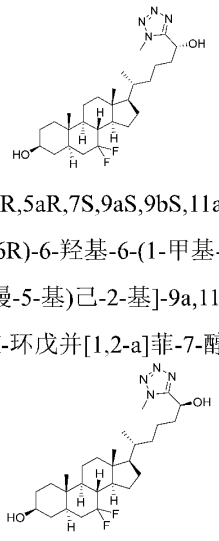
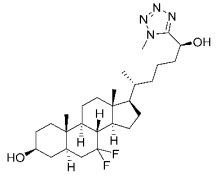
	氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	(s, 1H), 2.02 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 1.87 (dd, J = 19.3, 15.1 Hz, 8H), 1.73 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.47 (m, 6H), 1.10 (d, J = 12.3Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -109.71. LC-MS: [M-H]⁻=537.50	3*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)= 60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 6.853 min.
253	 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑-4-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.85(s, 1H), 3.59 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 1.85 (m, 18H), 1.44 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.60 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.77. LC-MS : [M-H]⁻=537.55	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: REGIS CHIRAL (S,S)Whelk O1,4.6*150mm, 3.5 um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1 %DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 6.346 min.
270	 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1H-咪唑-7-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.93 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 5.29 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.58	仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC₃, 3.0*150mm,

己-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	(s, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.62 (d, J = 12.9 Hz, 4H), 1.36 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.23 (s, 5H), 0.98 (s, 5H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 0.55 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO) δ -108.68. LC-MS: [M-H] ⁻ = 523.50	3um, 流动相: A/B: CO2/MeOH=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 °C, 保留时间: 1.977 min.
---	--	--

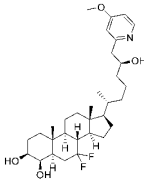
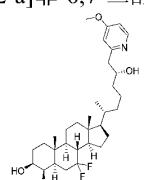
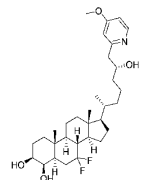
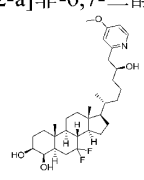
以下实施例可以参考实施例 73 的合成方法, 手性化合物进一步做一下拆分来完成:

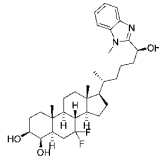
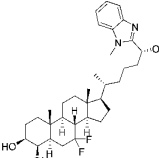
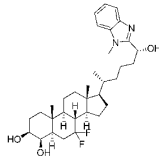
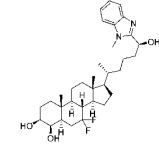
实施例	结构式 化合物名称	表征结果
302	 (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.17 (td, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 6.69 (dt, J = 8.6, 4.5 Hz, 2H), 5.06 – 4.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 4H), 1.71 (dddd, J = 23.3, 11.2, 5.2 Hz, 4H), 1.62 – 1.50 (m, 3H), 1.48 – 1.18 (m, 11H), 1.13 – 0.97 (m, 5H), 0.89 (dd, J = 6.5, 4.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.65 (d, J = 4.5 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.96, -89.59, -110.84, -111.47, -117.20, -117.26.
314	 (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇或 	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.21 – 7.13 (m, 1H), 6.69 (dt, J = 8.6, 4.5 Hz, 2H), 5.01 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 3H), 1.85 – 1.70 (m, 7H), 1.60 (dd, J = 10.8, 3.4 Hz, 3H), 1.46 – 1.37 (m, 5H), 1.30 (dd, J = 16.2, 10.6 Hz, 6H), 1.13 – 1.00 (m, 4H), 0.89 (t, J = 4.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.96, -89.59, -110.85, -111.48, -117.25. SFC 拆分方法: 仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OX_3, 3*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO2/MeOH(0.1%DEA)= 65/35, 流速: 2.0 ml/min, 柱温: 37 degree, 波长: UV 214 nm; SFC 保留时间: 1.473 min

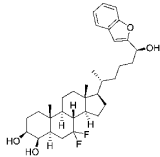
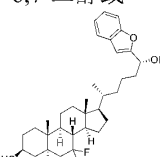
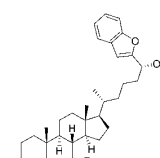
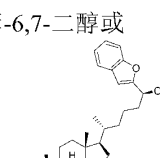
	(1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇	
315	 (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇或  (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.69 – 3.56 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.83 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 4H), 1.76 – 1.69 (m, 4H), 1.62 – 1.53 (m, 4H), 1.43 (dd, J = 12.6, 8.0 Hz, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 6H), 1.14 – 1.07 (m, 3H), 1.02 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.96, -89.59, -110.85, -111.48, -117.20. SFC 拆分方法: 仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OX₃, 3*150mm, 3um, 流动相: A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)= 65/35, 流速: 2.0 ml/min, 柱温: 37 degree, 波长: UV 214 nm; SFC 保留时间: 1.694min
373	 (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-(1-甲基-1,2,3,4-四氮杂环戊烷-5-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (dd, J = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 3.70 – 3.54 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 6H), 1.63 – 1.52 (m, 4H), 1.45 (d, J = 11.9 Hz, 5H), 1.36 – 1.28 (m, 3H), 1.17 – 1.07 (m, 3H), 1.05 – 0.95 (m, 2H), 0.91 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -89.29 (d, J = 237.1 Hz, 1F), -111.17 (d, J = 237.0 Hz, 1F). LC-MS: [M+H]⁺=495.45.

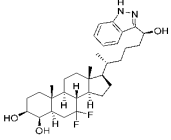
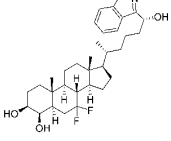
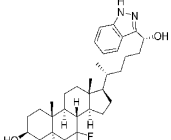
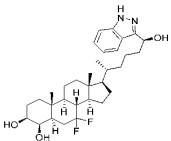
380	 (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基-1,2,3,4-四氢杂环戊烯-5-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇或  (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基-1,2,3,4-四氢杂环戊烯-5-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.10 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.62 (dd, $J = 13.5, 8.5$ Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 26.0, 8.5$ Hz, 3H), 1.86 – 1.68 (m, 6H), 1.65 – 1.57 (m, 3H), 1.45 (dd, $J = 23.4, 11.5$ Hz, 8H), 1.31 (dd, $J = 18.9, 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 15.1$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -89.29 (d, $J = 237.1$ Hz, 1F), -111.16 (d, $J = 237.1$ Hz, 1F). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495.50$. SFC 手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IB 4.6*250mm, 5μm, 流动相: $\text{CO}_2/\text{MeOH}(0.1\%\text{DEA})=60/40$, 流速: 1.5 mL/min, 柱温: 37 $^\circ\text{C}$); 保留时间: 3.655 min
381	 (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基-1,2,3,4-四氢杂环戊烯-5-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇或  (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基-1,2,3,4-四氢杂环戊烯-5-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.10 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 23.3, 13.7$ Hz, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 3H), 1.88 – 1.77 (m, 4H), 1.76 – 1.62 (m, 5H), 1.45 (t, $J = 26.1$ Hz, 6H), 1.32 (d, $J = 23.3$ Hz, 5H), 1.12 (t, $J = 15.0$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -89.29 (d, $J = 237.1$ Hz, 1F), -111.17 (d, $J = 237.2$ Hz, 1F). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495.45$. SFC 手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IB 4.6*250mm, 5μm, 流动相: $\text{CO}_2/\text{MeOH}(0.1\%\text{DEA})=60/40$, 流速: 1.5 mL/min, 柱温: 37 $^\circ\text{C}$); 保留时间: 4.240 min

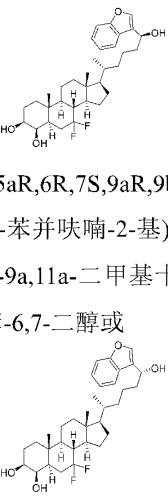
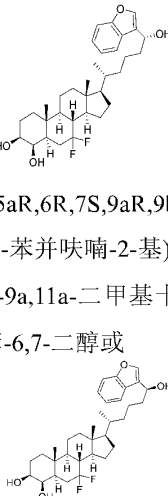
以下实施例可以参考实施例 168 &169 的合成方法来完成:

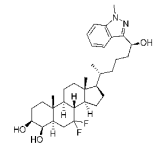
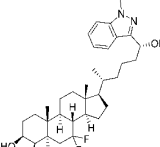
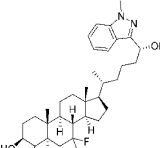
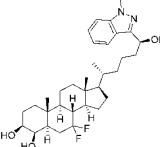
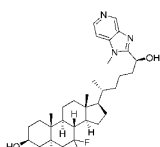
实施例	结构式	化合物名称	表征结果	SFC 拆分方法及结果
304	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-7-(4-甲氧基吡啶-2-基)庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-7-(4-甲氧基吡啶-2-基)庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.66–3.55 (m, 1H), 2.84 (ddd, J = 23.5, 14.8, 5.6 Hz, 2H), 2.19 (ddd, J = 23.2, 13.6, 6.9 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 4H), 1.77 – 1.61 (m, 4H), 1.60 – 1.37 (m, 8H), 1.35 – 1.18 (m, 5H), 1.14 – 0.98 (m, 7H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.61, -89.24, -110.60, -111.23. LC-MS [M-H]⁻ = 548.50	仪器： Waters Acquity UPCC, 色谱柱： Daicel CHIRALCEL IG, 250mm*4.6mm 5μm, 流动相： MeOH/DCM[0.2%NH₃(7M Solution in MeOH)] = 90/10, 流速:1.0 ml/min, 柱温 :30℃, 保留时间： 9.513 min.	
305	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-7-(4-甲氧基吡啶-2-基)庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-7-(4-甲氧基吡	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 10.8, 5.7 Hz, 2H), 2.33–2.09 (m, 2H), 1.98 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 19.5, 13.0 Hz, 4H), 1.77 – 1.51 (m, 5H), 1.51 – 1.20 (m, 12H), 1.18 – 0.99 (m, 7H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz,	仪器： Waters Acquity UPCC, 色谱柱： Daicel CHIRALCEL IG, 250mm*4.6mm 5μm, 流动相： MeOH/DCM[0.2%NH₃(7M Solution in MeOH)] = 90/10, 流速:1.0 ml/min, 柱温 :30℃, 保留	

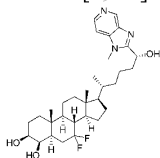
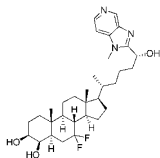
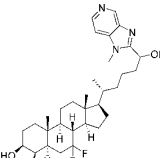
	啶-2-基)庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	CDCl_3) δ -88.60, -89.23, -110.60, -111.22. LC-MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 548.50$	时间: 12.407 min.
306	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基苯并[d]咪唑-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基苯并[d]咪唑-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (dt, $J = 23.9, 7.0$ Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.20 – 2.00 (m, 1H), 1.92 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 3H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 3H), 1.27 (dt, $J = 20.4, 7.9$ Hz, 8H), 1.09 – 0.96 (m, 6H), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 0.62 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -86.65, -87.27, -108.66, -109.28. LC-MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 557.45$.	仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC ₃ , 3.0*150mm, 3 μm ; 流动相: A/B:CO ₂ /EtOH(0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 ml/min; 柱温: 37 degree. 保留时间: 1.818 min.
307	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基苯并[d]咪唑-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 5.00 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dd, $J = 7.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 3H), 1.85 (ddd, $J = 18.7, 10.4, 4.1$ Hz, 5H), 1.70 (ddd, $J = 23.2, 12.6, 7.2$ Hz, 4H), 1.46 (dd, $J = 11.8, 5.6$ Hz, 4H), 1.37 – 1.20 (m, 6H), 1.17 – 0.96 (m, 8H), 0.95 – 0.87 (m, 4H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F	仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC ₃ , 3.0*150mm, 3 μm ; 流动相: A/B:CO ₂ /EtOH(0.1%DEA)=60/40; 流速: 1.5 ml/min; 柱温: 37 degree. 保留时

	4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基苯并[d]咪唑-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ - 88.61, -89.23, -110.58, -111.21 LC-MS [M-H] ⁻ = 557.60.	间: 2.423 min.
316	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(1-苯并呋喃-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(1-苯并呋喃-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.17 (dd, <i>J</i> = 40.3, 19.8 Hz, 2H), 1.99 (dd, <i>J</i> = 22.8, 11.8 Hz, 3H), 1.90 – 1.67 (m, 9H), 1.50 – 1.30 (m, 8H), 1.12 – 1.02 (m, 6H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.63, -89.26, -110.61, -111.24. LC-MS [M-H] ⁻ =543.40	仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IE_3, 3.0*150mm, 3μm; 流动相: A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=50/50; 流速: 1.5 ml/min; 柱温: 37 度) 保留时间: 2.034 min.
317	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(1-苯并呋喃-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(1-苯并呋喃-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.31 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.86 (m, 5H), 1.80 – 1.64 (m, 5H), 1.48 – 1.27 (m, 10H), 1.17 – 1.03 (m, 6H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 4H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ - 88.63, -89.26, -110.62, -111.24. LC-MS[M-H] ⁻ =543.50	仪器: Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IE_3, 3.0*150mm, 3μm; 流动相: A/B: CO ₂ /MeOH(0.1 %DEA)=50/50; 流速: 1.5 ml/min; 柱温: 37 度) 保留时间: 2.632min.

	戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇		
319	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1H-吲唑-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1H-吲唑-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.07 – 2.98 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 31.4, 17.5 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.82 – 1.51 (m, 9H), 1.42 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.27 (dd, J = 21.1, 8.3 Hz, 7H), 1.03 – 0.96 (m, 5H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 0.61 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -86.65, -87.27, -108.65, -109.27. LC-MS[M-H]⁻ = 543.45.	仪器：Waters Acquity UPCC； 色谱柱：Daicel CHIRALPAK IA 4.6*250mm, 5um； 流动相：A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=50/50； 流速：1.5 ml/min； 柱温：37度。保留时间：3.417min.
320	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1H-吲唑-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1H-吲唑-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.31 – 2.09 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.74 (dd, J = 22.0, 9.8 Hz, 8H), 1.41 – 1.24 (m, 10H), 1.05 (s, 6H), 0.89 – 0.84 (m, 4H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -88.62, -89.24, -110.60, -111.23. LC-MS[M-H]⁻ = 543.45.	仪器：Waters Acquity UPCC； 色谱柱：Daicel CHIRALPAK IA 4.6*250mm, 5um； 流动相：A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=50/50； 流速：1.5 ml/min； 柱温：37度。保留时间：4.973 min.

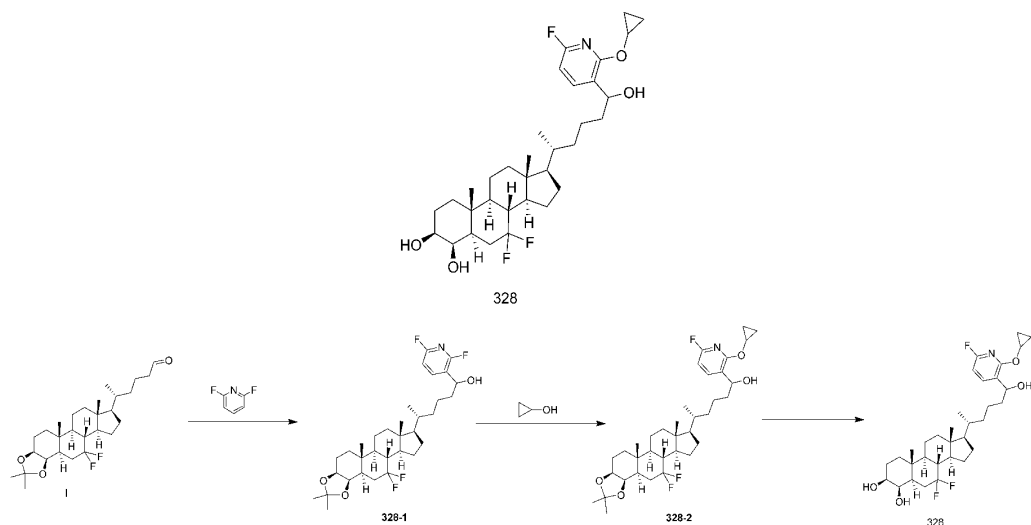
321	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(1-苯并呋喃-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(1-苯并呋喃-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d,J = 7.0Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d,J = 8.0Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 4.97 – 4.86 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.98 (d,J = 24.1Hz, 2H), 1.82 (d,J = 6.6Hz, 4H), 1.71 (dd,J = 16.9, 13.3Hz, 1H), 1.38 (d,J = 12.1Hz, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (s, 4H), 0.89 (d,J = 6.6Hz, 3H), 0.65 (s, 3H) ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS [M-H]⁻ = 543.45.	仪器： Waters Acquity UPCC，色谱柱 Daicel CHIRALPAK OJ_3, 3*150mm, 3um，流动相： A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA)=60/40，流速： 1.5 ml/min, 柱温： 37 degree，保留时间： 2.829 min,
322	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6R)-6-(1-苯并呋喃-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,6S)-6-(1-苯并呋喃-2-基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d,J = 7.0Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d,J = 8.1Hz, 1H), 7.30 (dd,J = 8.1, 1.3Hz, 1H), 7.25 (d,J = 0.9Hz, 1H), 4.95 (d,J = 1.7Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt,J = 11.3, 4.0Hz, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.07 (dd,J = 11.2, 9.0Hz, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.71 (dd,J = 17.1, 13.6Hz, 6H), 1.40 (s, 5H), 1.26 (s, 6H), 1.06 (s, 4H), 0.90 (d,J = 6.5Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.26, -110.63, -111.26. LC-MS [M-H]⁻ = 543.45.	仪器： Waters Acquity UPCC，色谱柱 Daicel CHIRALPAK OJ_3, 3*150mm, 3um，流动相： A/B:CO₂/MeOH (0.1%DEA)=60/40，流速： 1.5 ml/min, 柱温： 37 degree，保留时间： 3.112 min,

323	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.59 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 20.8, 12.1, 4.0 Hz, 2H), 2.09 – 1.93 (m, 4H), 1.86 – 1.68 (m, 6H), 1.33 (ddd, J = 26.3, 18.3, 9.5 Hz, 9H), 1.12 – 1.02 (m, 6H), 0.94 – 0.85 (m, 4H), 0.64 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.61, -89.23, -110.59, -111.22. LC-MS [M-H] ⁻ = 557.50	仪器：Waters Acquity UPCC; 色谱柱：Daicel CHIRALPAK IC ₃ , 3.0*150mm, 3μm; 流动相：A/B: CO ₂ /MeOH (0.1%DEA)=50/50; 流速：1.5 ml/min; 柱温：37 度。保留时间：1.762 min,
324	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑-3-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.59 (dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 2H), 2.08 – 1.90 (m, 5H), 1.84 – 1.75 (m, 3H), 1.72 – 1.55 (m, 3H), 1.47 – 1.26 (m, 9H), 1.14 – 1.03 (m, 6H), 0.89 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -88.61, -89.24, -110.60, -111.23. LC-MS(M-H) ⁻ = 557.45	仪器：Waters Acquity UPCC; 色谱柱：Daicel CHIRALPAK IC ₃ , 3.0*150mm, 3μm; 流动相：A/B: CO ₂ /MeOH (0.1%DEA)=50/50; 流速：1.5 ml/min; 柱温：37 度。保留时间：2.046 min
318		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H),	仪器：Waters Acquity UPCC; 色谱柱：Daicel

	(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑并[5,4-c]吡啶-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑并[5,4-c]吡啶-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	4.86 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.18 – 1.96 (m, 2H), 1.95 – 1.76 (m, 4H), 1.66 (d, $J = 13.7$ Hz, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 8H), 1.13 – 1.02 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 0.62 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ - 86.65, -87.27, -108.66, -109.28. LC-MS $[\text{M-H}]^- = 558.80$	CHIRALPAK OZ_3, 3*150mm, 3μm ; 流动相 :A/B: CO2/MeOH(0.1 %DEA)=45/55 ; 流速 : 1.5 ml/min ; 柱温: 37 度。保留时间: 2.281 min,
326	 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑并[5,4-c]吡啶-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇或  (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-羟基-6-(1-甲基咪唑并[5,4-c]吡啶-2-基)己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 13.9, 6.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 3H), 1.40 (dd, $J = 25.5, 21.1$ Hz, 7H), 1.24 (s, 6H), 0.98 (s, 7H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 5H), 0.63 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ - 86.64, -87.26, -108.65, -109.27 LC-MS $[\text{M-H}]^- = 558.35$	仪器 : Waters Acquity UPCC; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OZ_3, 3*150mm, 3μm ; 流动相 :A/B: CO2/MeOH(0.1 %DEA)=45/55 ; 流速 : 1.5 ml/min ; 柱温: 37 度。保留时间: 2.410 min,

实施例 328

化合物 328: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-[2-(环丙基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备

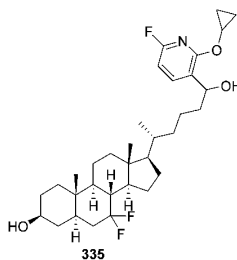


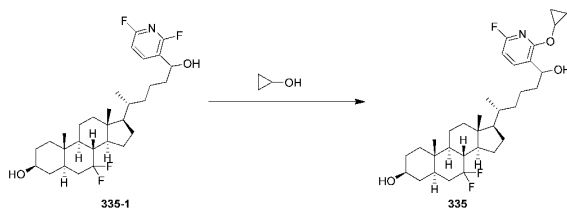
参考实施例 206, 将 206-1 换做 328-1 可得到白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-[2-(环丙基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 328 (13.82 mg, 收率: 32.18%)。

化合物 328: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (td, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.79 – 4.72 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 20.8, 12.9$ Hz, 5H), 1.71 (dd, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 4H), 1.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 3H), 1.49 – 1.39 (m, 4H), 1.37 – 1.30 (m, 4H), 1.12 (dd, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (dd, $J = 16.3, 5.3$ Hz, 2H), 0.89 (dd, $J = 6.4, 3.8$ Hz, 3H), 0.86 – 0.77 (m, 2H), 0.76 – 0.70 (m, 2H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -72.52 (d, $J = 20.5$ Hz, 1F), -88.95 (d, $J = 235.9$ Hz, 1F), -110.94 (d, $J = 235.6$ Hz, 1F). LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 578.50$.

实施例 335

化合物 335: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-[2-(环丙基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



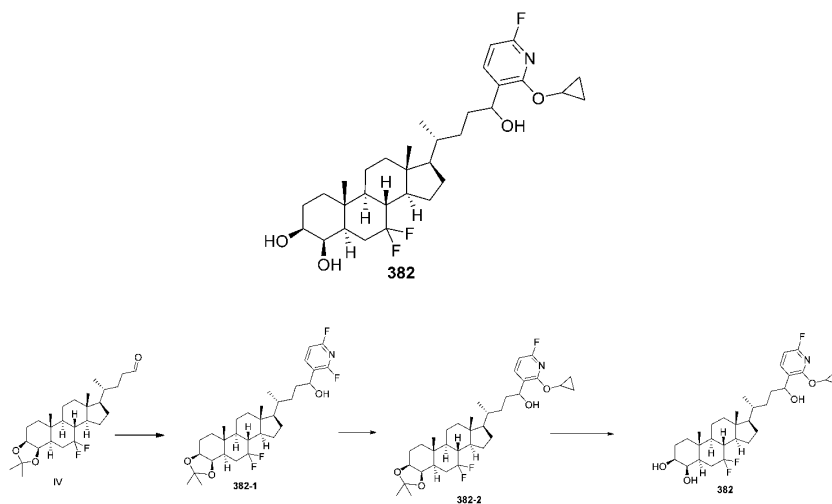


参考实施例 328, 将 328-1 换做 335-1 可得到白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-[2-(环丙基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 335 (31 mg, 产率: 40.36 %).

化合物 335: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.71 (td, J =8.0, 2.1, 1H), 6.51 (dd, J =8.0, 2.7, 1H), 4.78 – 4.73 (m, 1H), 4.34 – 4.29 (m, 1H), 3.63 (td, J =11.0, 5.5, 1H), 1.98 (dt, J =6.0, 3.2, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 8H), 1.60 – 1.52 (m, 3H), 1.48 – 1.27 (m, 10H), 1.17 – 0.96 (m, 6H), 0.90 (dd, J =6.4, 3.9, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.84 – 0.70 (m, 4H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -72.52 (d, J =20.5, 1F), -89.28 (d, J =237.0, 1F), -111.16 (dd, J =236.9, 2.4, 1F).

实施例 382

化合物 382: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-5-[2-(环丙基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-5-羟基戊-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



参考实施例 328, 将化合物 I 换做化合物 IV 可得到白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-5-[2-(环丙基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-5-羟基戊-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 382 (31 mg, 产率: 40.36 %).

化合物 382: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.32 (tt, J = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 1H),

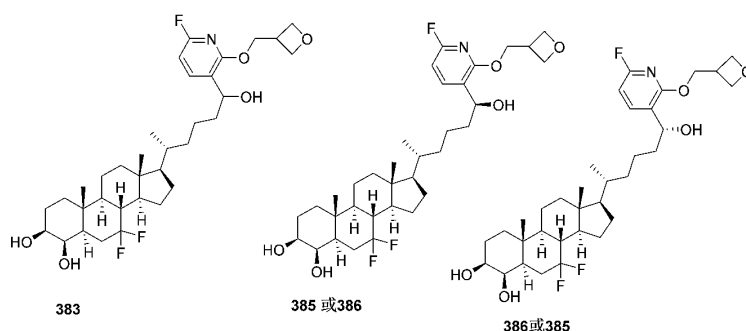
1.95 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 20.7$ Hz, 5H), 1.70 (d, $J = 11.1$ Hz, 5H), 1.58 – 1.44 (m, 4H), 1.35 (dd, $J = 24.4, 11.9$ Hz, 5H), 1.12 – 1.07 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (dd, $J = 12.1, 7.8$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 0.76 – 0.70 (m, 2H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -72.46 (s, 1F), -88.97 (d, $J = 235.9$ Hz, 1F), -110.96 (d, $J = 235.8$ Hz, 1F). LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 564.50$.

实施例 383

化合物 383: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-{6-氟-2-[(氧杂环丁-3-基甲基)氧基]吡啶-3-基}-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

化合物 385 或化合物 386: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-{6-氟-2-[(氧杂环丁-3-基甲基)氧基]吡啶-3-基}-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

化合物 386 或化合物 385: (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-{6-氟-2-[(氧杂环丁-3-基甲基)氧基]吡啶-3-基}-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备



参考实施例 382, 将环丙醇换做化合物氧杂环丁-3-基甲醇可得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-{6-氟-2-[(氧杂环丁-3-基甲基)氧基]吡啶-3-基}-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 383 (31 mg, 产率: 40.36 %).

化合物 383: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 7.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.91 – 4.86 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.56 (dd, $J = 8.2, 4.3$ Hz, 4H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 1.56 (s, 7H), 1.37 – 1.36 (m, 1H), 1.25 (s, 7H), 1.06 (s, 4H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.21, -73.26, -88.64, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 608.70$.

化合物 383 (70 mg, 0.115 mmol) 经通过手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IG-3, 3.0*150mm, 3 μm , 流动相: A/B: CO_2/MeOH (0.1% DEA) = 50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 degree) 拆分得到白色固体 385 (28 mg, 0.046 mmol, 40.00%, 保留时间: 2.910min) 和白色固体 386 (24 mg, 0.039 mmol, 34.02%, 保留时间: 3.926 min)。

化合物 **385**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.90 – 4.86 (m, 2H), 4.84 – 4.81 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 34.3$ Hz, 2H), 1.97 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.84 – 1.78 (m, 4H), 1.73 (d, $J = 13.3$ Hz, 5H), 1.40 – 1.33 (m, 8H), 1.27 (d, $J = 11.8$ Hz, 4H), 1.06 (s, 4H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.27, -88.64, -89.27, -110.63, -111.26. LC-MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 608.0$.

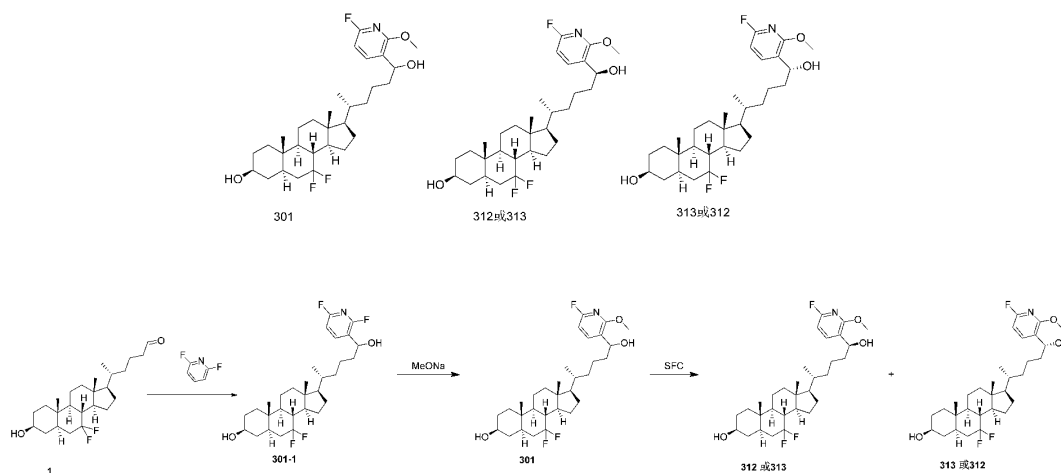
化合物 **386**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.91 – 4.86 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.56 (dd, $J = 8.6, 4.3$ Hz, 4H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.97 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 1.71 (dd, $J = 19.4, 10.0$ Hz, 6H), 1.39 (d, $J = 12.6$ Hz, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.06 (s, 4H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.22, -88.65, -89.27, -111.26. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 608.60$.

实施例 301, 312 & 313

化合物 **301**: (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇

化合物 **312** 或 **313** (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇

化合物 **313** 或 **312** (1R,3aS,3bR,5aR,7S,9aS,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基己-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 的制备



参考实施例 **206**, 将 **206-1** 换做 **301-1** 可得到白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-[2-(环丙基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **301** (13.82 mg, 收率: 32.18%)。

化合物 **301**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 – 7.65 (m, 1H), 6.48 (dd, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 1.98 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.72 (dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 5H), 1.66 – 1.52 (m, 4H), 1.47 – 1.39 (m, 4H), 1.32 (ddd, $J = 23.5, 14.5, 4.9$ Hz, 6H), 1.15 – 0.98

(m, 5H), 0.90 (dd, J = 6.5, 3.3 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.66 (d, J = 0.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.27, -73.35, -88.96, -89.59, -110.85, -111.48.

把(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-[2-(环丙基氧基)-6-氟吡啶-3-基]-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **301** 经 SFC 分离(仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK AD-3,3.0*150mm, 3 μm , 流动相:A/B: CO_2 /MeOH (0.1%DEA)=50/50, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37)可得 **312**(保留时间: 1.661min) 和 **313** (保留时间:1.950min)。

化合物 **312**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 1.98 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.73 (dd, J = 15.0, 5.9 Hz, 4H), 1.61 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 1.48 – 1.25 (m, 13H), 1.10 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.35, -88.96, -89.59, -110.85, -111.48.

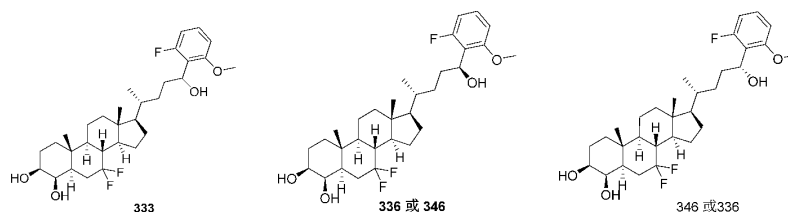
化合物 **313**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 1.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.76 – 1.67 (m, 5H), 1.54 (s, 2H), 1.49 – 1.39 (m, 5H), 1.31 (dd, J = 26.0, 14.7 Hz, 6H), 1.05 (dd, J = 28.2, 11.7 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 10.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.27, -88.97, -89.60, -110.85, -111.48.

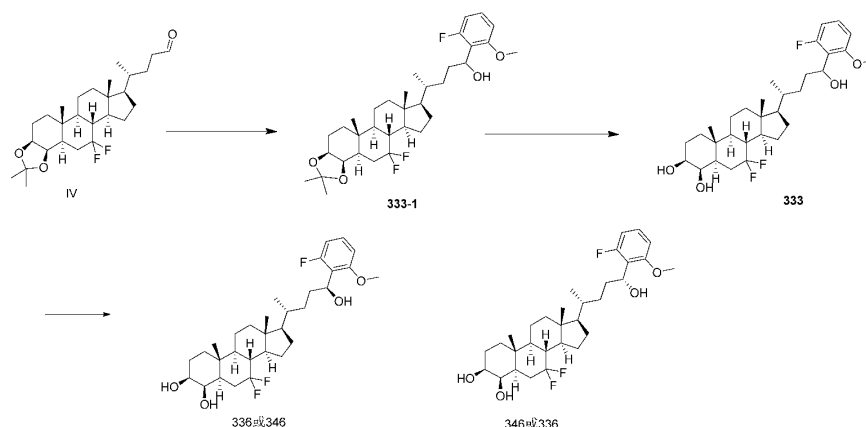
实施例 333, 336 & 346

化合物 **333** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇,

化合物 **336** 或化合物 **346** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,5S)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 **346** 或化合物 **336** (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,5R)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备





参考实施例 49, 将(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊醛 I 变为(4R)-4-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]戊醛 IV 可得(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 333 (120 mg, 0.200 mmol, 77.36%)为白色固体。

化合物 333: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 2H), 4.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 2.19 (ddd, $J = 23.1, 13.9, 7.1$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.80 (dd, $J = 15.2, 6.3$ Hz, 4H), 1.75 (s, 1H), 1.70 (dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz, 4H), 1.46 – 1.23 (m, 10H), 1.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 4H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 0.64 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.65, -89.27, -110.63, -110.65, -111.26, -111.27, -117.00, -117.27. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 537.45$,

将(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 333 (180 mg, 0.334 mmol)经通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IH₃, 3.0*150mm, 3 μm , 流动相:A/B: CO_2/MeOH (0.1%DEA)=60/40, 流速: 1.5 ml/min, 柱温: 37 degree) 拆分得到 336 (77.05 mg, 0.143 mmol, 42.81%, 保留时间: 1.850 min)和 346 (53.79 mg, 0.100 mmol, 29.88%, 保留时间: 2.408 min)

化合物 336: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 2H), 4.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.59 (dt, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 35.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 8H), 1.61 (d, $J = 10.6$ Hz, 4H), 1.41 – 1.25 (m, 6H), 1.05 (s, 4H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 0.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.66, -89.28, -110.65, -111.28, -117.00. LC-MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 537.40$.

化合物 346: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 2H), 4.96 (dd, $J = 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 34.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 4H), 1.63 (dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 8H), 1.42 – 1.23 (m, 9H), 1.05 (s, 3H), 0.90 (d,

$J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H), $0.64 \text{ (s, } 3\text{H})$. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -88.64, -89.27, -110.63, -111.26, -117.27. LC-MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 537.45$.

实施例 341, 337, 338, 339 & 340

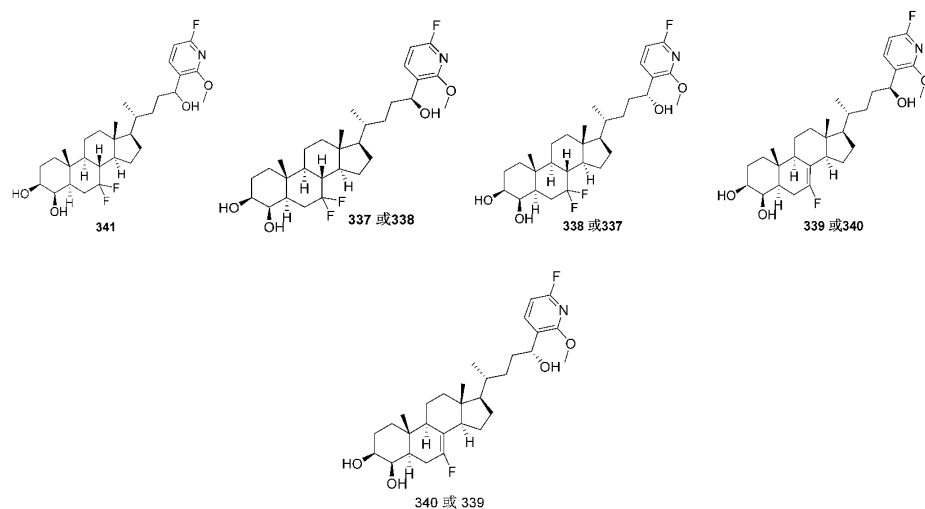
化合物 341 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-5-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇,

化合物 337 或化合物 338 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,5S)-5-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 338 或化合物 337 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,5R)-5-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 339 或化合物 340 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,5S)-5-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇和

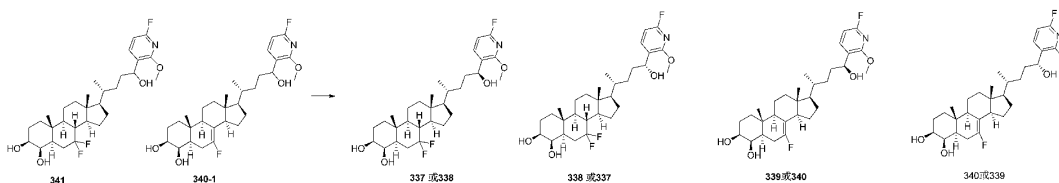
化合物 340 或化合物 339 (1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R,5R)-5-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



参考实施例 81, 83 & 301, 将 I 和 II 的混合物换 VI 和 V 可得白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR, 9bS,11aR)- 4,4- 二氟-1-[(2R)-5-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 341(120 mg, 89.25%)。

化合物 341: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.0, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.18 (dd, $J = 33.0, 12.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.96 (d, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.80 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.58 (s, 7H), 1.38 (d, $J = 14.4 \text{ Hz}$, 5H), 1.06 (s, 6H),

0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 2.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.19, -73.40, -88.65, -89.27, -89.28, -110.64, -110.65, -111.26, -111.27. LCMS : $[\text{M}-\text{H}]^- = 538.50$,



将(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-5-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **341** 和(1R,3aR,5aR,6R,7S,9aR,9bR,11aR)-4-氟-1-[(2R)-5-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-羟基戊-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **340-1** 混合物(150 mg, 0.278 mmol)经通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IG-3, 3.0*150mm, 3 μm , 流动相:A/B: CO_2/MeOH (0.1%DEA)=70/30, 流速: 2.0 ml/min, 柱温: 37 degree, 保留时间: P1 保留时间: 1.335min, P2 保留时间: 1.678min, P3 保留时间: 2.117 min, P4 保留时间: 2.672 min) 拆分得到白色固体 **337** (51.76 mg, 0.096 mmol, 34.51%, 保留时间: 1.335min), **338** (58.12 mg, 0.102 mmol, 36.67%, 保留时间: 1.678min), **339** (5.32 mg, 0.010 mmol, 3.65%, 保留时间: 2.117 min) 和 **340** (7.67 mg, 0.013 mmol, 4.84%, 保留时间: 2.672 min)。

化合物 **337**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dd, J = 7.3, 4.0 Hz, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 1H), 1.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 4H), 1.60 (s, 8H), 1.35 (ddd, J = 37.9, 22.1, 10.5 Hz, 8H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.96 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.19, -88.66, -89.28, -110.65, -111.27. LC-MS : $[\text{M}-\text{H}]^- = 538.50$,

化合物 **338**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 35.1, 4.5 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.80 (m, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.29 – 1.19 (m, 3H), 1.06 (s, 4H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.40, -88.65, -89.27, -110.64, -111.26. LC-MS : $[\text{M}-\text{H}]^- = 538.50$,

化合物 **339**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 6H), 1.60 (s, 8H), 1.46 (s, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.19, -109.71. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 518.45$,

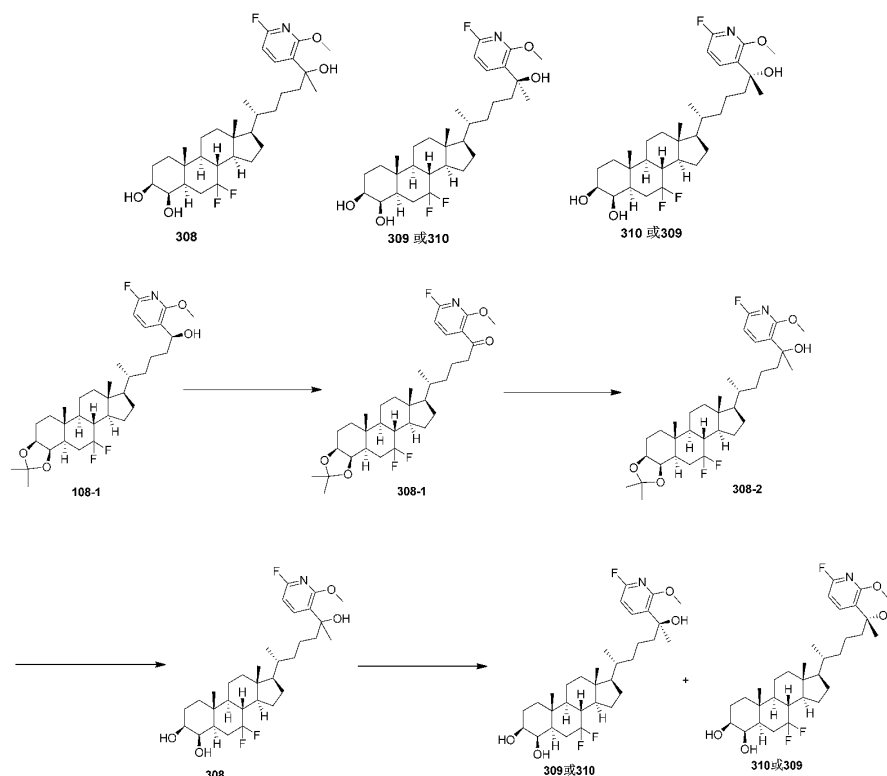
化合物 **340**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 7H), 1.59 (s, 8H), 1.26 (s, 5H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.39, -109.71. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 518.45$,

实施例 308, 309, & 310

化合物 308 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇,

化合物 309 或化合物 310 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6S)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 和

化合物 310 或化合物 309 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R,6R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇的制备



第一步：将化合物 (1S,5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]-菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-醇 **108-1** (150 mg, 0.253 mmol)溶于二氯甲烷 (6 mL), 冰浴冷却, 加入戴斯-马丁试剂 (214.30 mg, 0.505 mmol), 然后室温下搅拌 2 小时。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应完全。反应液中加入 20%硫代硫酸钠溶液和碳酸氢钠溶液, 搅拌 10min, 用乙酸乙酯萃取 (10 mLx2)。有机相合并后用饱和食盐水洗 (20 mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到粗品, 经层析柱分离(4 g, 0~15% 乙酸乙酯/石油醚, 20 mL/min)得到白色固体(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)己-1-酮 **308-1** (120 mg, 56.19%)。

化合物 **308-1**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.2, 3.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (dd, $J = 5.0, 2.9$ Hz, 2H), 2.95 – 2.89 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 6H), 1.71 (ddd, $J = 13.0, 10.1, 5.0$ Hz, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.46 – 1.39 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.13 (dt, $J = 16.4, 5.9$ Hz, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

第二步: 室温下, 将化合物 **308-1** (130 mg, 0.220 mmol) 溶于 THF (5 mL), 氮气保护下, 冰浴冷却到 0°C, 慢慢滴加甲基溴化镁 (0.220 mL), 5 min 加完。室温下搅拌 1 小时。氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL x 2), 有机相合并后饱和食盐水洗 (30 mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到粗品。经层析柱分离 (4 g, 0 ~ 10% 乙酸乙酯/石油醚, 20 mL/min) 得到白色固体 (6R)-6-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11,11-二氟-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-2-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)庚-2-醇 **308-2** (82 mg, 55.27%)。

化合物 **308-2**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.6, 6.7$ Hz, 5H), 2.17 – 2.02 (m, 1H), 1.95 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 5H), 1.65 (ddd, $J = 33.0, 13.5, 3.9$ Hz, 5H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (dd, $J = 13.9, 6.6$ Hz, 3H), 1.16 – 1.08 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.03 – 0.90 (m, 5H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.65 (s, 3H).

第三步: 将化合物 **308-2** (80 mg, 0.132 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入稀盐酸 (1 mL, 3 mol/L), 反应体系在室温搅拌 1 小时和 40 °C 的水浴中搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 检测反应进度, 原料消耗完毕, 停止反应。将碳酸氢钠溶液 (20 mL) 加入到反应体系中, 水层用乙酸乙酯 (2x20 mL) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。经层析柱分离 (4 g, 0 ~ 30% 乙酸乙酯/石油醚, 20 mL/min) 得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-(6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-6-羟基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 **308** (56 mg, 0.089 mmol, 67.45%)。

化合物 **308**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.18 (dd, $J = 32.8, 11.8$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 5H), 1.70 (dd, $J = 23.3, 12.0$ Hz, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (dd, $J = 25.8, 14.1$ Hz, 7H), 1.09 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.02 – 0.88 (m, 4H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -74.29 (d, $J = 33.0$ Hz, 1F), -88.95 (d, $J = 235.9$ Hz, 1F), -110.95 (d, $J = 236.2$ Hz, 1F). LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 566.30$.

第四步: 化合物 **308** (68 mg, 0.120 mmol) 通过 SFC 手性拆分 (仪器: Waters Acquity UPCC, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK OD₃, 3*150mm, 3 μm , 流动相: CO_2/IPA (0.1%DEA)=75/25, 流速: 2 mL/min, 波长: UV 214 nm) 得到白色固体 **309** (15.47 mg, 纯度 100%, e.e. 100%, 收率 22.75%, 保留时间: 2.045 min) 和白色固体 **310** (16.47 mg, 纯度 100%, e.e. 100%, 收率 24.22%, 保留时间: 2.590 min)。

化合物 **309**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 1H), 1.95 (dd, $J = 18.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.89

– 1.76 (m, 5H), 1.75 – 1.64 (m, 5H), 1.54 (s, 3H), 1.50 – 1.35 (m, 4H), 1.32 – 1.18 (m, 5H), 1.10 (dd, $J = 13.1$, 4.4 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.02 – 0.94 (m, 3H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -74.34 (s, 1F), -88.95 (d, $J = 236.1\text{Hz}$, 1F), -110.95 (d, $J = 236.1\text{Hz}$, 1F) LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 566.40$

化合物 **310**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.1$, 3.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 2.27 – 2.09 (m, 1H), 1.95 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J = 25.4$, 11.9 Hz, 6H), 1.75 – 1.60 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.46 – 1.28 (m, 7H), 1.25 – 1.16 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 – 0.89 (m, 4H), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -74.25 (s, 1F), -88.95 (d, $J = 235.8\text{Hz}$, 1F), -110.94 (d, $J = 235.9\text{Hz}$, 1F).LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 566.50$

效果实施例 1 本发明化合物对 SREBP 通路抑制效果

1.1: SREBP 荧光素酶报告基因系统

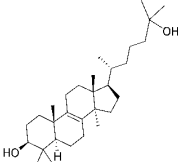
将 Huh-7/SRE-luc 细胞孵育于固醇缺乏的培养基中(5%去脂蛋白血清, 2 μM 洛伐他汀, 10 μM 甲羟戊酸)同时添加相应浓度的化合物处理 16 小时。其中, Huh-7/SRE-luc 细胞为人肝癌细胞系 Huh-7 中稳定表达 LDLR promotor-luciferase 和绿荧光蛋白 (GFP)的细胞。该细胞由 Huh-7 转染 pLDLR-promotor-luciferase、pEGFP-N1 质粒, 并经过 G418 抗生素选择压力筛选后获得。其中 Huh-7 细胞购自 ATCC, pLDLR-promotor-luciferase 质粒经分子克隆方法获得, pEGFP-N1 质粒购自 Addgene。

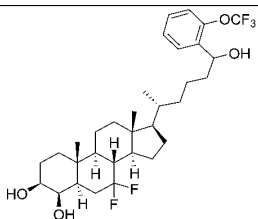
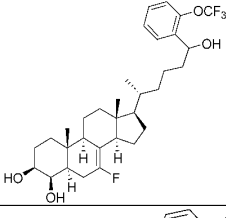
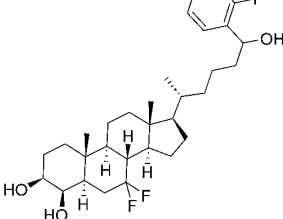
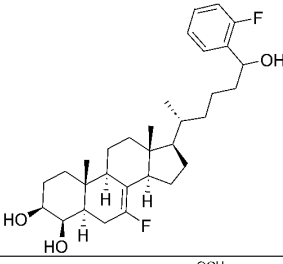
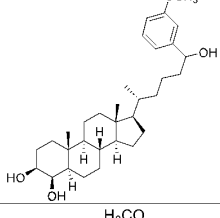
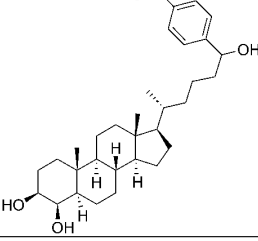
化合物处理结束后, 细胞用裂解液 (E397A, Promega)裂解, 添加荧光素酶底物(E1500, Promega)后, SRE 驱动的荧光素酶的活性通过 BioTek Synergy HTX 酶标仪(包括但不限于此一类的仪器)测量。绿色荧光蛋白(EGFP)的荧光强度也是通过上述的 BioTek 酶标仪(包括但不限于此一类的仪器)测量, 并作为内参。SRE 驱动的荧光素活性除以绿色荧光蛋白的荧光强度后得到的比值作为 SREBP 通路活性的指标。每一个受试化合物的测试数据经 prism 软件分析(以 DMSO 处理组为参照计算出化合物抑制率, 使用 Prism $\log(\text{inhibitor})\text{VS.response--Variable slope(four-parameter)}$ 模型进行拟合, 计算公式: $Y=\text{Bottom} + (\text{Top}-\text{Bottom})/(1+10^{((\text{LogIC}_{50}-X)*\text{HillSlope}))})$), 得到该化合物的 IC_{50} 参数。

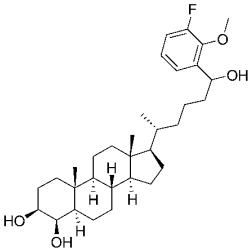
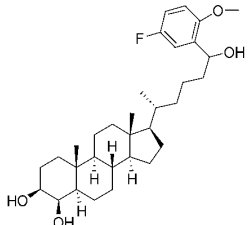
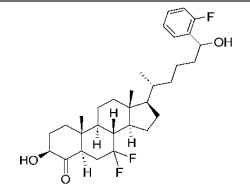
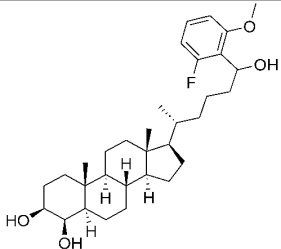
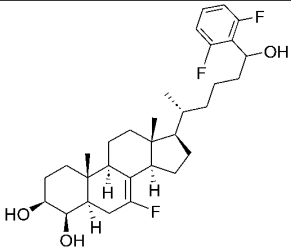
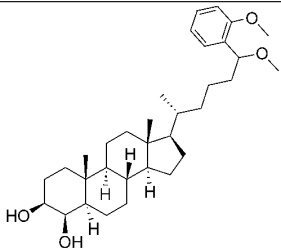
1.2 本发明化合物对 SREBP 通路抑制效果

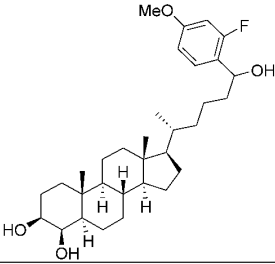
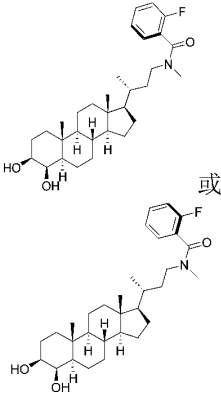
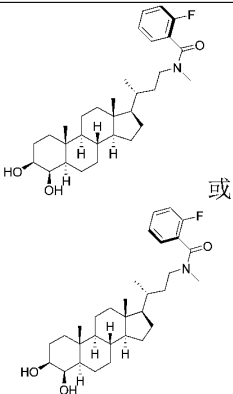
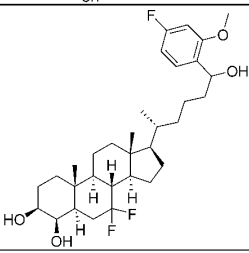
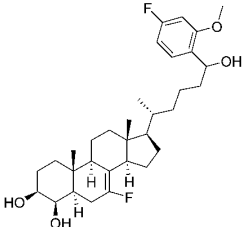
通过 1.1 的方法测试本发明化合物对 SREBP 通路的抑制效果, 每个化合物浓度梯度设计为 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0、10 μM , 对照为溶媒 DMSO。部分化合物的 IC_{50} 值如表 1 中所示。

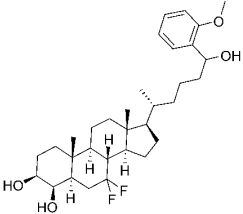
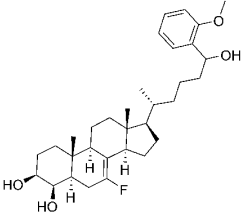
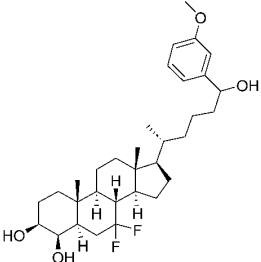
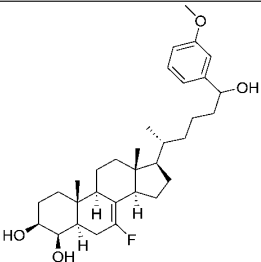
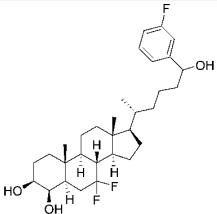
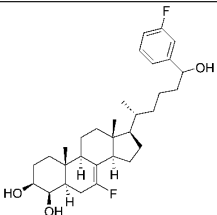
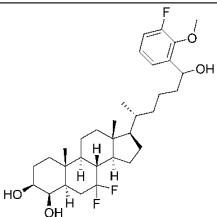
表 1

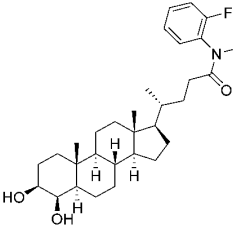
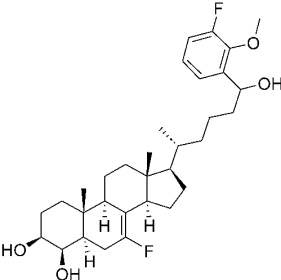
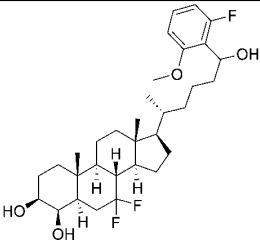
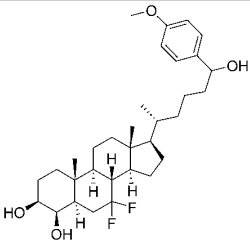
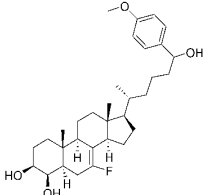
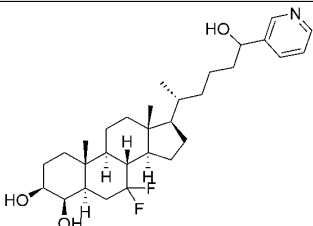
实施例 ID	结构式	SRE-luciferase assay ($\text{IC}_{50} \mu\text{M}$)
对比化合物 1		0.293

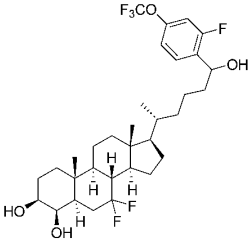
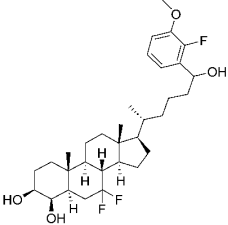
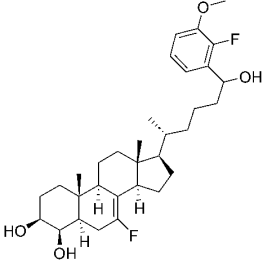
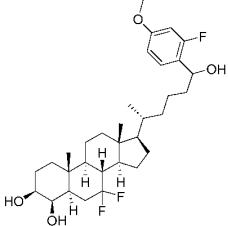
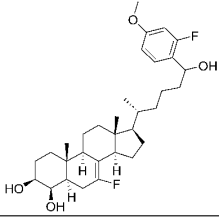
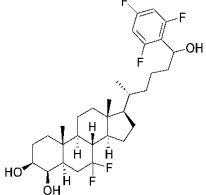
1		0.330
2		0.450
3		0.03
4		0.09
5		0.13
6		0.13

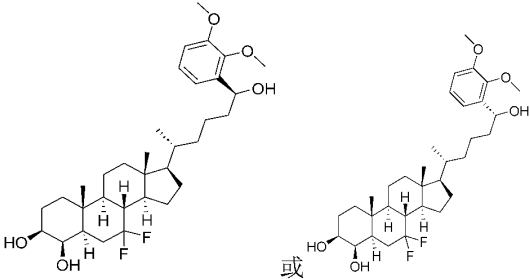
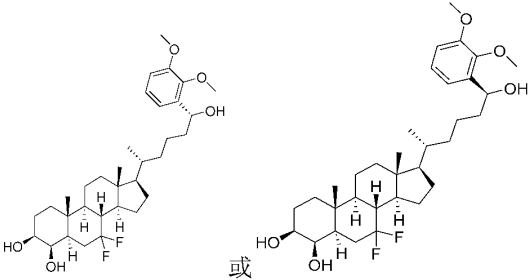
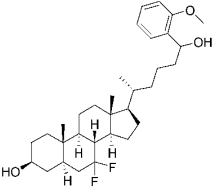
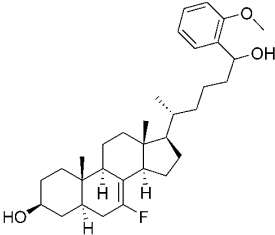
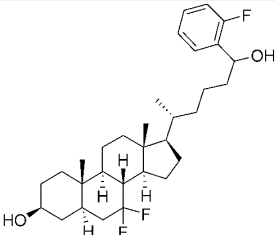
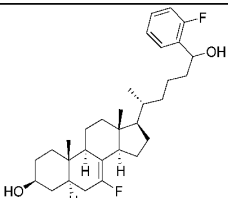
7		0.07
8		0.33
11		0.19
20		0.23
21		0.23
22		2.01

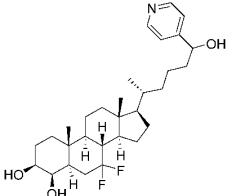
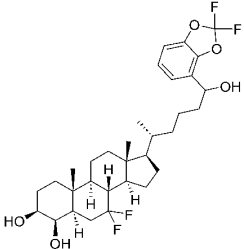
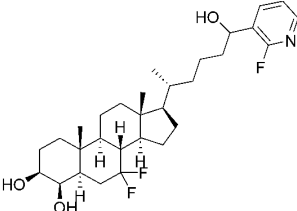
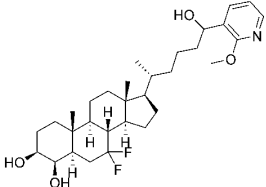
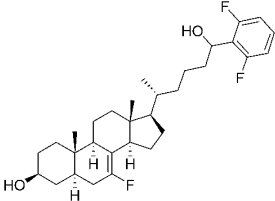
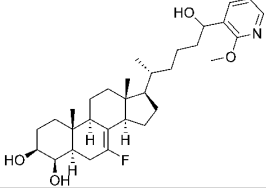
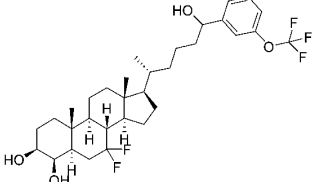
28		0.26
15A		0.37
15B		0.32
35		0.051
36		0.2

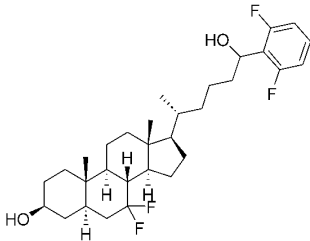
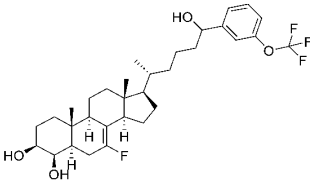
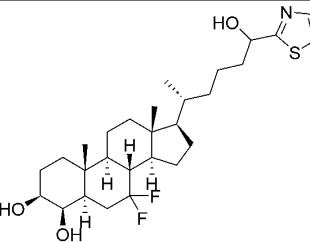
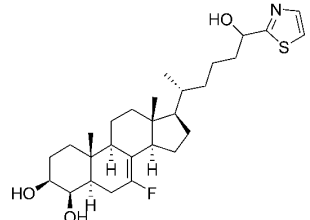
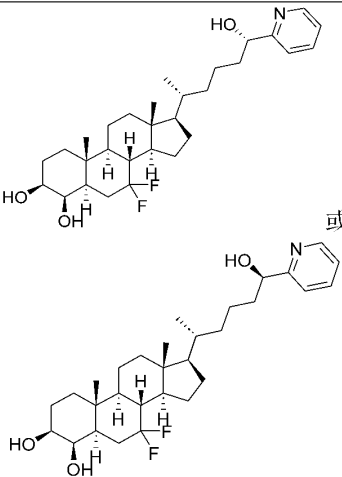
37		0.03
38		0.11
39		0.19
40		0.25
44		0.1522
45		0.1983
46		0.07

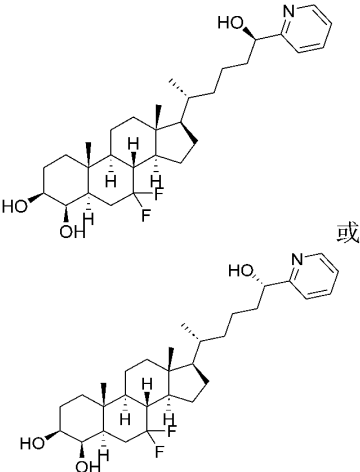
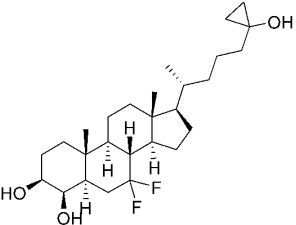
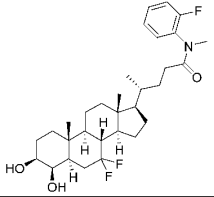
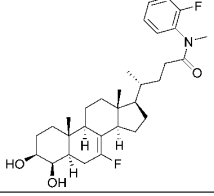
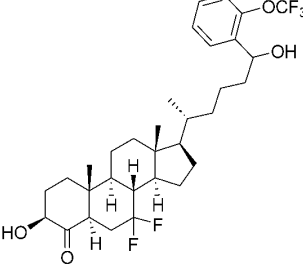
47		0.05
48		0.2025
49		0.06
50		0.1875
51		0.2122
54		0.35

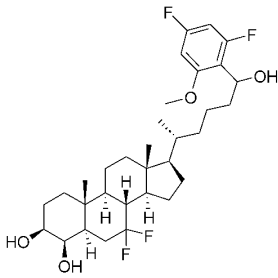
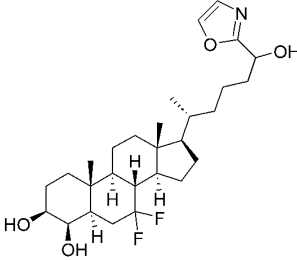
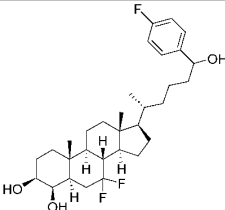
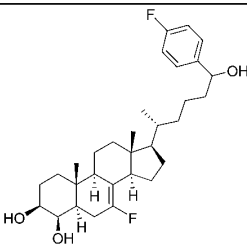
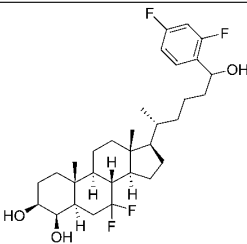
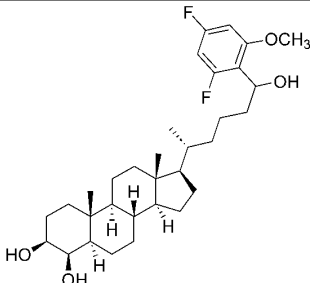
62		0.728
63		0.121
64		0.318
67		0.203
68		0.434
69		0.086

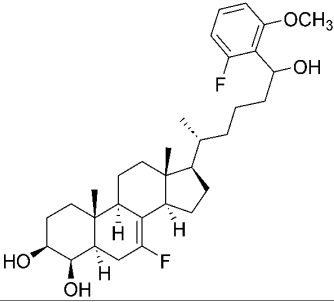
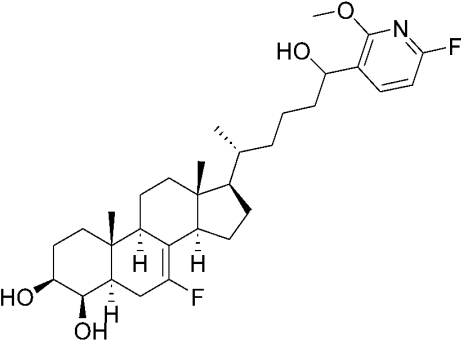
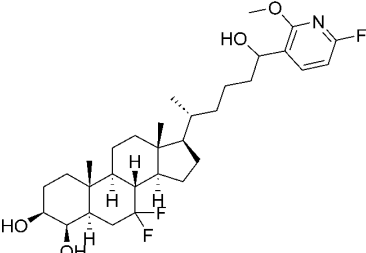
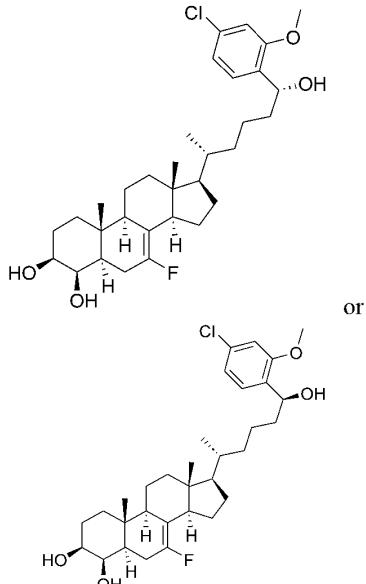
70	 或	0.211
71	 或	0.083
72		0.14
73		0.55
74		0.68
75		0.37

76		0.90
77		0.17
80		0.5137
81		0.1097
82		0.3566
83		0.092
84		0.2042

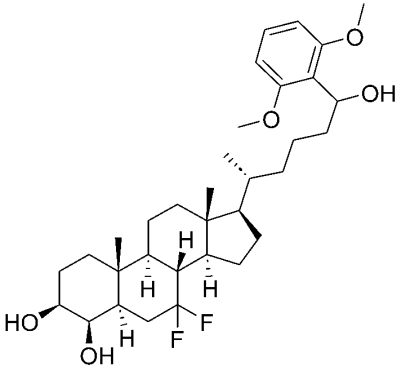
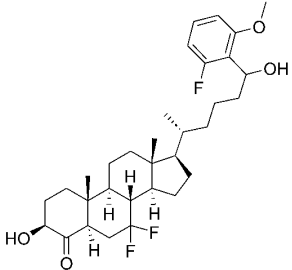
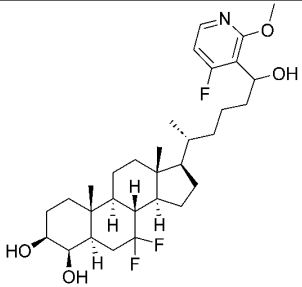
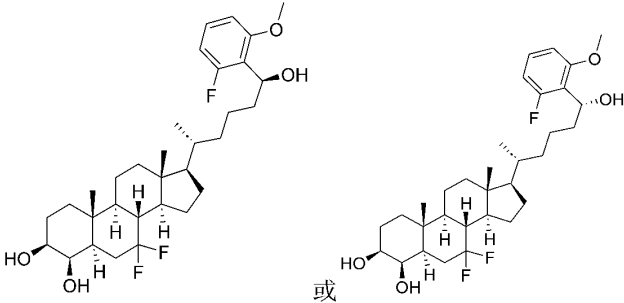
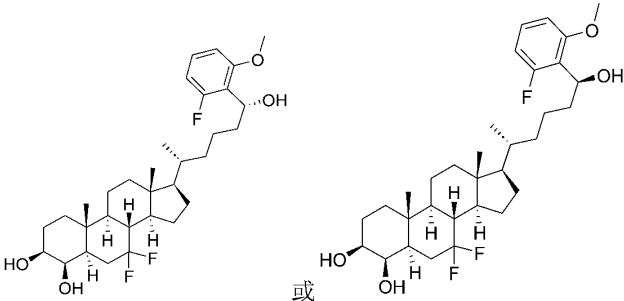
87		0.055
88		0.6223
89		0.1827
90		0.3793
91		0.3782

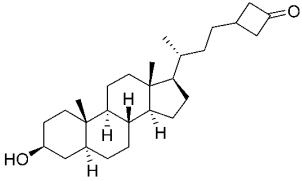
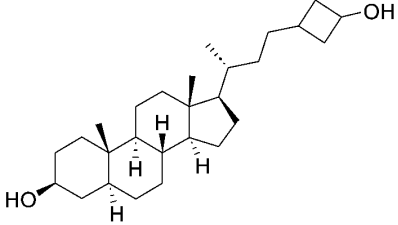
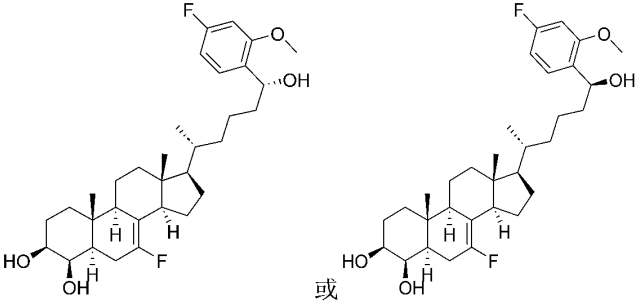
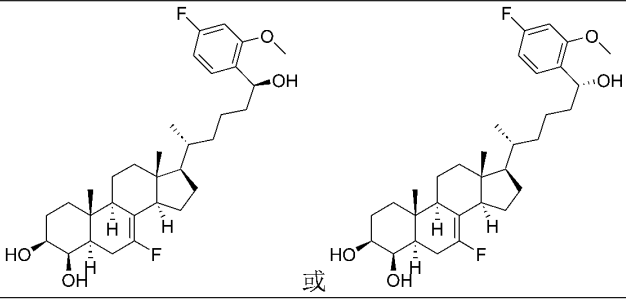
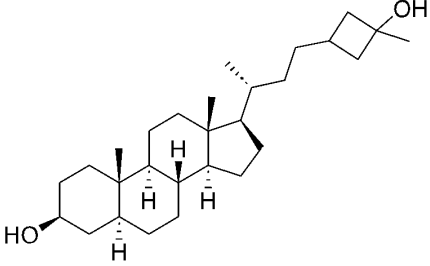
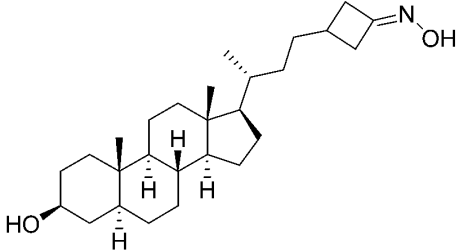
92	 或	0.3706
93		0.6126
95		0.08
96		0.3404
97		0.07414

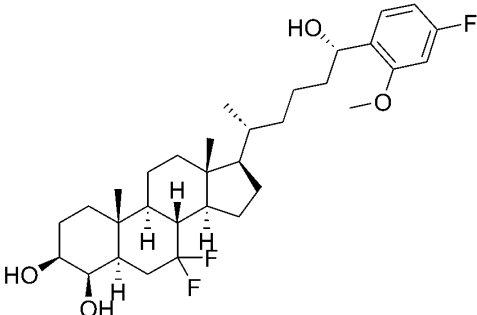
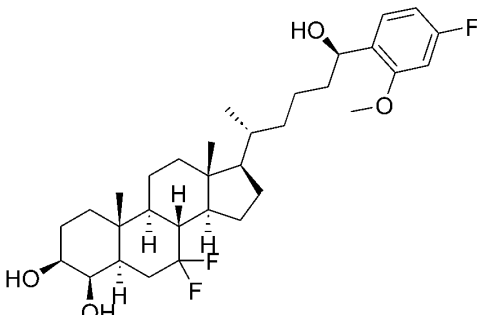
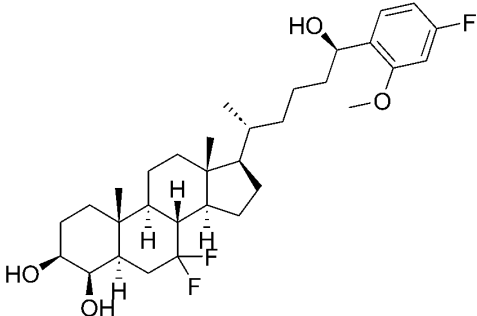
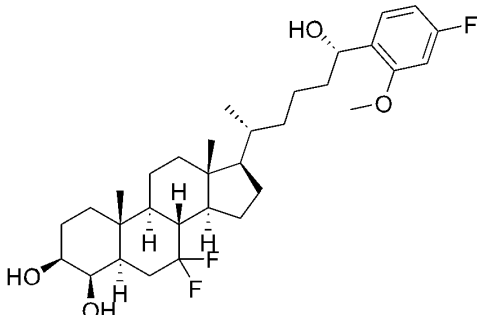
98		0.095
99		0.2426
100		0.1791
101		0.2976
102		0.1403
104		0.25

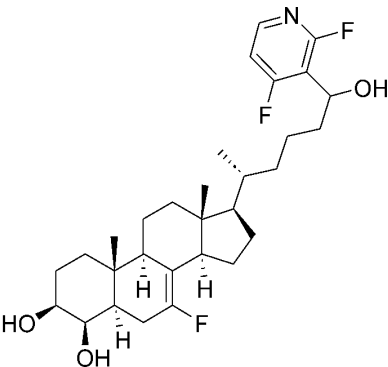
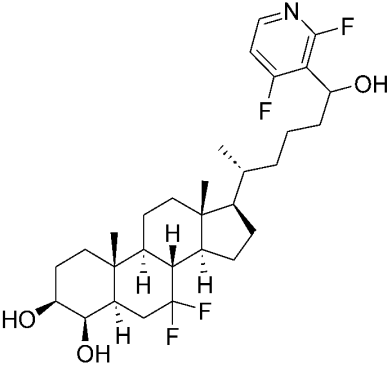
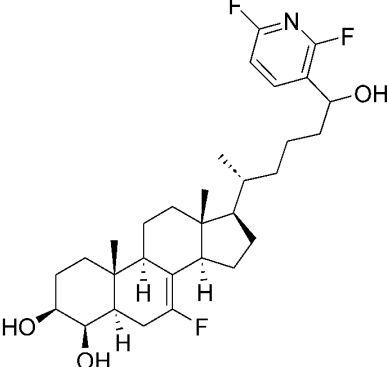
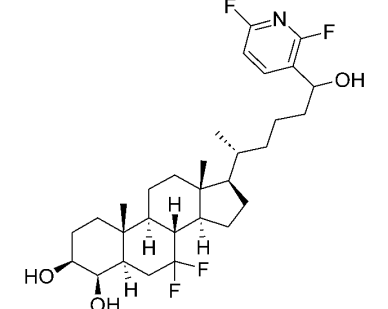
105		0.1094
107		0.0777
108		0.0359
110		1.129

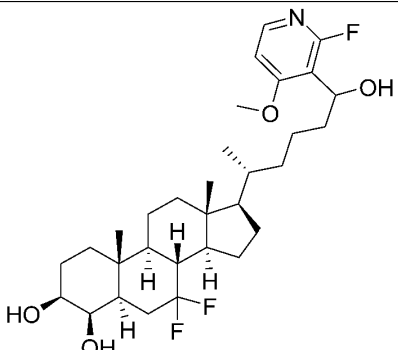
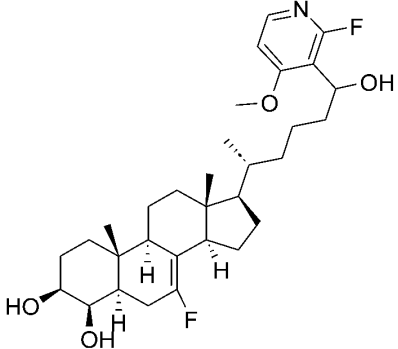
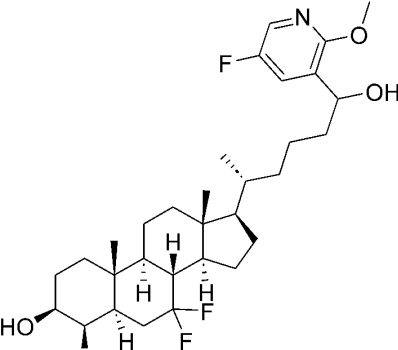
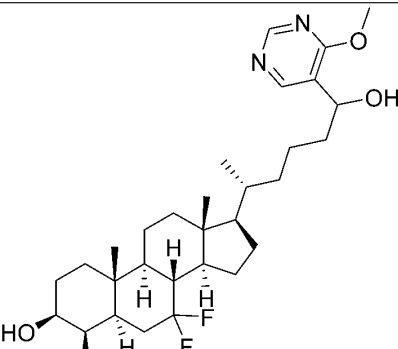
111	Chemical structure 111: A steroid molecule with a side chain containing a 4-chloro-3-methoxyphenyl group and a hydroxyl group. The side chain is attached to the steroid core via a chiral center. The steroid core has a fluorine atom at C-14 and hydroxyl groups at C-3 and C-11.	1.475
112	Chemical structure 112: Two steroid molecules shown as alternatives, separated by the Chinese character "或" (or). Both have a side chain with a 4-chloro-3-methoxyphenyl group and a hydroxyl group. The steroid core has a fluorine atom at C-14 and hydroxyl groups at C-3 and C-11.	0.3176
113	Chemical structure 113: Two steroid molecules shown as alternatives, separated by the Chinese character "或" (or). Both have a side chain with a 4-chloro-3-methoxyphenyl group and a hydroxyl group. The steroid core has a fluorine atom at C-14 and hydroxyl groups at C-3 and C-11.	0.2275
115	Chemical structure 115: A steroid molecule with a side chain containing a 4-methoxy-3-hydroxyphenyl group. The side chain is attached to the steroid core via a chiral center. The steroid core has a fluorine atom at C-14 and hydroxyl groups at C-3 and C-11.	0.6133

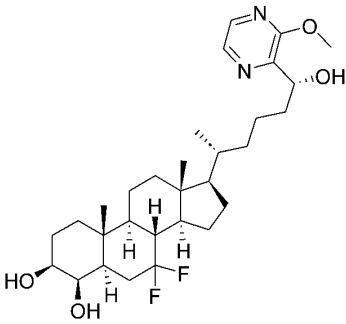
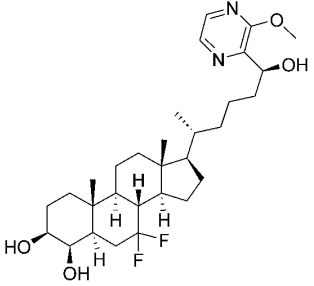
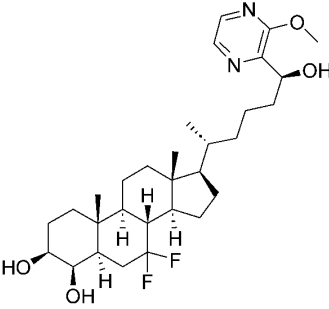
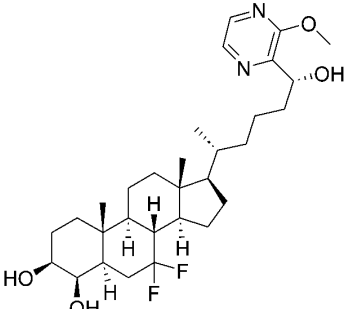
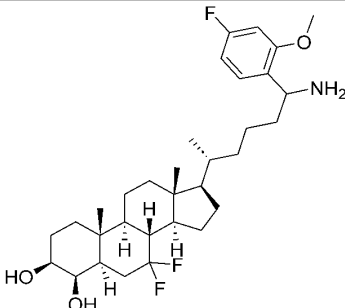
116		0.1766
124		0.064
126		0.153
127		0.07
128		0.139

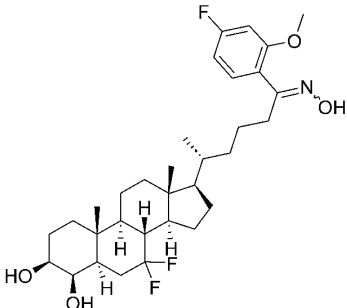
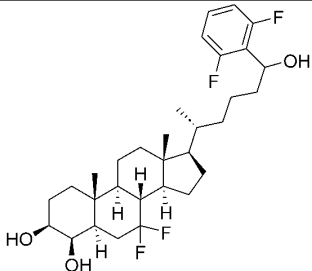
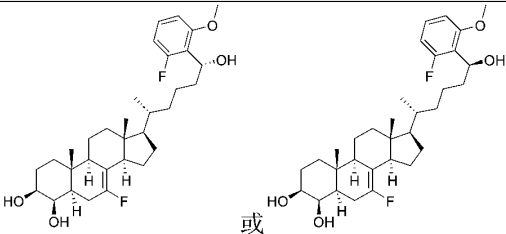
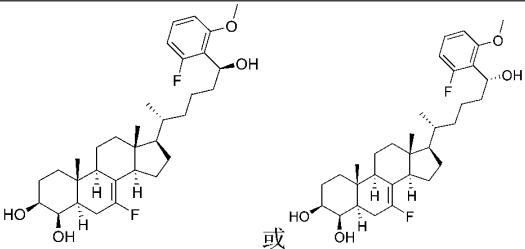
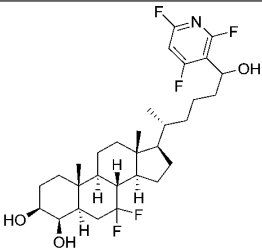
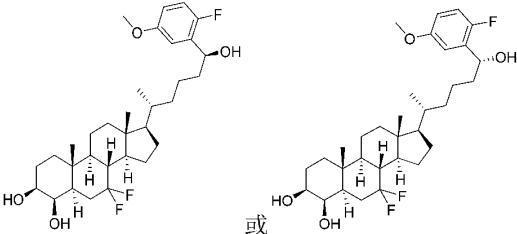
129		0.32
130		1.055
132		0.096
133		0.095
134		0.997
135		4.03

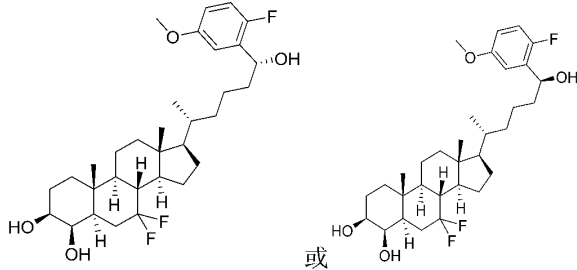
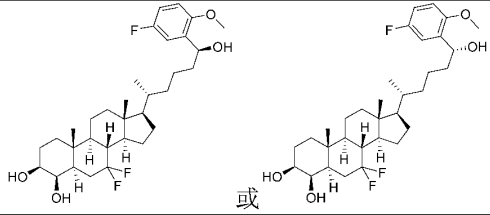
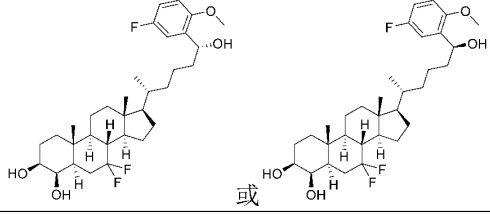
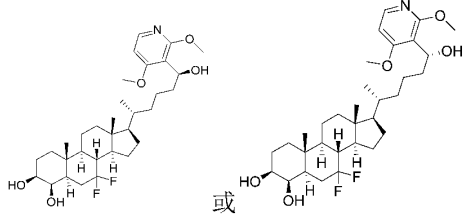
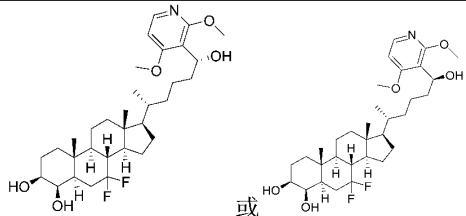
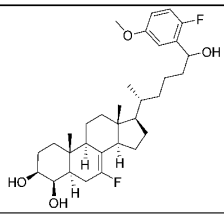
140	 或 	0.11
141	 或 	0.017

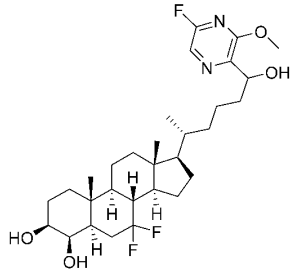
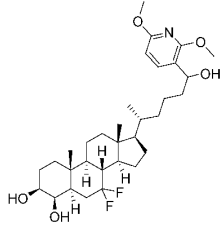
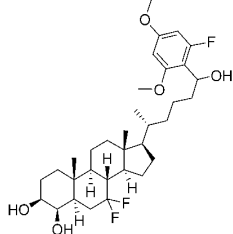
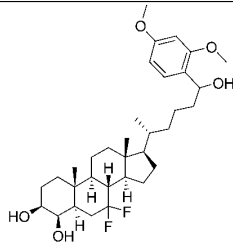
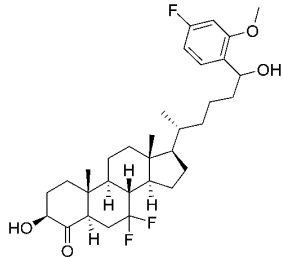
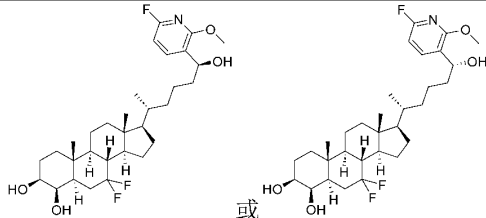
145		0.35
146		0.16
147		0.19
148		0.08

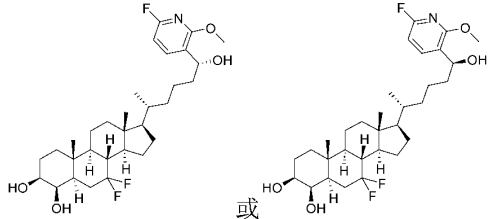
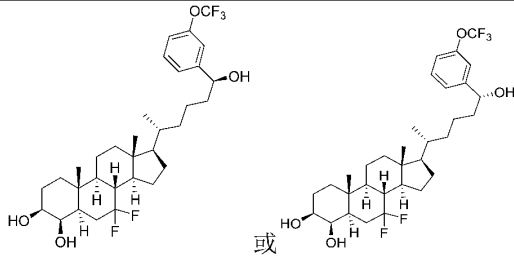
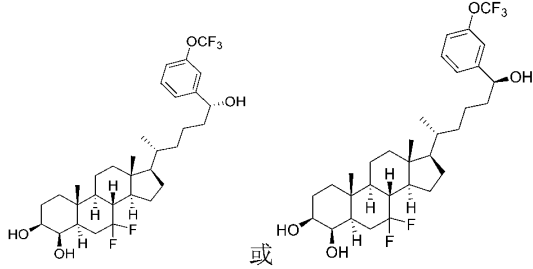
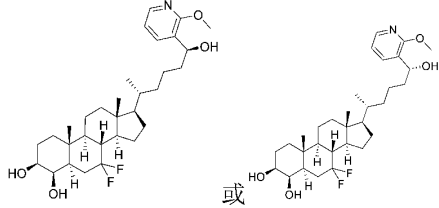
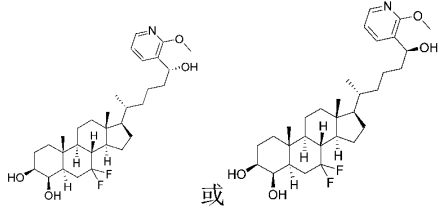
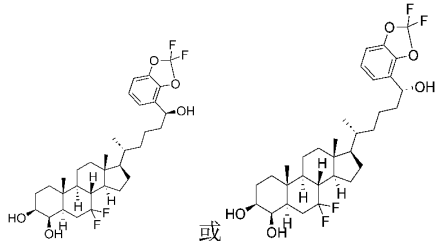
149		0.14
150		0.19
151		0.18
152		0.14

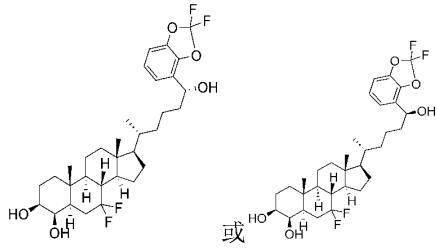
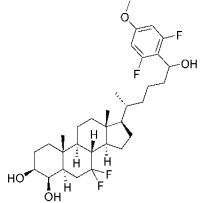
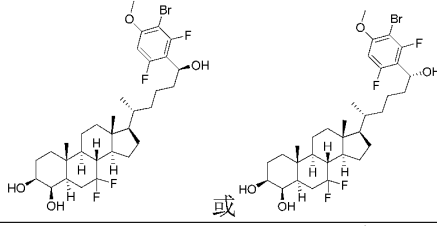
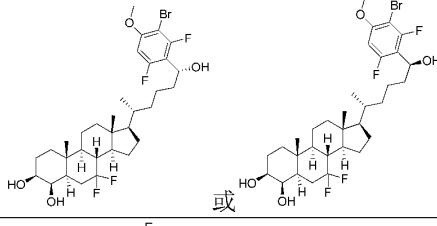
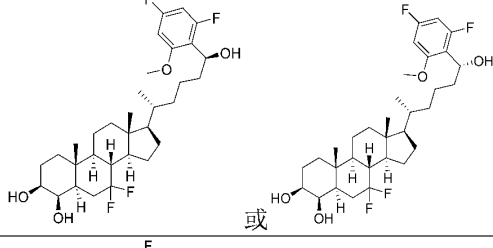
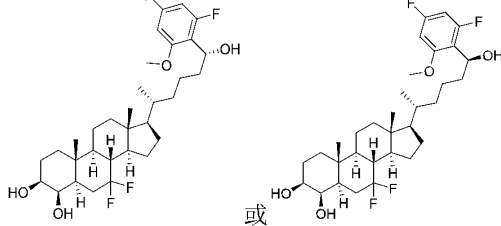
154	 或 	0.2425
155	 或 	0.1876
156		1.323

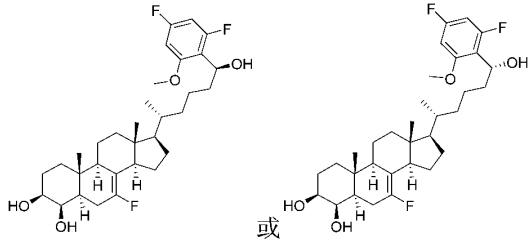
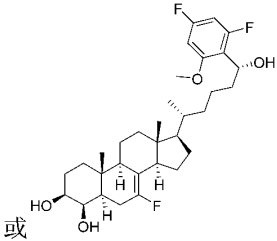
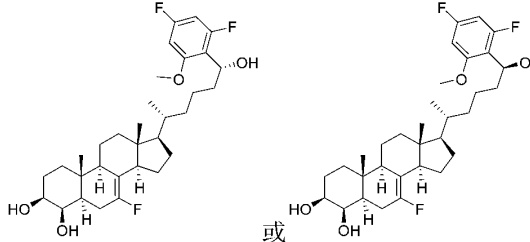
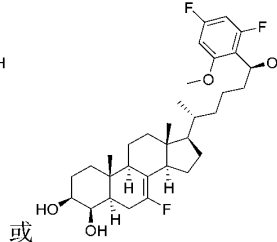
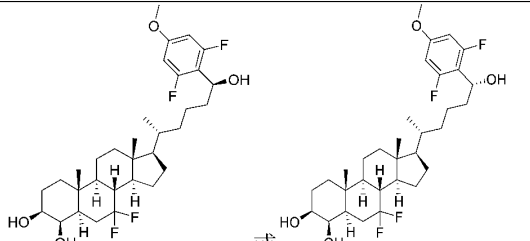
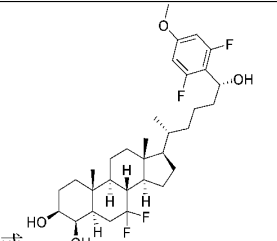
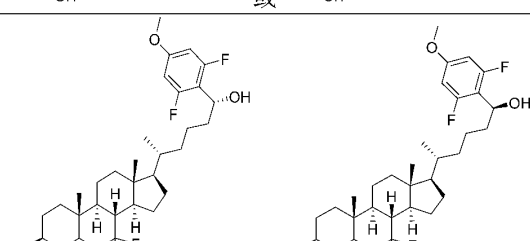
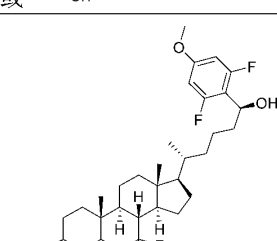
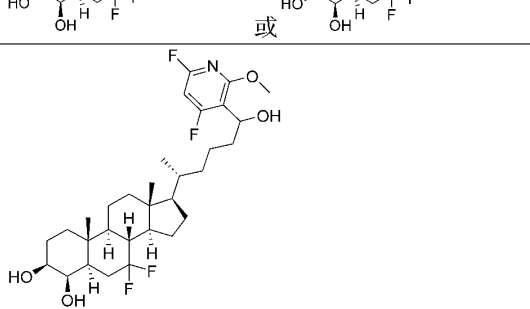
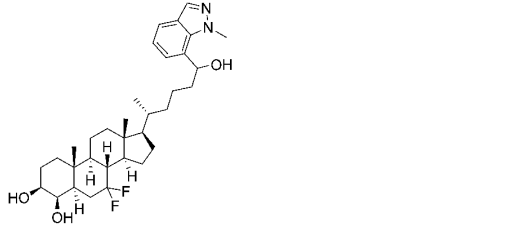
157		0.053
化合物 161		0.10
163		0.201
164		0.295
165		0.099
166		0.138

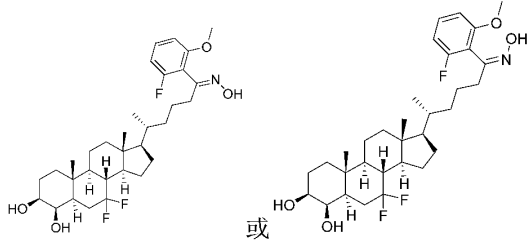
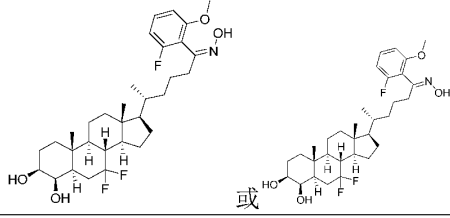
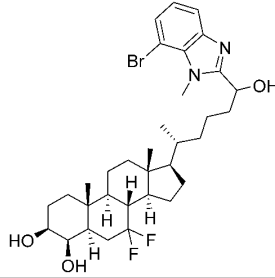
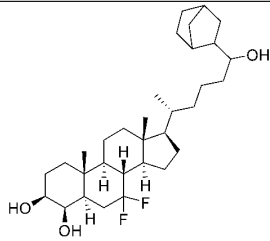
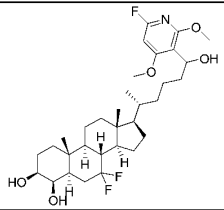
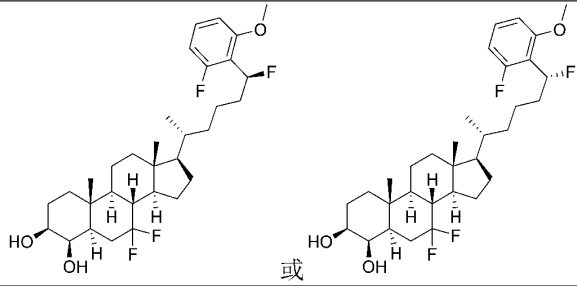
167	 或	0.880
168	 或	0.092
169	 或	0.075
171	 或	0.013
172	 或	0.113
174		0.148

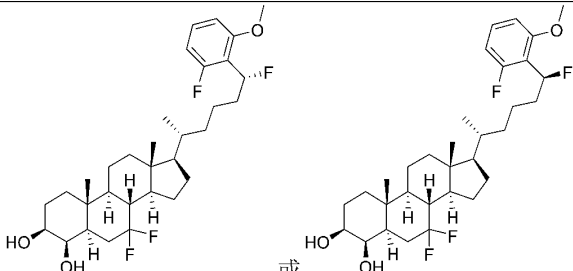
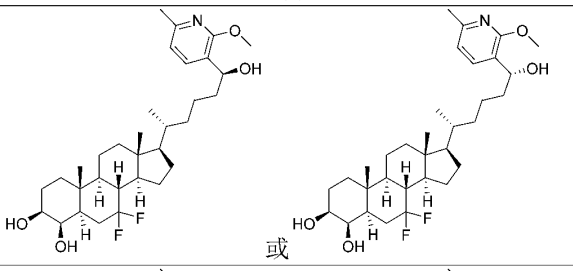
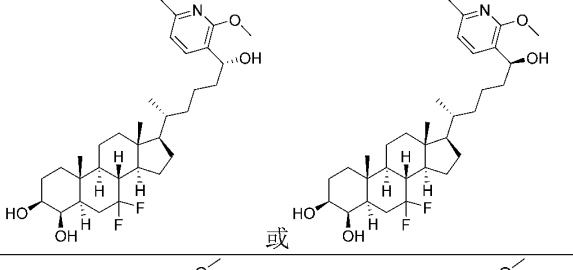
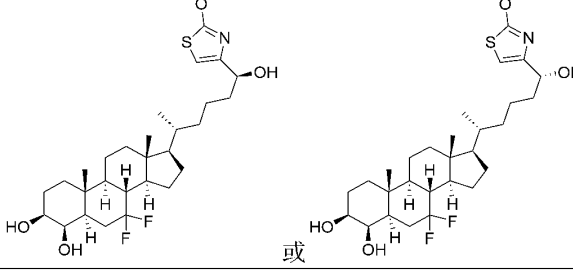
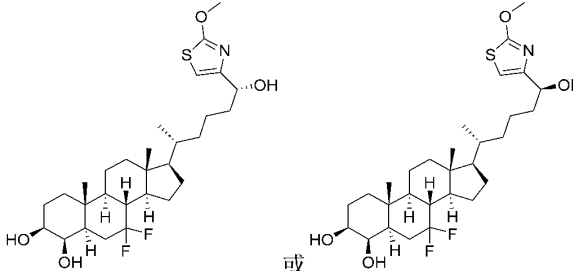
175		0.285
177		0.186
182		0.121
183		0.141
184		0.031
188		0.142

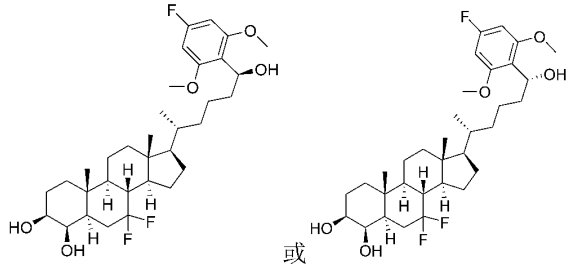
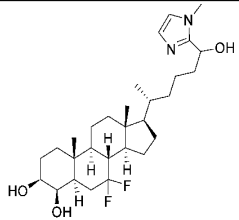
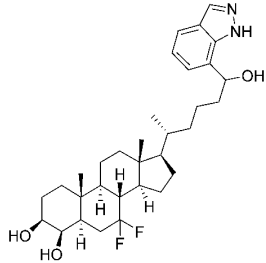
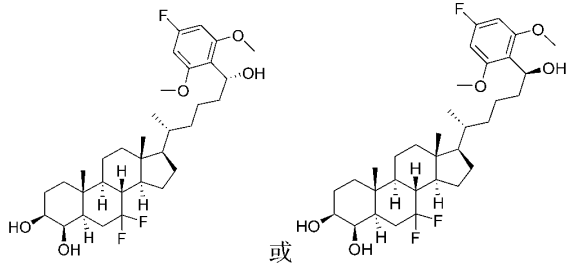
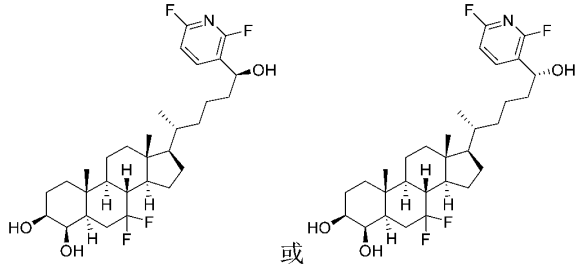
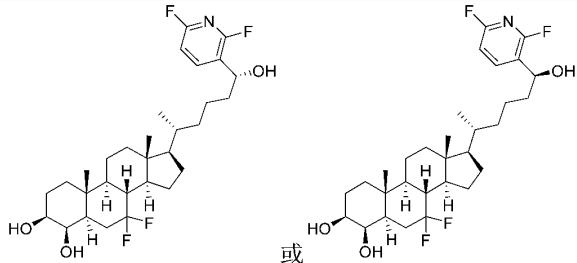
189		0.0231
190		0.355
191		0.246
192		0.053
193		0.072
194		0.102

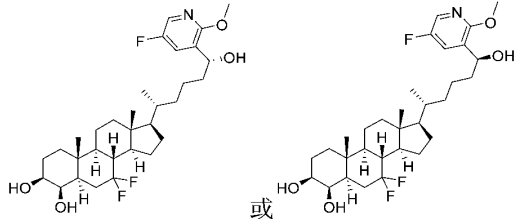
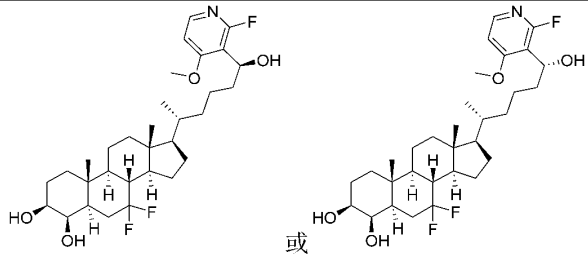
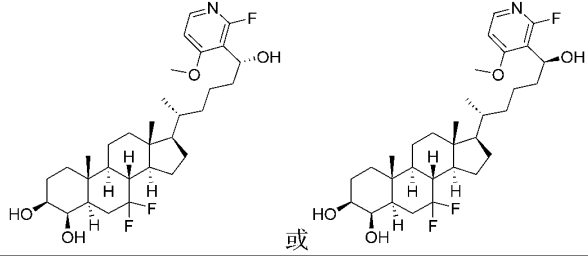
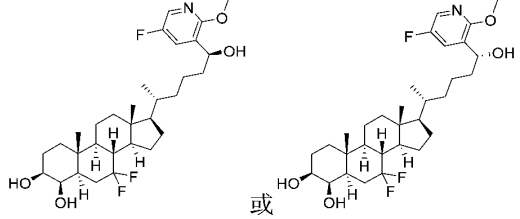
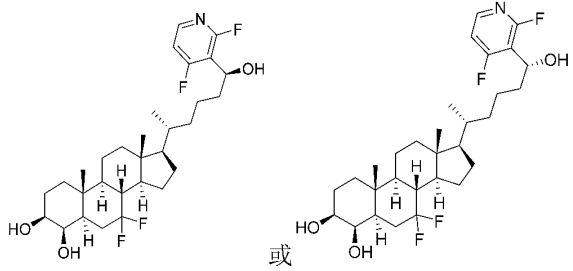
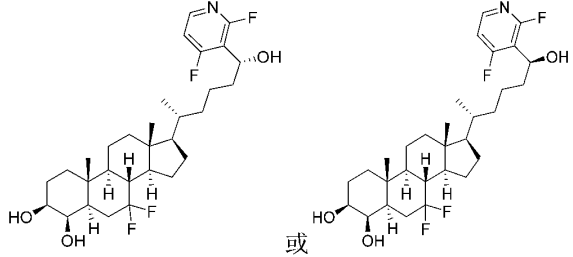
195		0.067
197		0.073
198		0.058
199		0.152
200		0.053
201		0.030

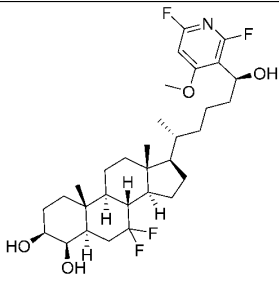
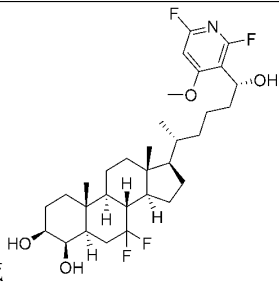
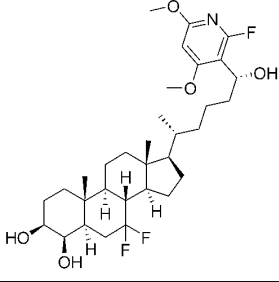
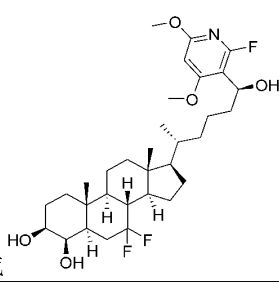
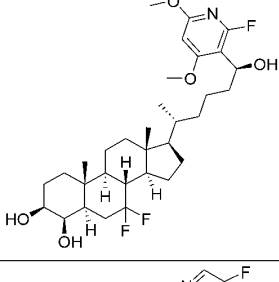
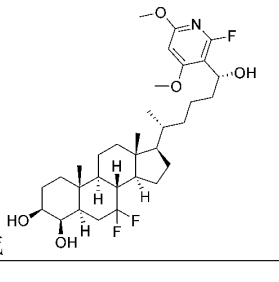
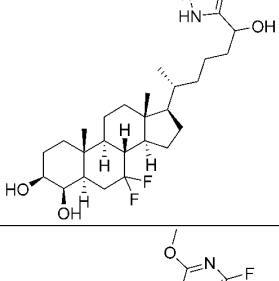
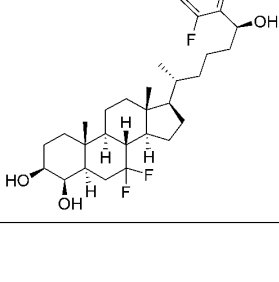
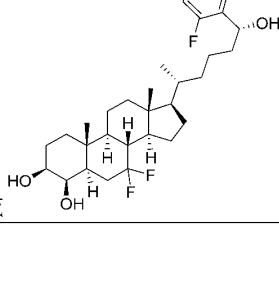
202	 或 	0.411
203	 或 	0.174
204	 或 	0.145
205	 或 	0.107
206		0.145
207		0.206

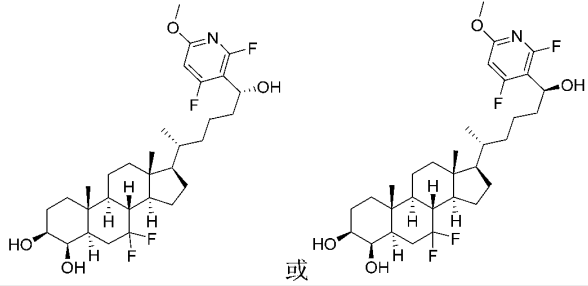
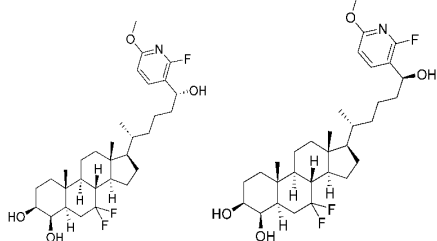
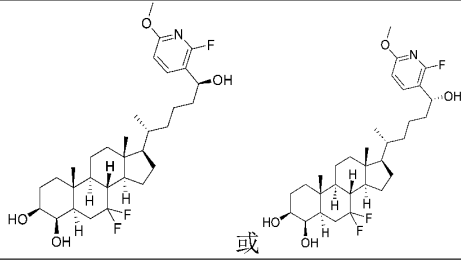
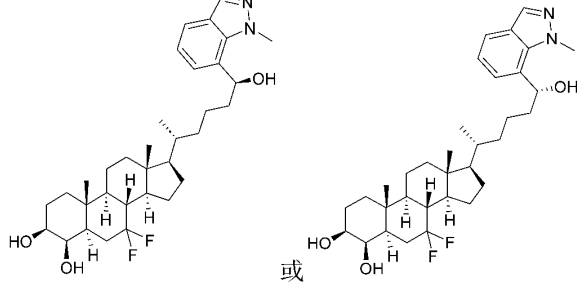
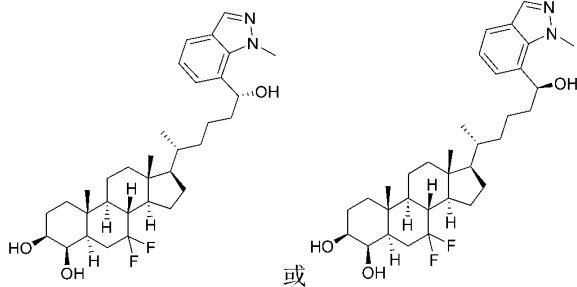
210		0.017
211		0.080
212		0.080
213		0.569
214		0.183
215		3.569

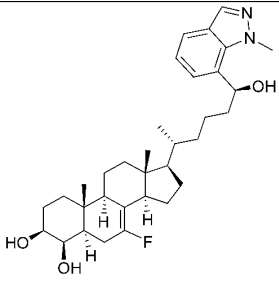
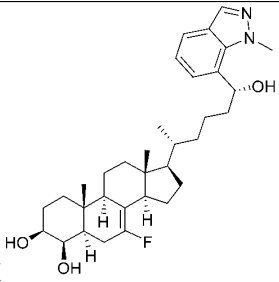
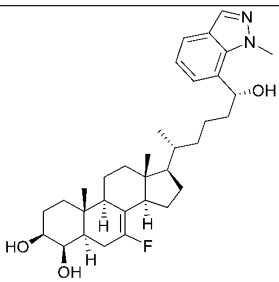
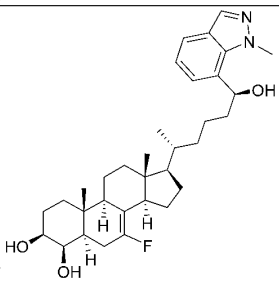
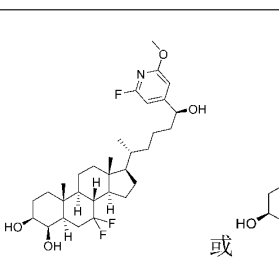
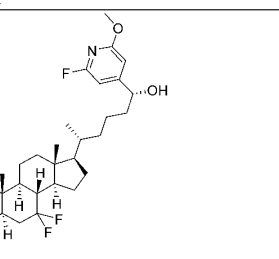
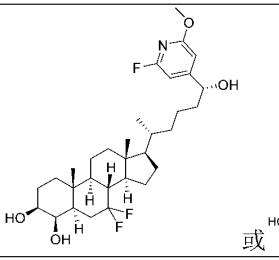
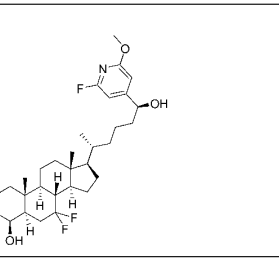
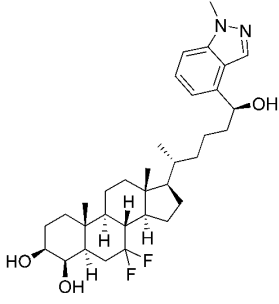
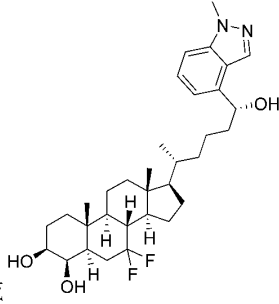
216	 或	2.647
217	 或	0.210
218	 或	0.141
220	 或	0.040
221	 或	0.183

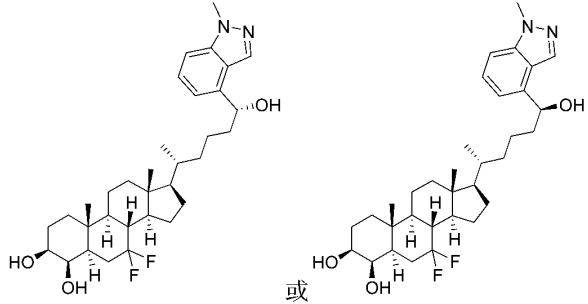
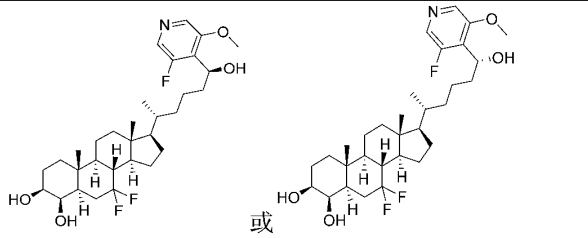
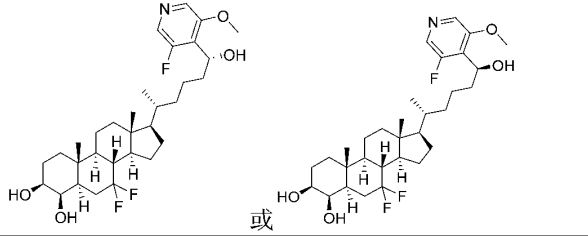
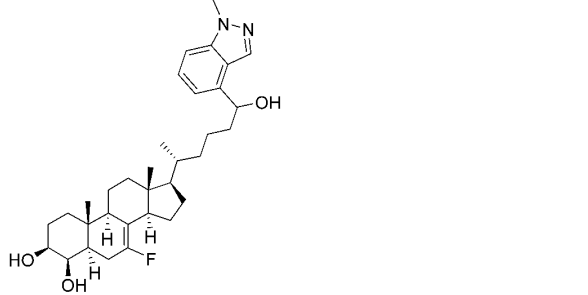
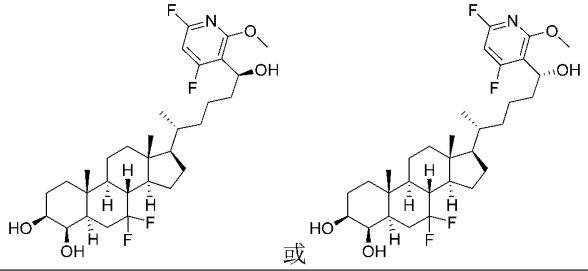
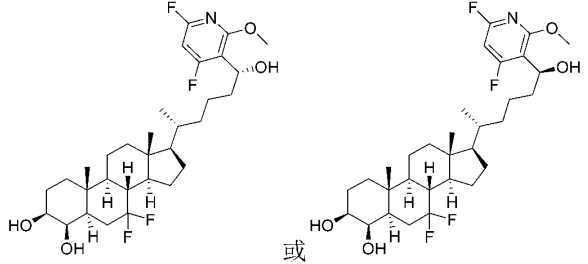
222		0.137
223		0.093
224		0.055
225		0.175
226		0.100
227		0.014

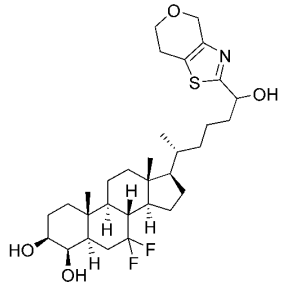
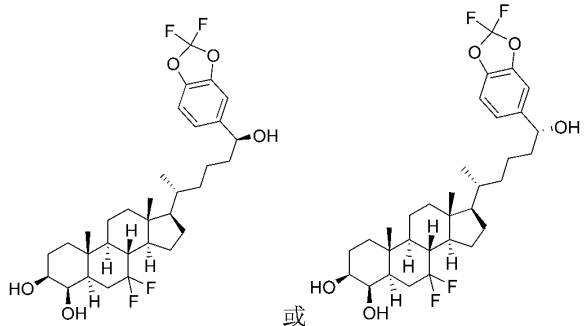
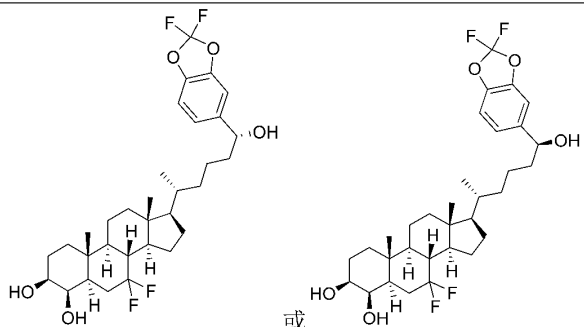
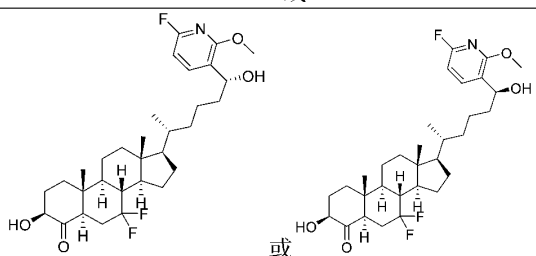
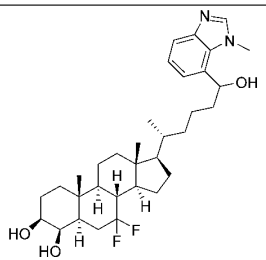
228		1.424
229		0.049
230		0.062
231		0.062
232		0.151
233		0.106

234	 或 	0.029
235	 或 	0.115
236	 或 	0.079
237		0.726
238	 或 	0.289

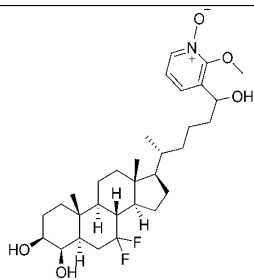
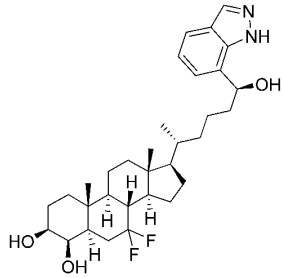
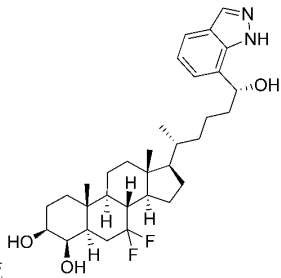
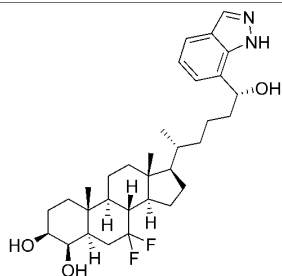
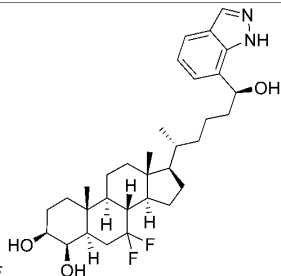
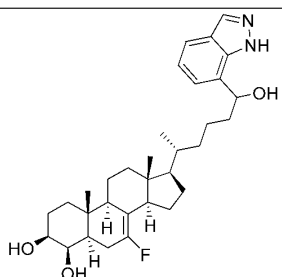
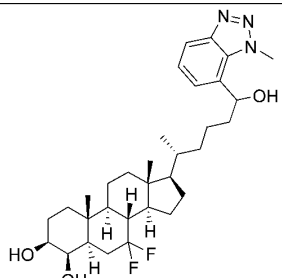
240	 或	0.042
241	 或	0.140
242	 或	0.205
243	 或	0.134
244	 或	0.060

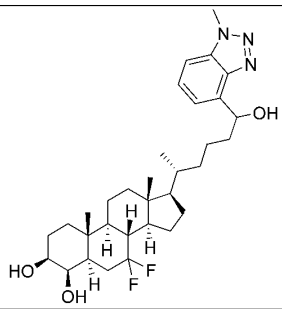
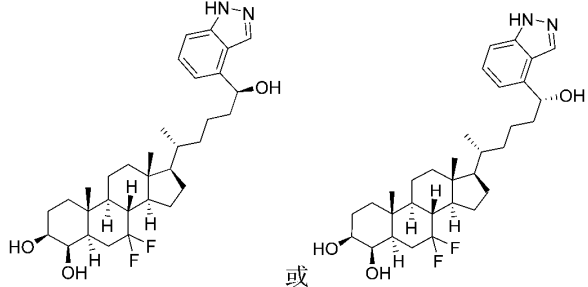
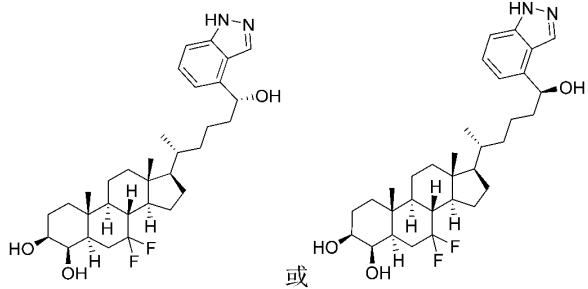
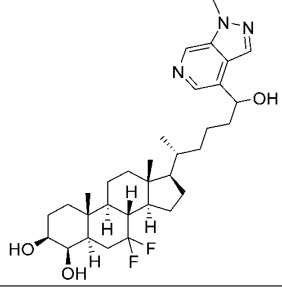
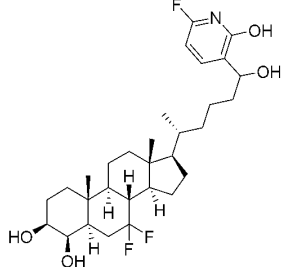
245	 或 	0.159
246	 或 	0.139
247	 或 	0.040
248	 或 	0.035
249	 或 	0.058

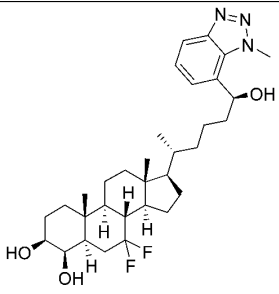
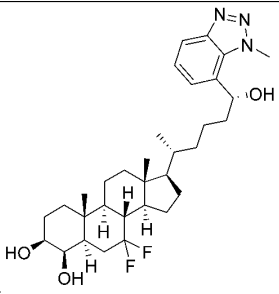
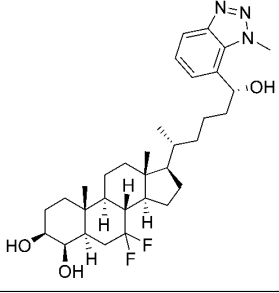
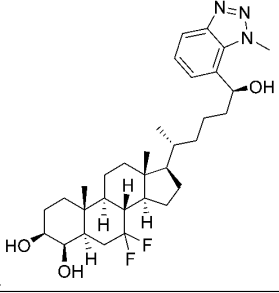
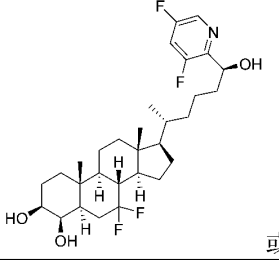
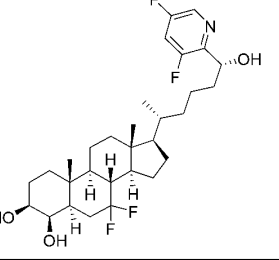
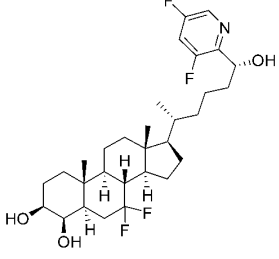
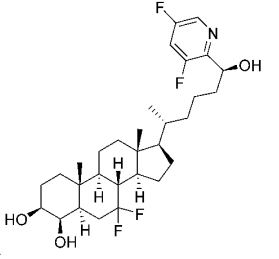
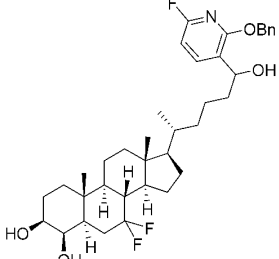
250	 或	0.066
251	 或	0.042
252	 或	0.031
253		0.016
255	 或	0.107
256	 或	0.099

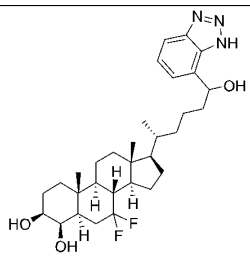
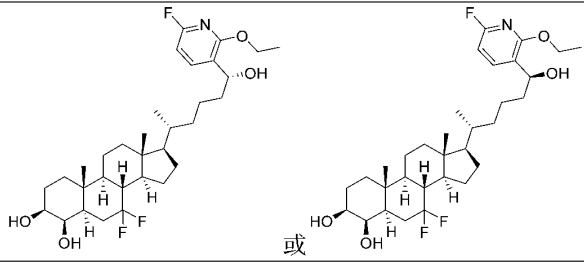
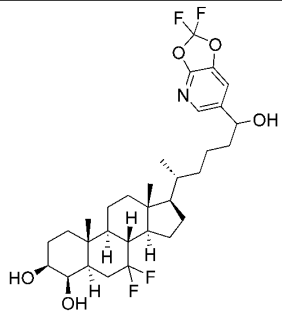
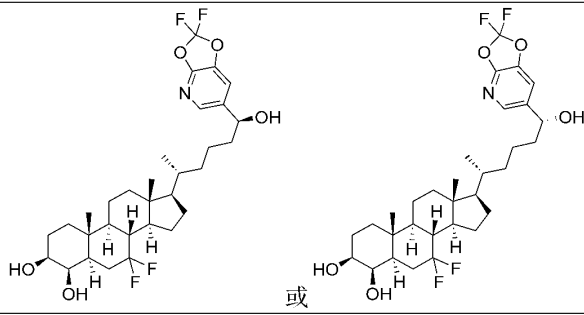
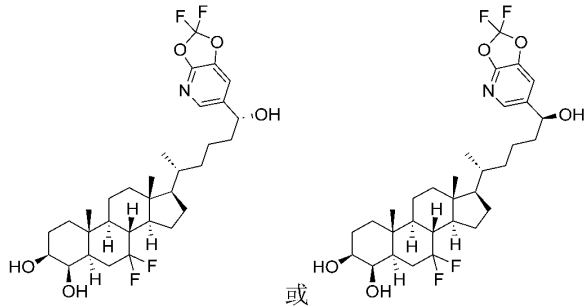
257		0.154
258	 或	0.454
259	 或	0.249
260	 或	0.030
261		0.001

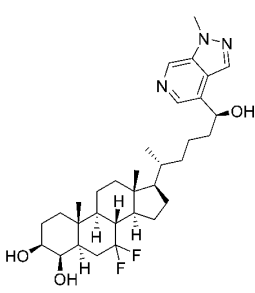
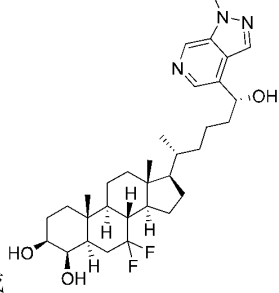
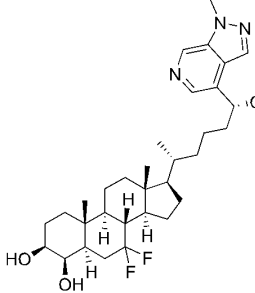
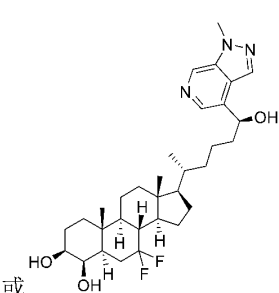
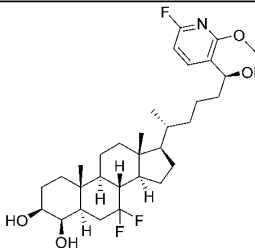
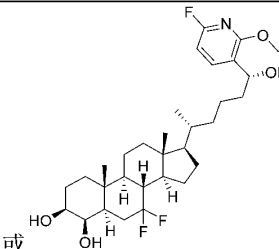
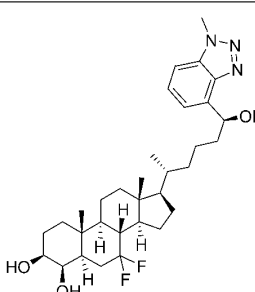
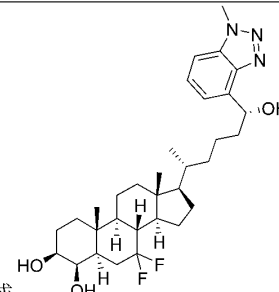
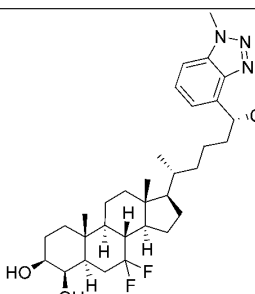
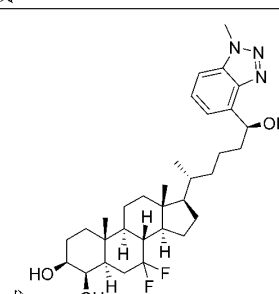
262	 或	0.017
263	 或	0.032
264	 或	0.189
265	 或	0.006
266	 或	0.099

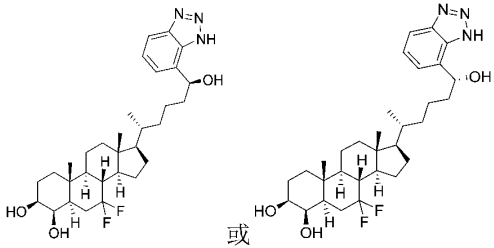
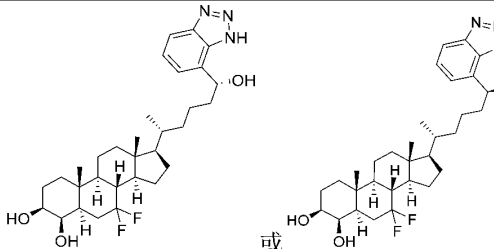
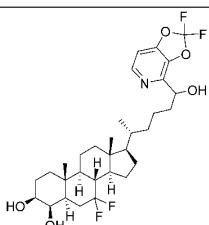
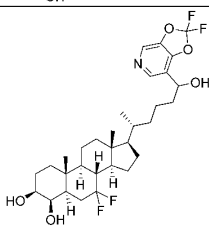
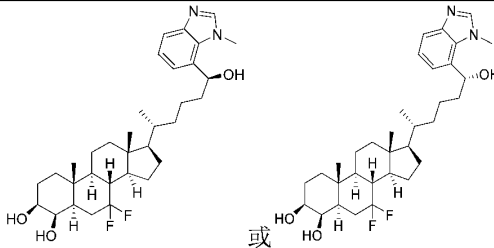
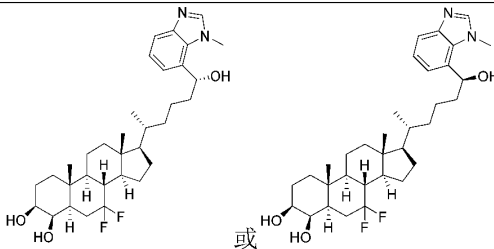
267		0.424
268	 或 	0.141
269	 或 	0.800
270		0.259
271		0.207

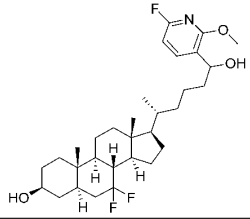
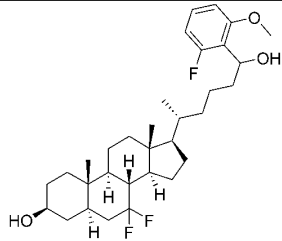
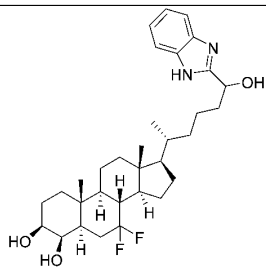
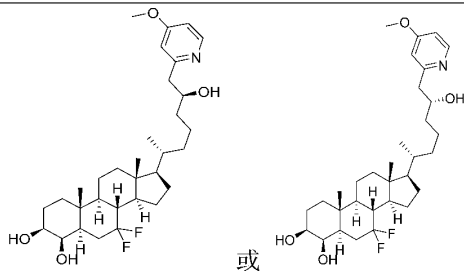
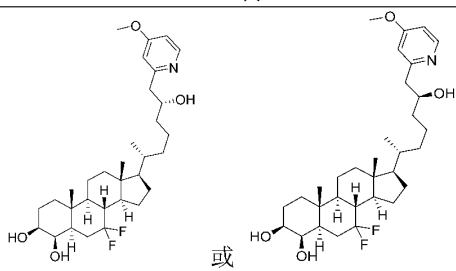
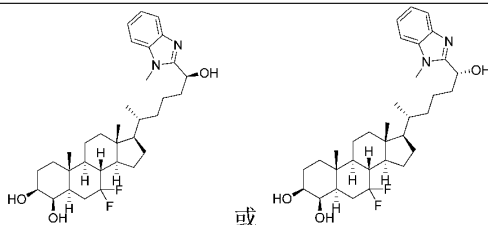
272		0.116
273		0.361
274		0.758
275		0.260
276		0.925

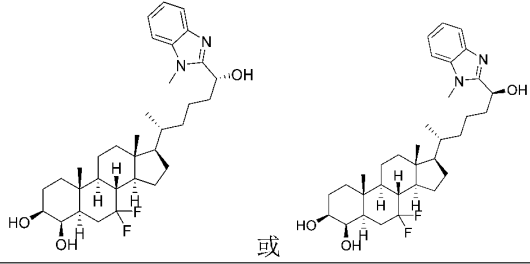
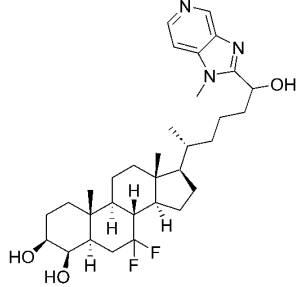
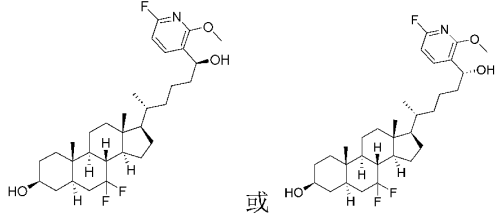
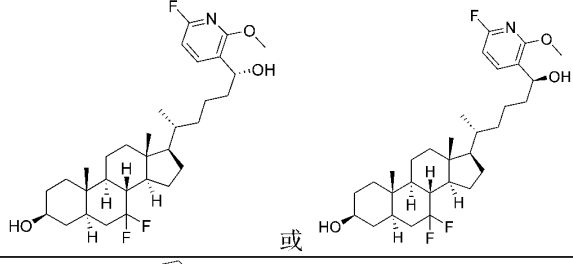
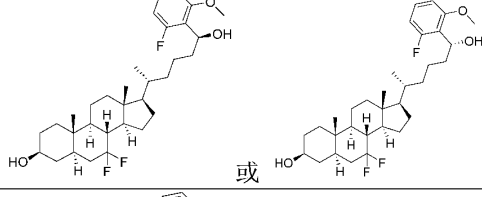
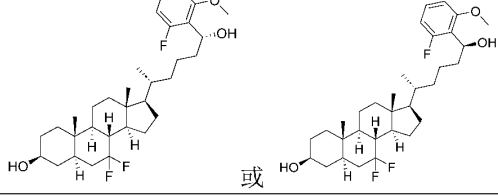
277	 或 	0.369
278	 或 	0.189
279	 或 	0.202
280	 或 	0.238
281		0.479

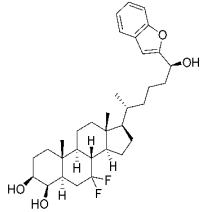
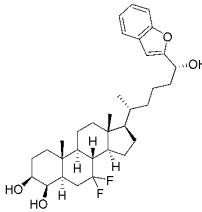
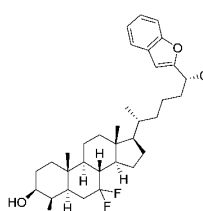
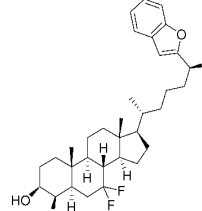
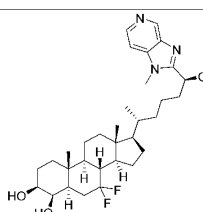
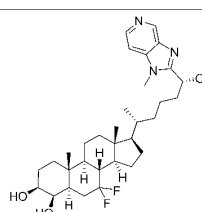
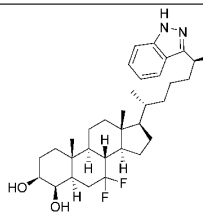
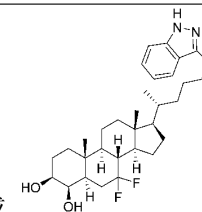
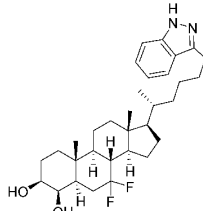
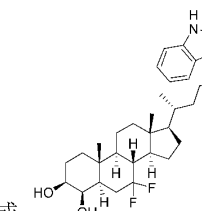
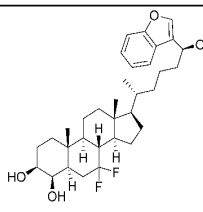
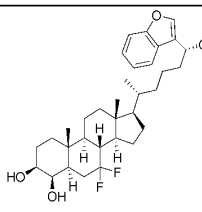
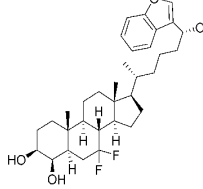
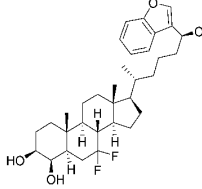
282		0.389
283		0.027
284		0.309
285		0.253
286		0.260

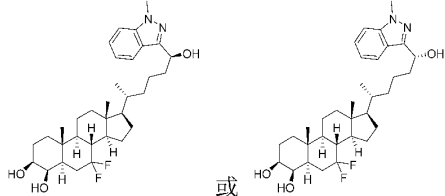
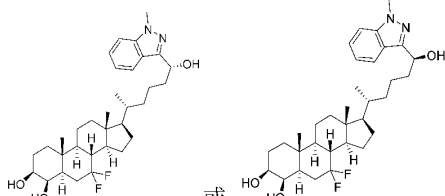
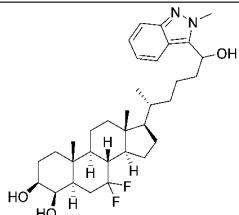
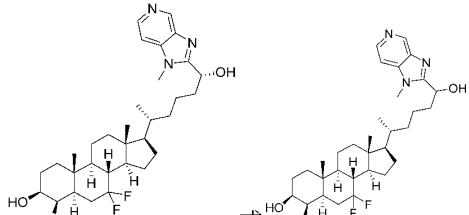
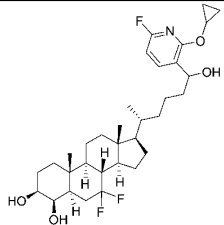
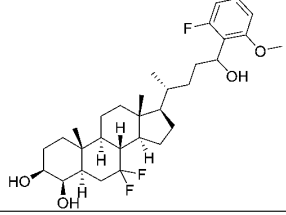
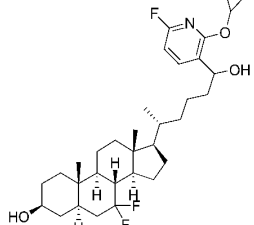
287	 或 	0.131
288	 或 	0.388
289	 或 	0.342
290	 或 	0.137
291	 或 	0.141

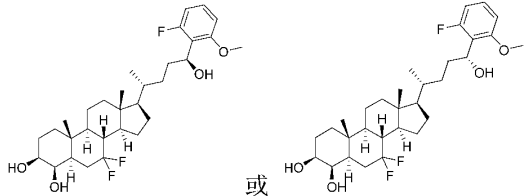
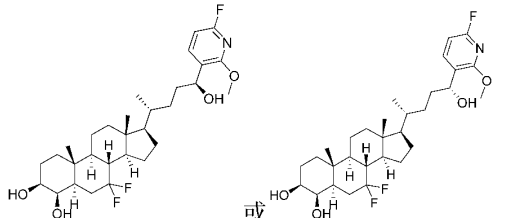
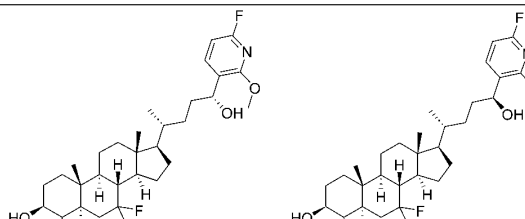
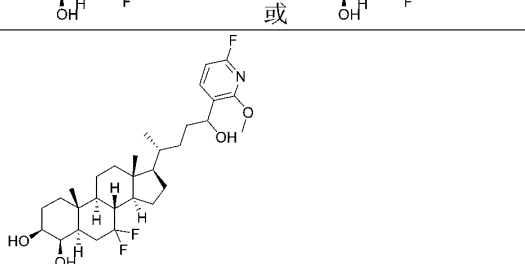
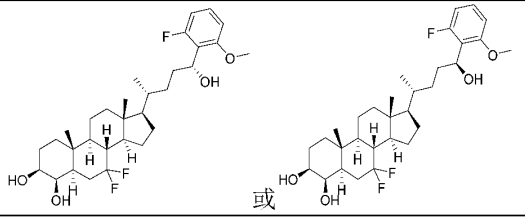
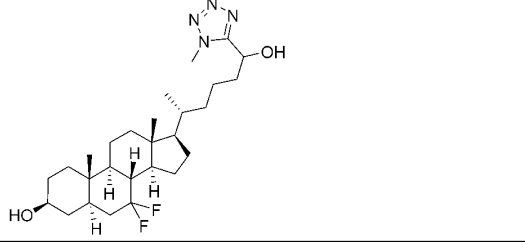
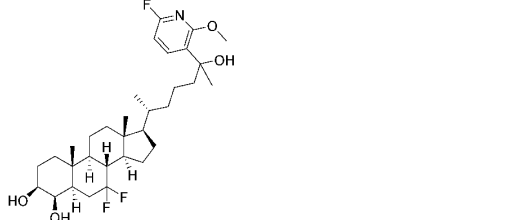
294	 或	0.424
295	 或	0.275
296		0.226
297		0.197
298	 或	0.093
299	 或	0.033

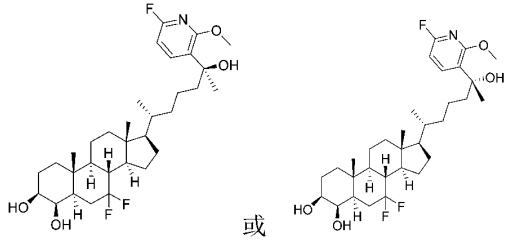
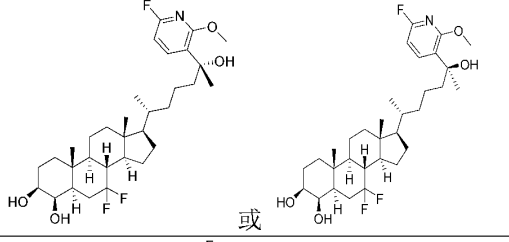
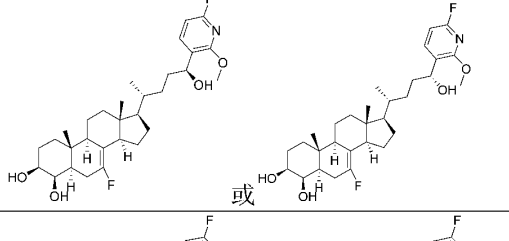
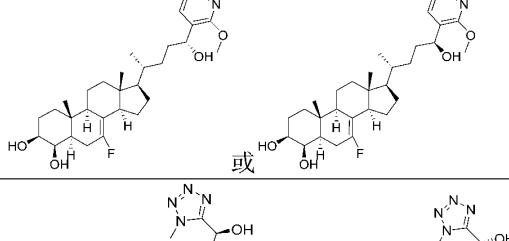
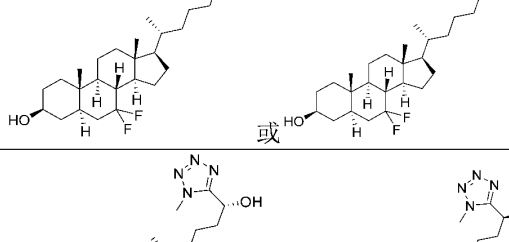
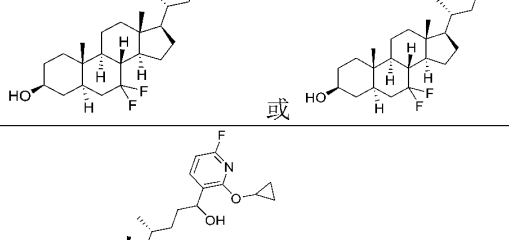
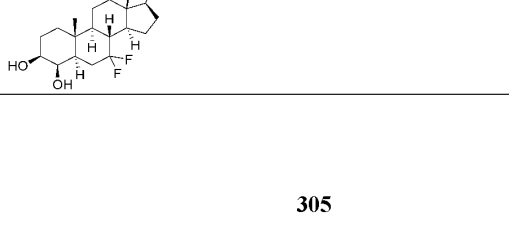
301		0.076
302		0.085
303		0.109
304		0.243
305		0.253
306		0.121

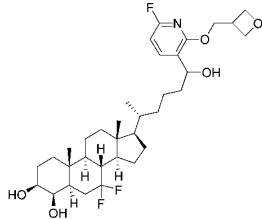
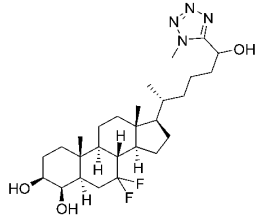
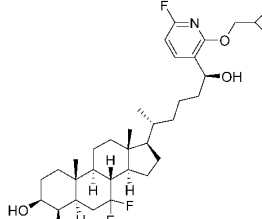
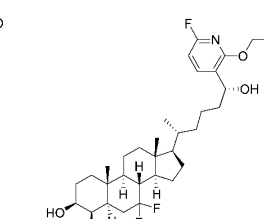
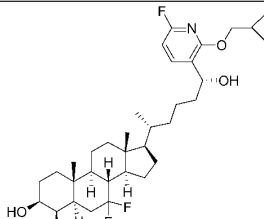
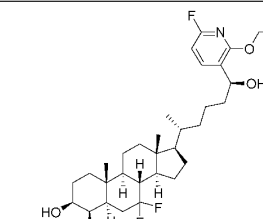
307	 或	0.054
311		0.072
312	 或	0.276
313	 或	0.076
314	 或	0.140
315	 或	0.125

316	 或 	0.145
317	 或 	0.155
318	 或 	0.296
319	 或 	0.104
320	 或 	0.207
321	 或 	0.114
322	 或 	0.339

323	 或	0.262
324	 或	1.507
325		0.148
326	 或	0.011
328		0.043
333		0.118
335		0.045

336	 或	0.31
337	 或	0.155
338	 或	0.143
341		0.206
346	 或	0.056
373		0.078
308		0.112

309		0.143
310		0.209
339		0.143
340		0.108
380		0.152
381		0.285
382		0.057

383		0.041
384		0.185
385	 或 	0.332
386	 或 	0.026

效果实施例 2：小鼠肝微粒体代谢稳定性实验

分别配制 PB 溶液（100 mM）、MgCl₂ 溶液（300 mM）、NADPH 溶液（2.04 mM）和小肝微粒体（SHQY 货号：M1000 批号：2110330）溶液（1.00 mg/mL），然后分别用二甲基亚砜（DMSO）配制化合物和睾酮（阳性对照，半衰期为 3.1 分钟）储备液，用甲醇稀释至 100 μM 用于样品孵育，-10~-30℃保存。然后将 100 μL 的小鼠肝微粒体溶液加入到 96 孔样品板中。对于 0 min 的样品，首先加入含内标的乙腈溶液；其次加入 2 μL 100 μM 的工作液；然后加入 98 μL 已预热到 37℃ 的 2.04 mM NADPH。对于 5 min、15 min、30 min、45 min 和 60 min 的样品，首先加入 2 μL 100 μM 的工作液；其次加入 98 μL 已预热到 37℃ 的 2.04 mM NADPH 启动反应；到达相应的时间点后，加入含内标的乙腈溶液终止反应。对于 NCF60 的样品，首先加入 2 μL 100 μM 的工作液；其次加入 98 μL 已预热到 37℃ 的 PB 启动反应；到达相应的时间点后，加入含内标的乙腈溶液终止反应。实验过程中，样品均在 37℃ 水浴锅中孵育。将所有样品在振荡器上以 800 转/分振荡 10 min，然后在 3200 g 离心 20 min。吸取上清液，与去离子水以相应的比例进行稀释后用 LC-MS/MS 进样分析。采用化合物在 5、15、30、45 和 60 min 的峰面积比除以 0 min 的峰面积比得到每个时间点化合物的剩余率，然后用 Excel 计算

化合物的半衰期（T1/2）。

表 2：部分实施例的化合物的小鼠肝脏微粒体稳定性结果

实施例	小鼠肝微粒体半衰期 （分钟）
对比化合物 1	7.85
1	167
7	37.43
8	39.21
11	49.12
20	29.86
21	161.39
28	> 184.78
35	>186
36	>186
37	131.65
38	12.18
39	117
44	>186
46	155.87
49	112.74
50	107.96
63	> 184.78
64	69.67
70	34.86
71	63.3
77	>184.78
81	114.69
84	>184.78
97	106.96
98	250
108	184.78
126	107.65
72	82.8
87	135.87
127	112.10

128	>186
134	27.26
136	96.24
140	321
141	291

效果实施例 3：测试本发明化合物在禁食状态模拟肠液（FaSSIF）中的溶解度

用 DMSO 溶解化合物粉末，将其配制成 10.0 mM 储备液待用。称量 0.021 g NaOH、0.198 g NaH₂PO₄ 和 0.309 g NaCl，加入到 50.0 mL 的超纯水中，混匀后用 HCl 或 NaOH 调节 pH 值至 6.5，然后添加 0.112 g 的 FaSSIF 粉末，待完全溶解后在室温静置 2 小时备用。取一定体积的化合物储备液加入到一定体积的 FaSSIF 中，配制成 300 μM 的样品溶液，在室温以及 1000 rpm 的条件下混匀 1 小时。1 小时后，将样品离心并取一定体积的上清液，加入终止液，沉淀样品，混匀并离心 20 分钟。然后再取上清液并用稀释液进行稀释后用液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）方法分析。样品中待测化合物的浓度采用 LC-MS/MS 法进行定量测定。

表 3：部分实施例的化合物的 FASSIF 溶解度结果

实施例	FASSIF 溶解度 μM
对比化合物 1	105
1	140
3	247.42
21	246.04
35	160
37	207.10
38	184.19
39	177
44	225
46	276.69
49	280.65
50	247.50
63	146.66
81	279.29
98	199
108	303.34
127	209
128	199

140	178
141	150
对比化合物 161	18.04
165	87.38
188	138.93
189	157.08
195	244.44
197	327.8
223	305.03
236	305.47
240	145.85
249	38.65
250	32.95
234	49.29
263	62.96
265	107.36
283	287.59
298	18.21
175	279.55
224	47.99
296	69.29
297	19.53
272	225
328	262.62
333	148.01
338	34.74
337	245.75

效果实施例 4：化合物对 FASN 基因表达的抑制实验

将 Huh-7 细胞(购自 ATCC)用 DMEM 培养基(含有 10%胎牛血清 LONSERA S711-001S)培养于 37°C、5% CO2 培养箱中培养。24 小时后吸掉原有的培养基，换成 DMEM 饥饿培养基(含 5%去脂蛋白血清(LPDS)，2 μM 洛伐他汀(-lovastatin),10 μM 甲羟戊酸 (mevalonate))对照组加二甲亚砜(DMSO) 化合物处理组加不同浓度的化合物。化合物最高浓度 3000nM,3 倍稀释，共 5 个浓度。培养 16 小时。进行细胞裂解，cell to cDNA 逆转录，以及 qPCR 检测 SREBP 靶基因脂肪酸合成酶(Fatty Acid

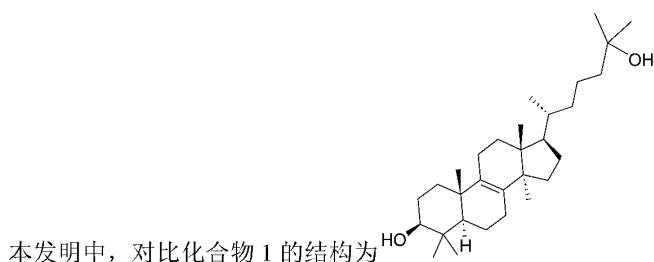
Synthase, FASN) 基因的表达(FASN 基因正向引物序列为: 5'-AAGGACCTGTCTAGGTTTGATGC-3', 反向引物序列为: 5'-TGGCTTCATAGGTGACTTCCA-3'), 计算 IC50。每一个受试化合物的测试数据经 prism 软件分析(以 DMSO 处理组为参照计算出化合物抑制率, 使用 Prism log(inhibitor)VS.response-Variable slope(four-parameter) 模型进行拟合,计算公式为 $Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC50-X)*HillSlope))})$), 得到该化合物的 IC50 参数。

表 4: 部分实施例的化合物对 FASN 基因表达的抑制结果

实施例	FASN IC50
	A:<200 nM; B:200-500 nM; C: 500-900 nM
对比化合物 1	959 nM
37	B
7	B
11	B
28	B
35	B
49	B
54	B
63	A
64	A
67	B
68	B
69	A
70	A
71	A
72	A
75	A
77	A
81	A
82	B
83	B
84	B
87	A
89	A
92	A
95	A

97	A
98	A
100	B
101	B
102	A
104	B
105	B
107	B
108	A
113	B
127	B
128	B
140	A
141	A
对比化合物 161	B
206	B
171	A
184	A
188	A
189	A
191	B
192	B
193	B
194	B
195	A
200	A
201	A
210	A
227	B
230	A
232	B
233	B
234	A

255	B
260	A
261	A
262	A
263	A
265	A
266	A
177	A
198	A
199	B
212	B
241	A
244	A
272	A
283	A
289	A
299	A
301	B
302	A
303	A
307	A
311	A
313	C
314	C
326	A
333	B
336	A
337	A
338	A
335	A
346	A
373	A



效果实施例 5:微粒体稳定性

将 1 μM 的受试化合物或维拉帕米（阳性对照）与 0.5mg/mL 的（小鼠，大鼠，犬和人）肝微粒体在 1 mM NADPH 添加辅助因子和不添加辅助因子。在 37°C 下孵育 0.5、5、15、30 和 60 分钟后，加入内标溶液终止反应。将所有样品离心，用 UPLC-MS/MS 分析样品并计算剩余百分数，计算体外固有清除率（in vitro CL_{int}）和半衰期（t_{1/2}）。

本发明化合物具有较好的小鼠，大鼠，犬和人肝微粒体代谢稳定性。

效果实施例 6:肝细胞稳定性

将 1 μM 受试物或维拉帕米（阳性对照）与有小鼠、大鼠、狗、猴或人肝细胞（ 0.5×10^6 个细胞/mL）的孵育培养基进行孵育。在 37°C 下孵育 0.5、15、30、60、90、120 分钟后，加入内标溶液终止反应。将所有样品离心吸取上清液，通过 UPLC-MS/MS 分析样品并计算剩余百分比、固有清除率（in vitro CL_{int}）和半衰期（t_{1/2}）。

本发明化合物具有较好的小鼠、大鼠、狗、猴和人肝细胞代谢稳定性。

效果实施例 7:CYP 抑制

使用含有 0.2 mg/mL 人肝微粒体的 0.1 M 磷酸缓冲盐（pH 7.4）体系来评价受试化合物对细胞色素 P450 酶 1A2、2C9、2C19、2D6 和 3A4 的抑制潜能。将受试物和特异性底物共孵育，分别孵育不同的反应时间（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4-M，CYP3A4-T 体系的孵育时间分别为 20、5、20、20、5 和 10 分钟），孵育时间结束后，所有样品立即加入内标溶液终止反应。将所有样品离心取上清液体，通过 UPLC-MS/MS 检测特定底物形成的代谢物，从而计算特异性底物代谢的半抑制剂浓度（IC₅₀）。

本发明化合物对细胞色素 P450 酶 1A2、2C9、2C19、2D6 和 3A4 的抑制能力较弱

效果实施例 8: 小鼠 PK 试验 C57BL/6JL

C57BL/6J 小鼠 6-8 周龄，雄性每组 3 只，通过静脉，灌胃或者腹腔注射等途径进行新分子药代动力学研究，动物给药前均禁食，给药后 4 小时给食物，给药后 5min, 15min, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h 分别踩集全血，离心后获得血浆，使用 LCMSMS 进行浓度检测，通过 WinNonlin (PhoenixTM, version 8.3)或更高版本进行药代动力学参数计算。

本发明化合物小鼠静脉给药具有较低的系统清除率，口服和腹腔生物利用度较好

效果实施例 9:大鼠 PK 试验 Sprague Dawley Rat

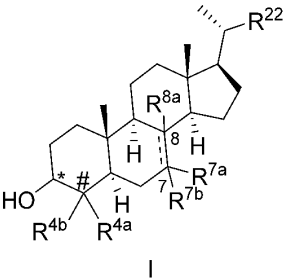
SD 大鼠 6-8 周龄，雄性每组 3 只，通过静脉，灌胃或者腹腔注射等途径进行新分子药代动力学研究，动物给药前均禁食，给药后 4 小时给食物，给药后 5min,15min,0.5h,1h,2h,4h,8h,12h,24h 分别采集全血，离心后获得血浆，使用 LCMSMS 进行浓度检测，通过 WinNonlin (PhoenixTM, version 8.3)或更高版本进行药代动力学参数计算。

本发明化合物大鼠静脉给药具有较低的系统清除率，口服和腹腔生物利用度较好。

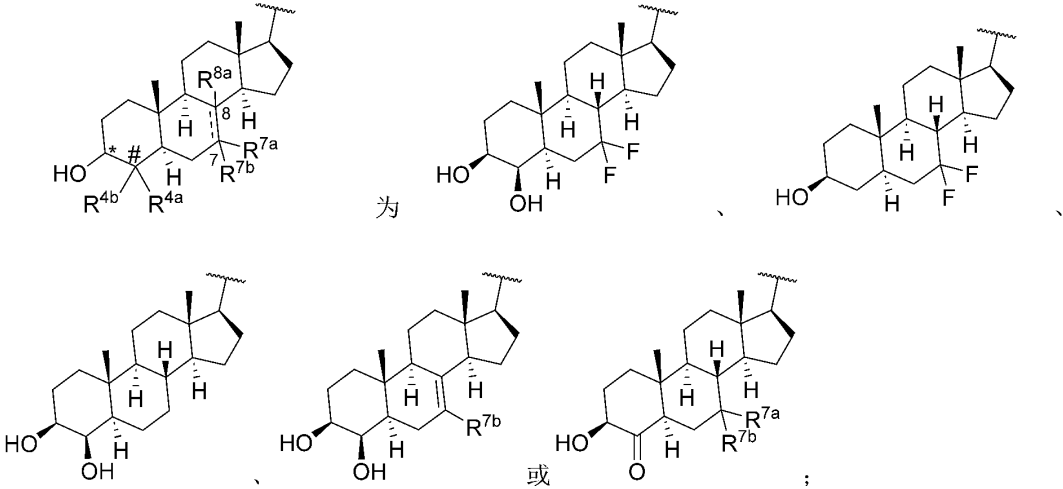
虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

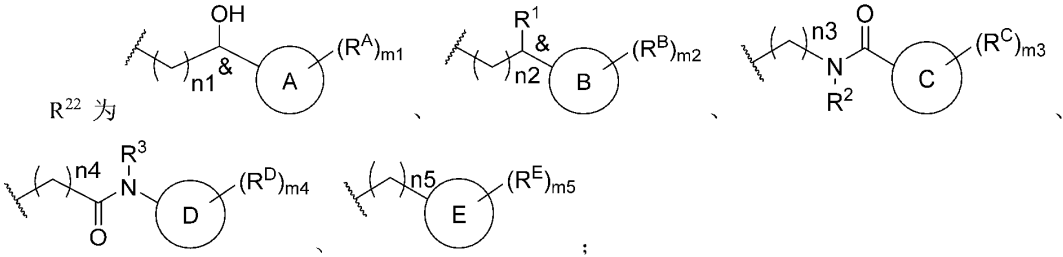
1. 一种式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐：



其中，



当 7 号碳原子和 8 号碳原子之间为单键时，R^{7a} 和 R^{7b} 独立地为 H 或卤素；
当 7 号碳原子和 8 号碳原子之间为双键时，R^{7b} 为卤素；



n1、n2、n3、n4 和 n5 独立地为 2、3、4 或 5；
m1、m2、m3 和 m4 独立地为 0、1、2、3、4 或 5；

环 A、环 B、环 C 和环 D 独立地为 C₆-C₁₀ 芳基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-10 元杂芳基”或 C₃-C₆ 环烷基；

R^1 为 C_1 - C_6 烷氧基、 或 $NR^{1a}R^{1b}$;

R^2 和 R^3 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基;

环 E 为 C_3 - C_6 环烷基;

$m5$ 为 0、1、2 或 3;

R^E 独立地为 OH、 $NR^{c1}R^{c2}$ 、COOH、 C_1 - C_6 烷基、氧代基 ($=O$) 或 .

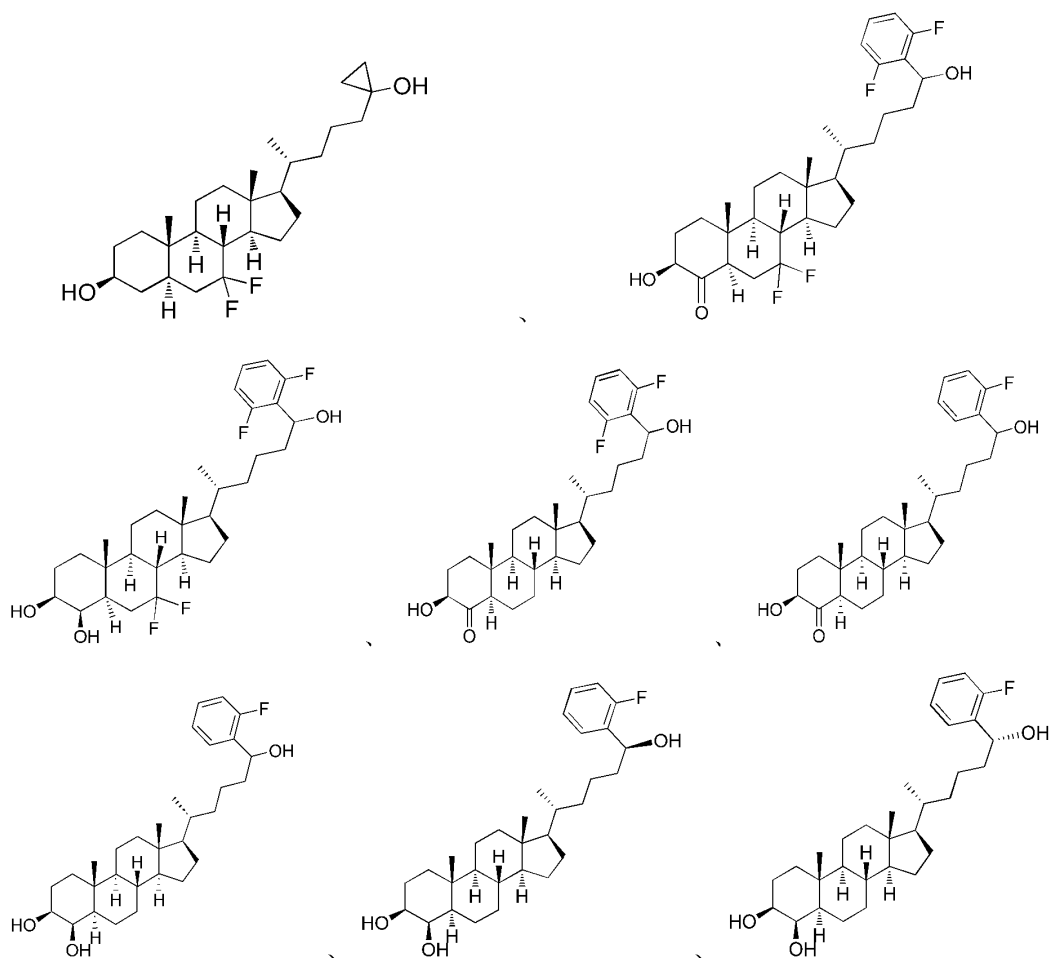
R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{c1} 和 R^{c2} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

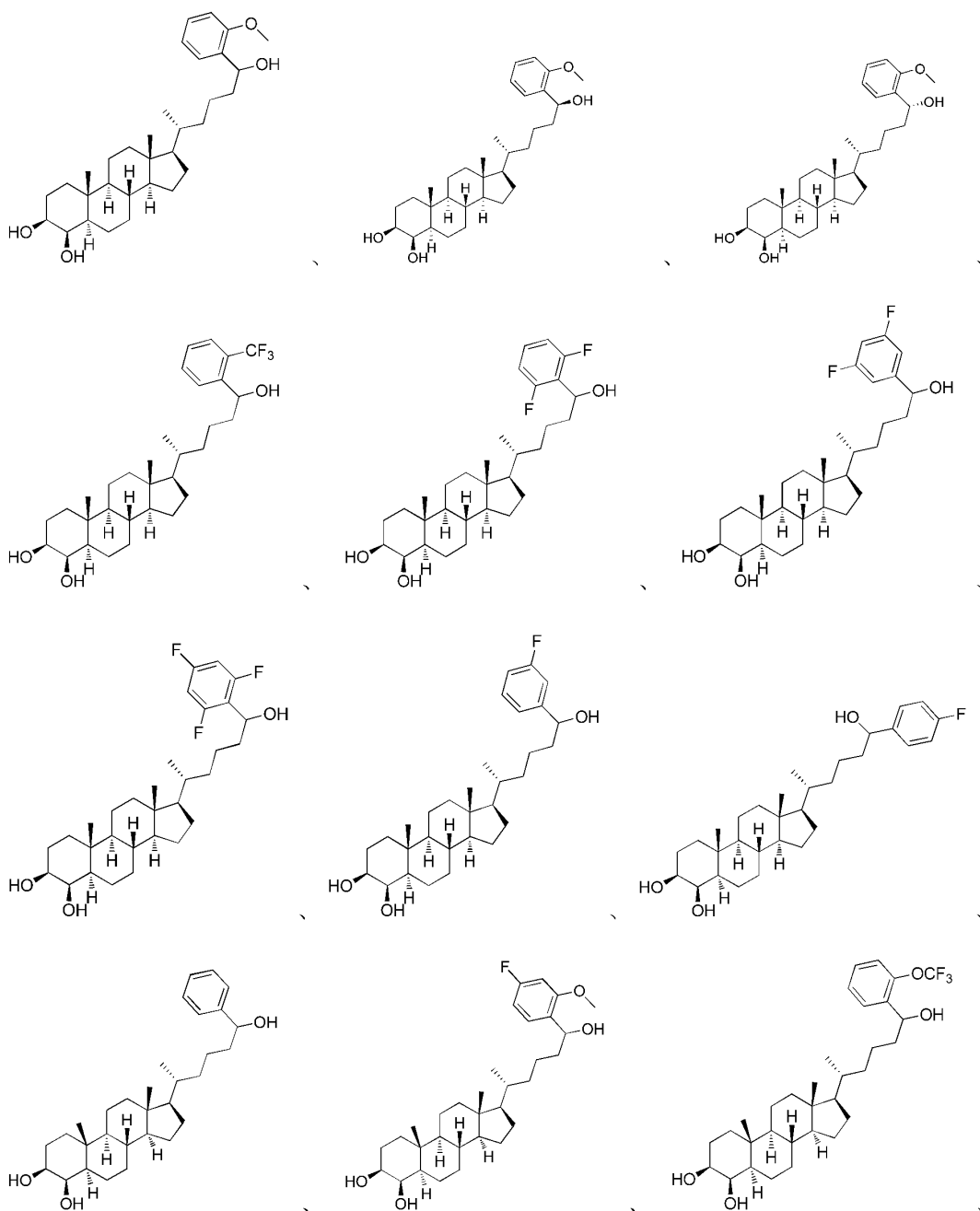
带“*”碳原子表示当为手性碳原子时，为 R 构型、S 构型或者两者的混合;

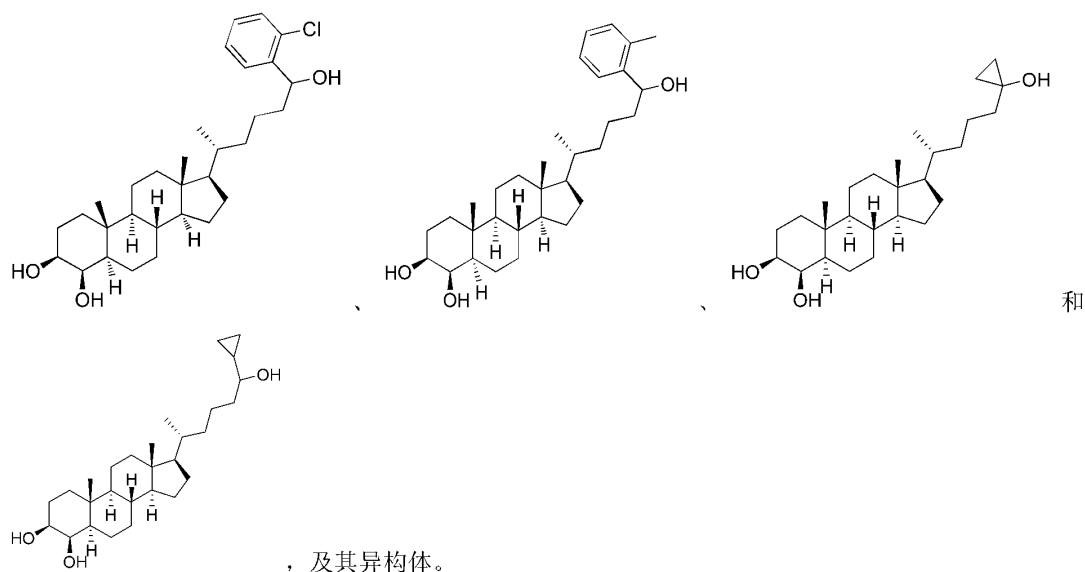
带“#”碳原子表示当为手性碳原子时，为 R 构型、S 构型或者两者的混合;

带“&”碳原子表示当为手性碳原子时，为 R 构型、S 构型或者两者的混合;

如式 1 所示化合物不为以下化合物:

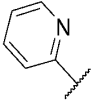
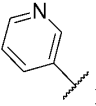
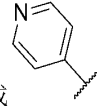
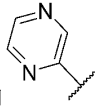
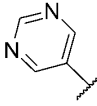


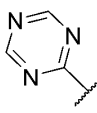
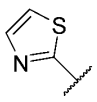
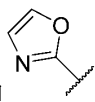
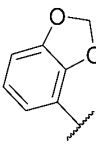




2. 如权利要求 1 所述的式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，满足下述条件中的一个或多个：

- (1) R^{7a} 和 R^{7b} 中，所述卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I；优选为 F；
- (2) 环 A、环 B、环 C 和环 D 中，所述 C_6 - C_{10} 芳基独立地为苯基或萘基，优选为苯基；
- (3) 环 A、环 B、环 C 和环 D 中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-10 元杂芳基”独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个或 2 个的 5-6 元杂芳基”或“杂原子选自 O，杂原子数为 1 个或 2 个的 9-10 元杂芳基”，

优选为吡啶基(例如 、 或 )、吡嗪基(例如 )、嘧啶基(例如 )、

三嗪基(例如 )、噻唑基(例如 )、恶唑基(例如 )或 ；

- (4) 环 A、环 B、环 C 和环 D 中，所述 C_3 - C_6 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环[1.1.1]戊烷基(例如 )，优选为 。

- (5) R^1 中，所述 C_1 - C_6 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，优选为甲氧基；

- (6) R^2 和 R^3 中，所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；优选为甲基；

- (7) R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中，所述卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I；优选为 F 或 Cl，例如 F；

(8) R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中, 所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

(9) R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中, 所述 C_1 - C_6 卤代烷基独立地为 CHF_2 、 CH_2F 或 CF_3 ;

(10) R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中, 所述 C_1 - C_6 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 优选为甲氧基或乙氧基;

(11) R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 中, 所述 C_1 - C_6 卤代烷氧基独立地为 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 或 $-OCF_3$; 优选为 $-OCF_3$;

(12) 环 E 中, 所述 C_3 - C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环[1.1.1]戊烷基 (例

如 , 优选为环丙基或环丁基;

(13) R^E 中, 所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基; 和

(14) R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{e1} 和 R^{e2} 中, 所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基。

3. 如权利要求 1 所述的式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 满足下述条件中的一个或多个:

(1) n_1 为 3;

(2) n_2 为 3;

(3) n_3 为 2;

(4) n_4 为 2;

(5) n_5 为 2;

(6) m_1 为 0、1、2 或 3;

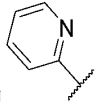
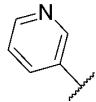
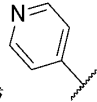
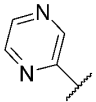
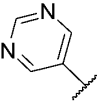
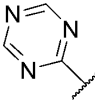
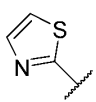
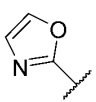
(7) m_2 为 0、1、2 或 3, 例如 2;

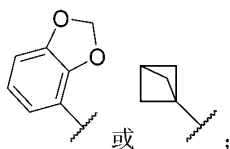
(8) m_3 为 1;

(9) m_4 为 1;

(10) m_5 为 1 或 2;

(11) R^A 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基;

(12) 环 A 为苯基、吡啶基、(例如 、 或 )、吡嗪基 (例如 )、
嘧啶基 (例如 )、三嗪基 (例如 )、噻唑基 (例如 )、恶唑基 (例如 )、



(13) R^B 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基；例如卤素或 C_1 - C_6 烷氧基；

(14) 环 B 为苯基；

(15) R^1 为甲氧基、 或 NH_2 ；

(16) R^{1a} 和 R^{1b} 独立地为 H；

(17) R^C 和 R^D 独立地为卤素；

(18) 环 C 为苯基；

(19) 环 D 为苯基；

(20) 环 E 为环丙基或环丁基；

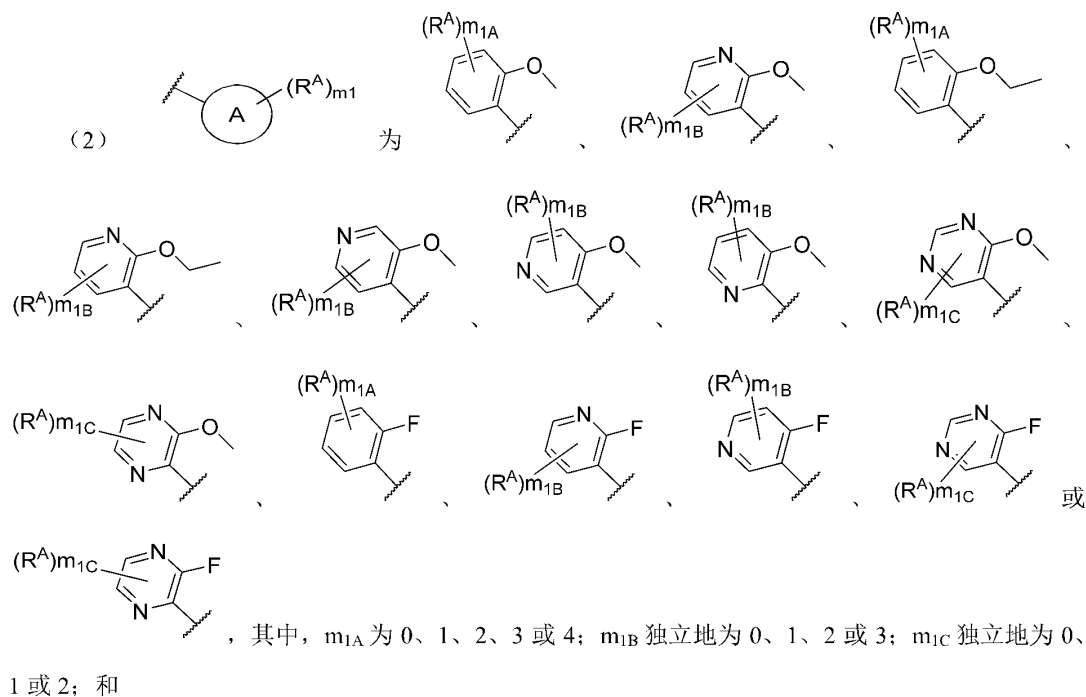
(21) R^{e1} 和 R^{e2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基（例如甲基）；

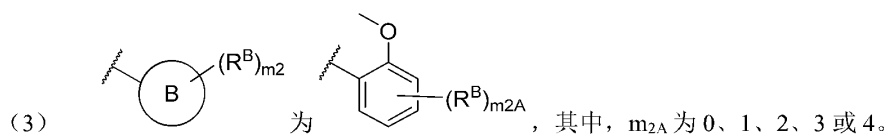
(22) 带“*”碳原子表示当为手性碳原子时，为 S 构型；和

(23) 带“#”碳原子表示当为手性碳原子时，为 R 构型。

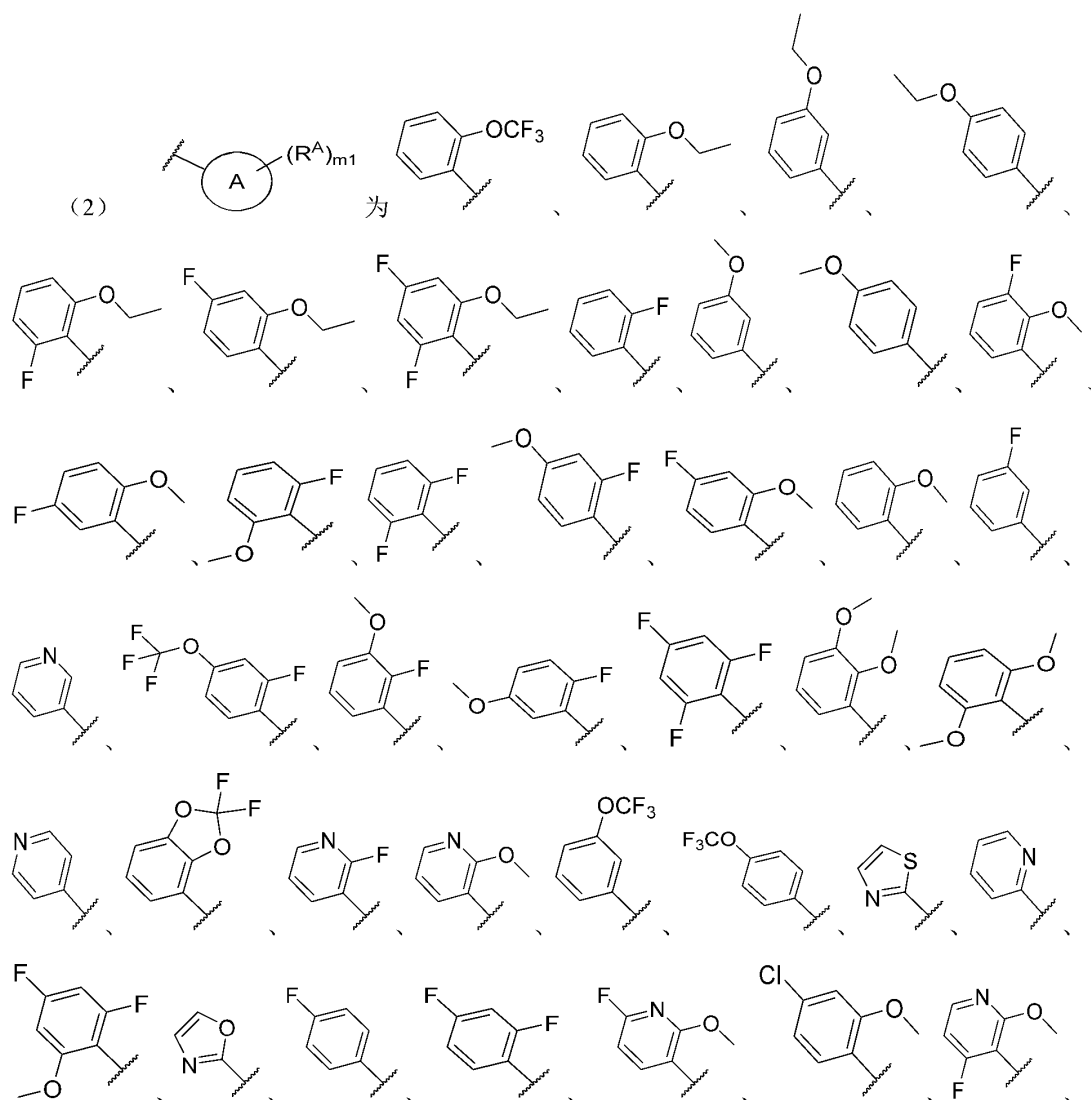
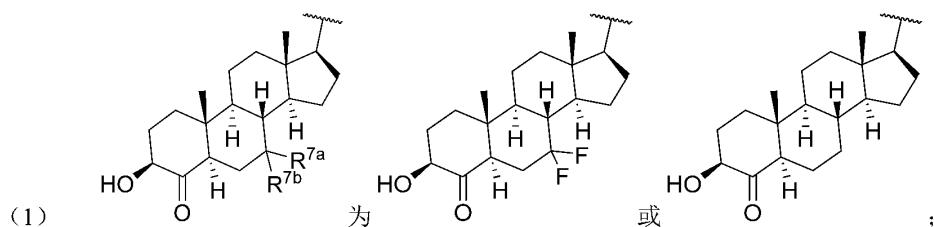
4. 如权利要求 1 所述的式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，满足下述条件中的一个或多个：

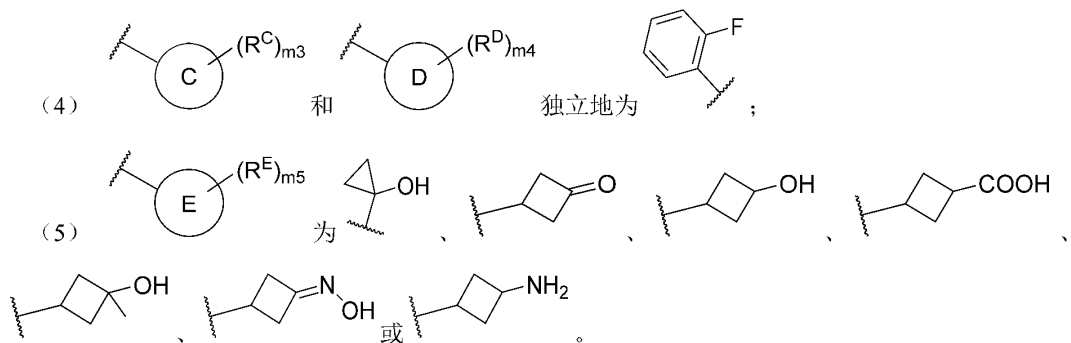
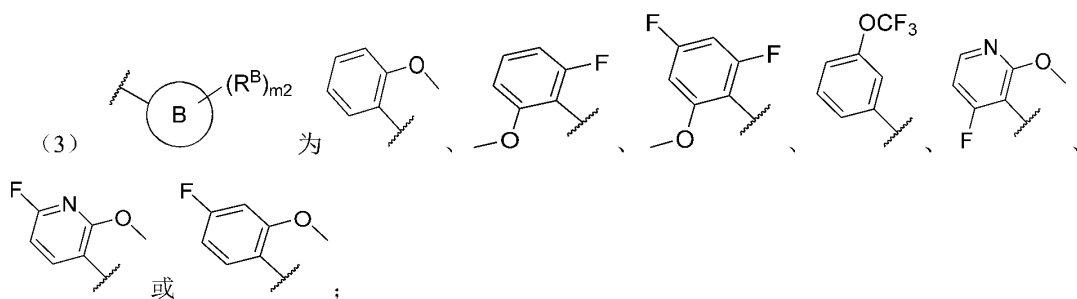
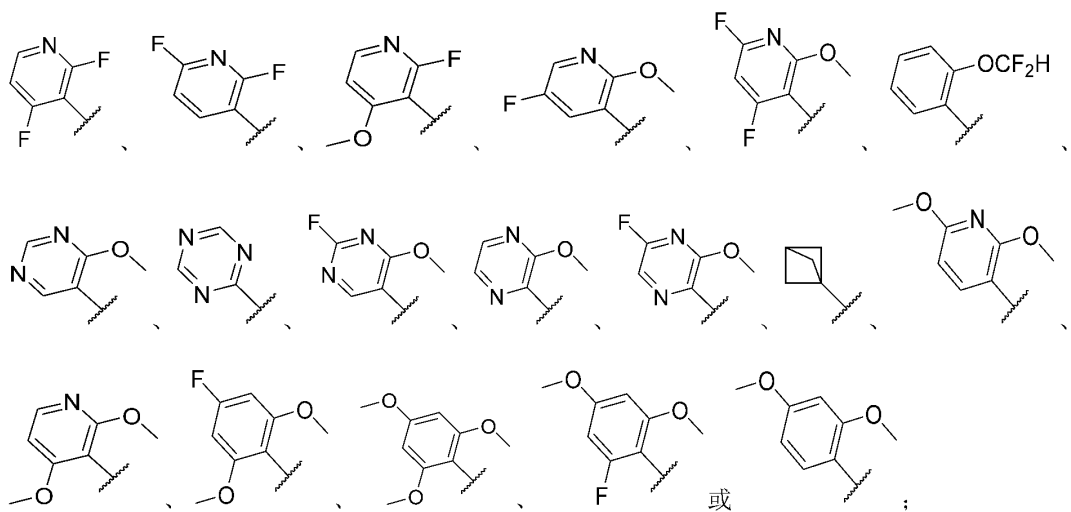
(1) R^{7a} 和 R^{7b} 独立地为卤素（例如 F）；



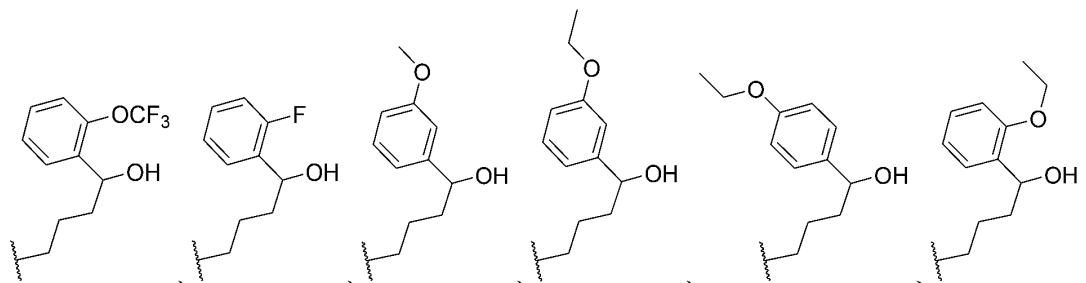


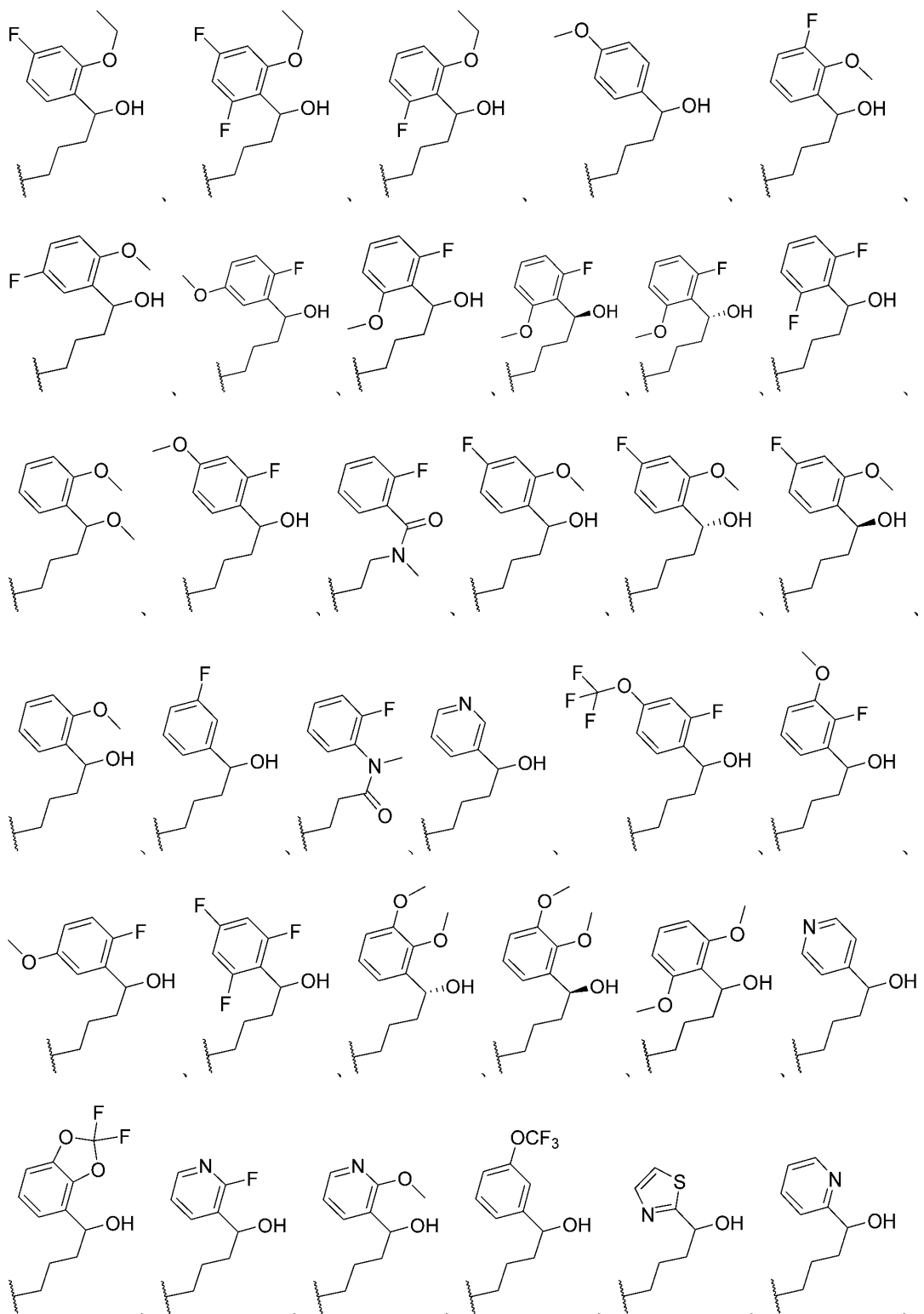
5. 如权利要求 1 所述的式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 满足下述条件中的一个或多个:

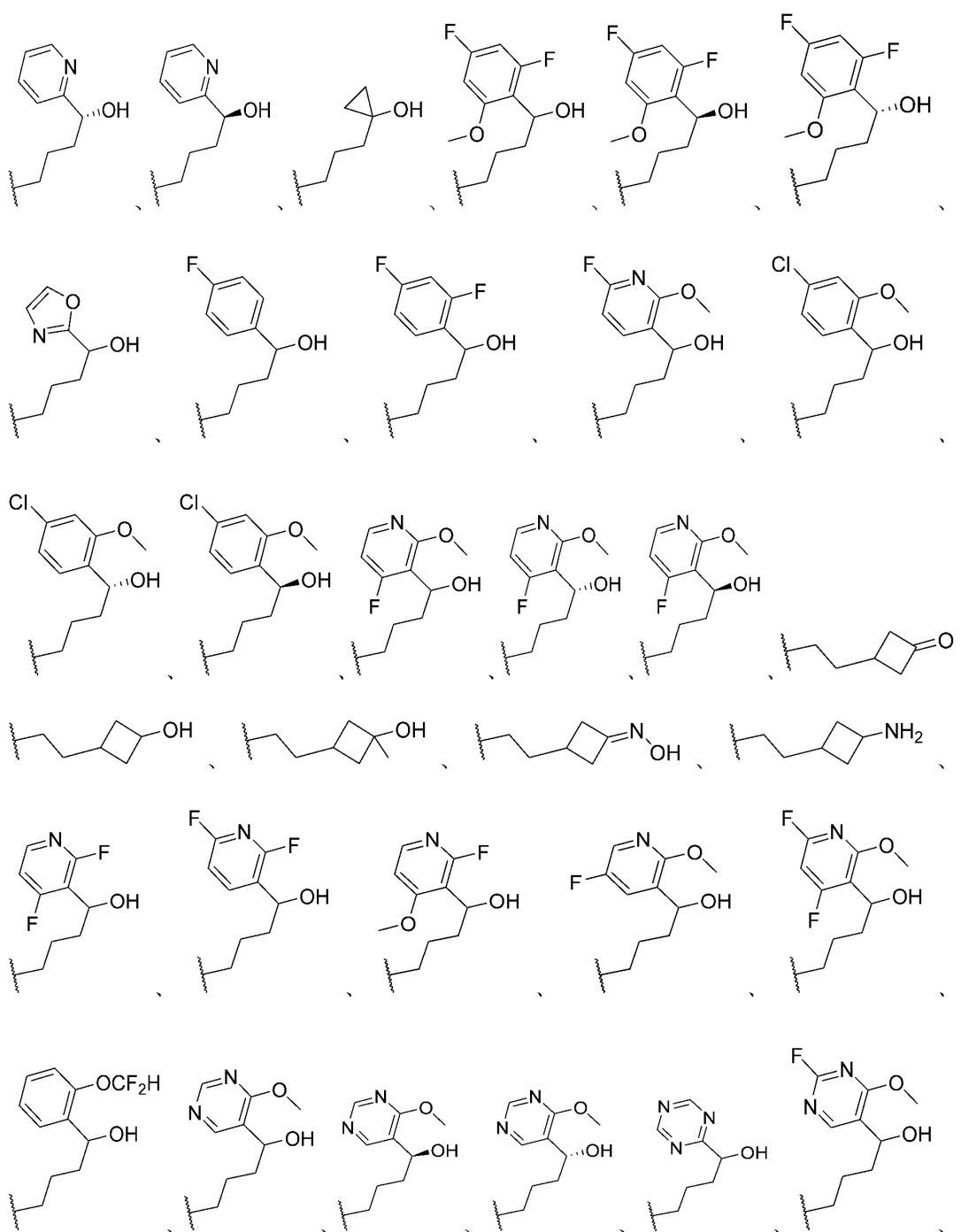


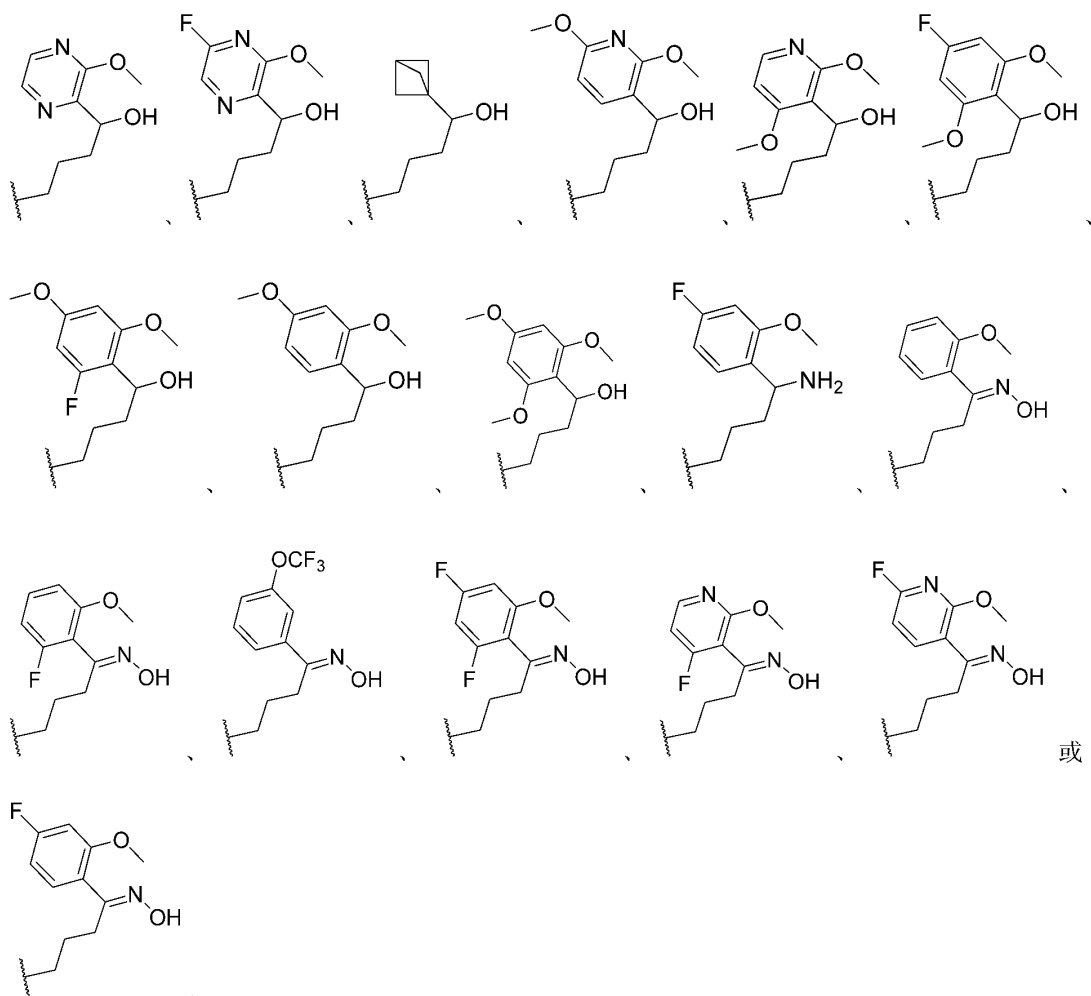


6. 如权利要求 1 所述的式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, R^{22} 为

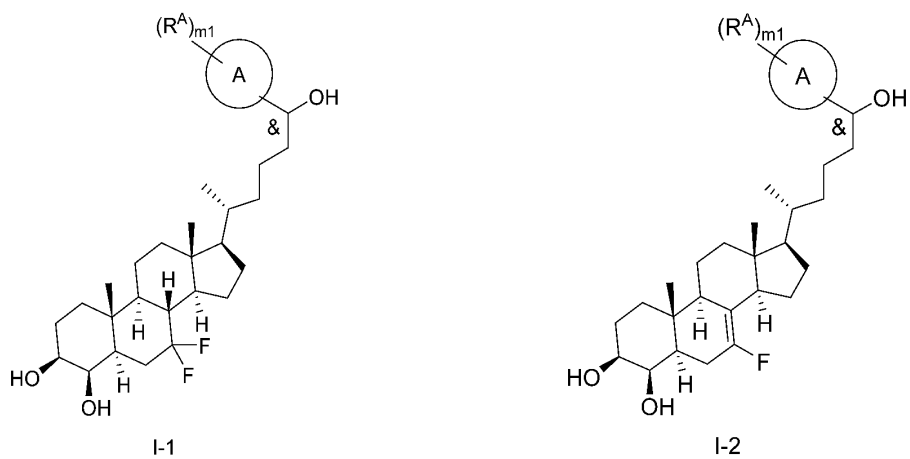


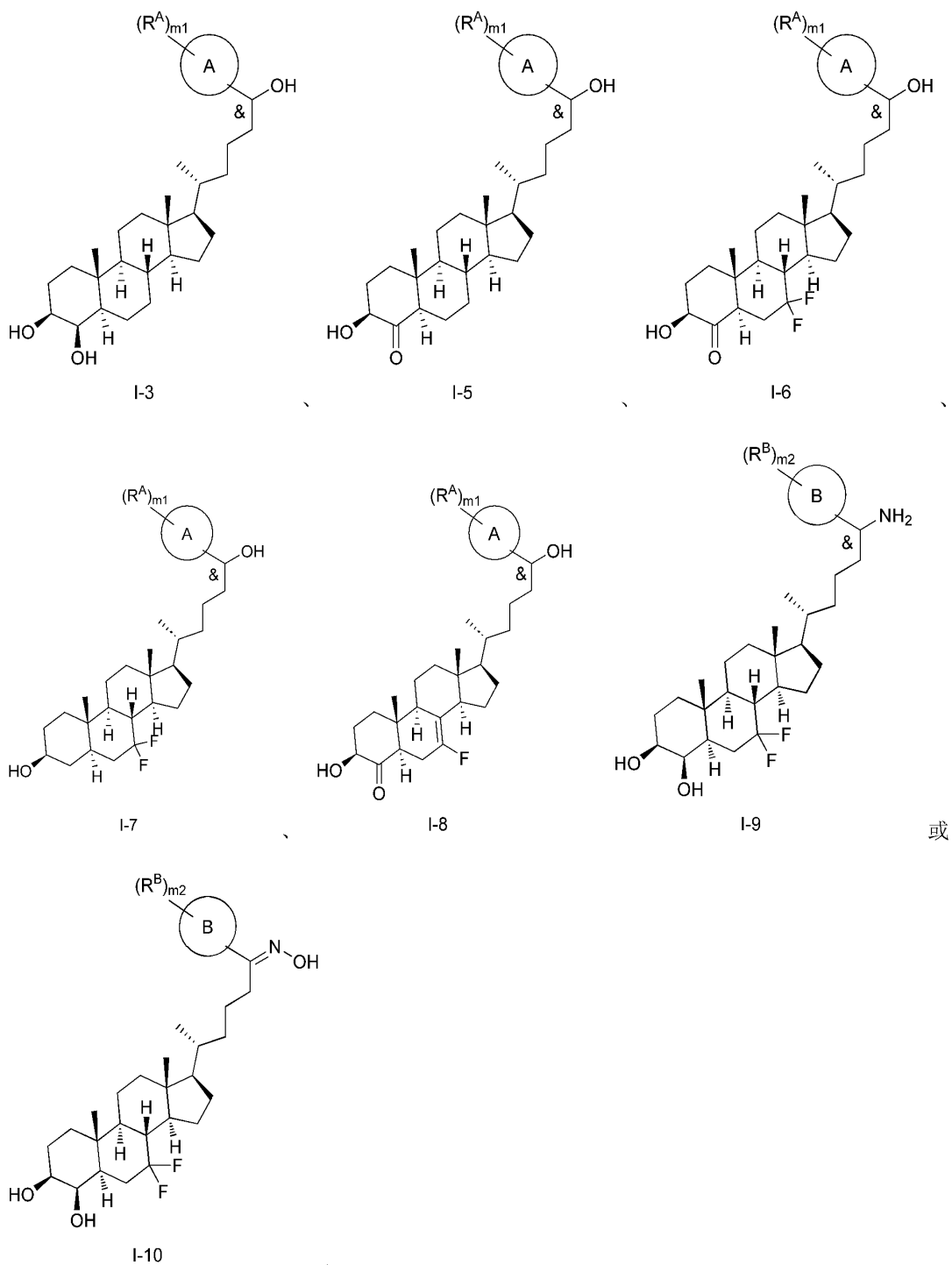






7. 如权利要求 1 所述的式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述式 I 所示化合物为式 I-1、I-2、I-3、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9 或 I-10 所示化合物:

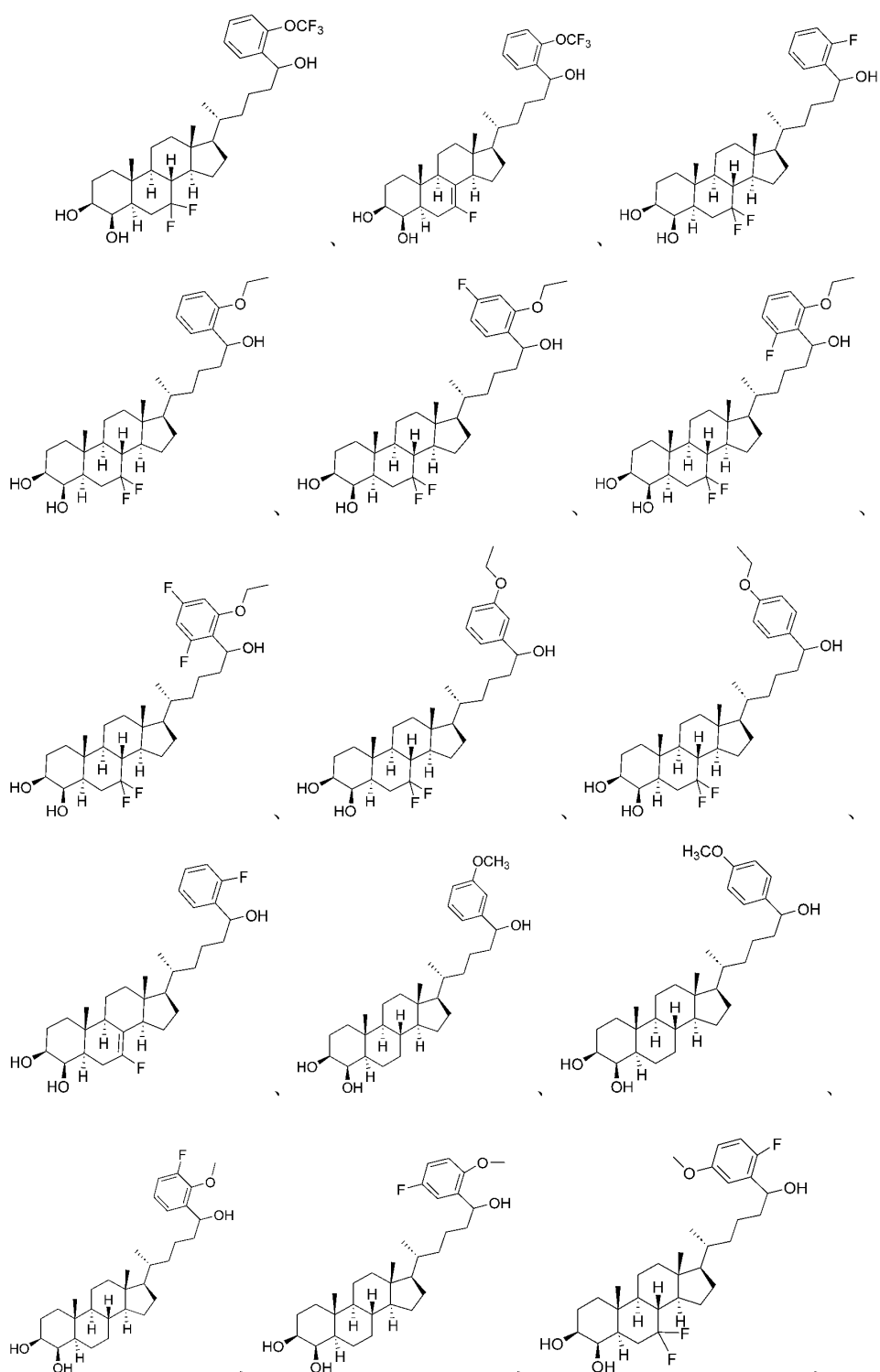


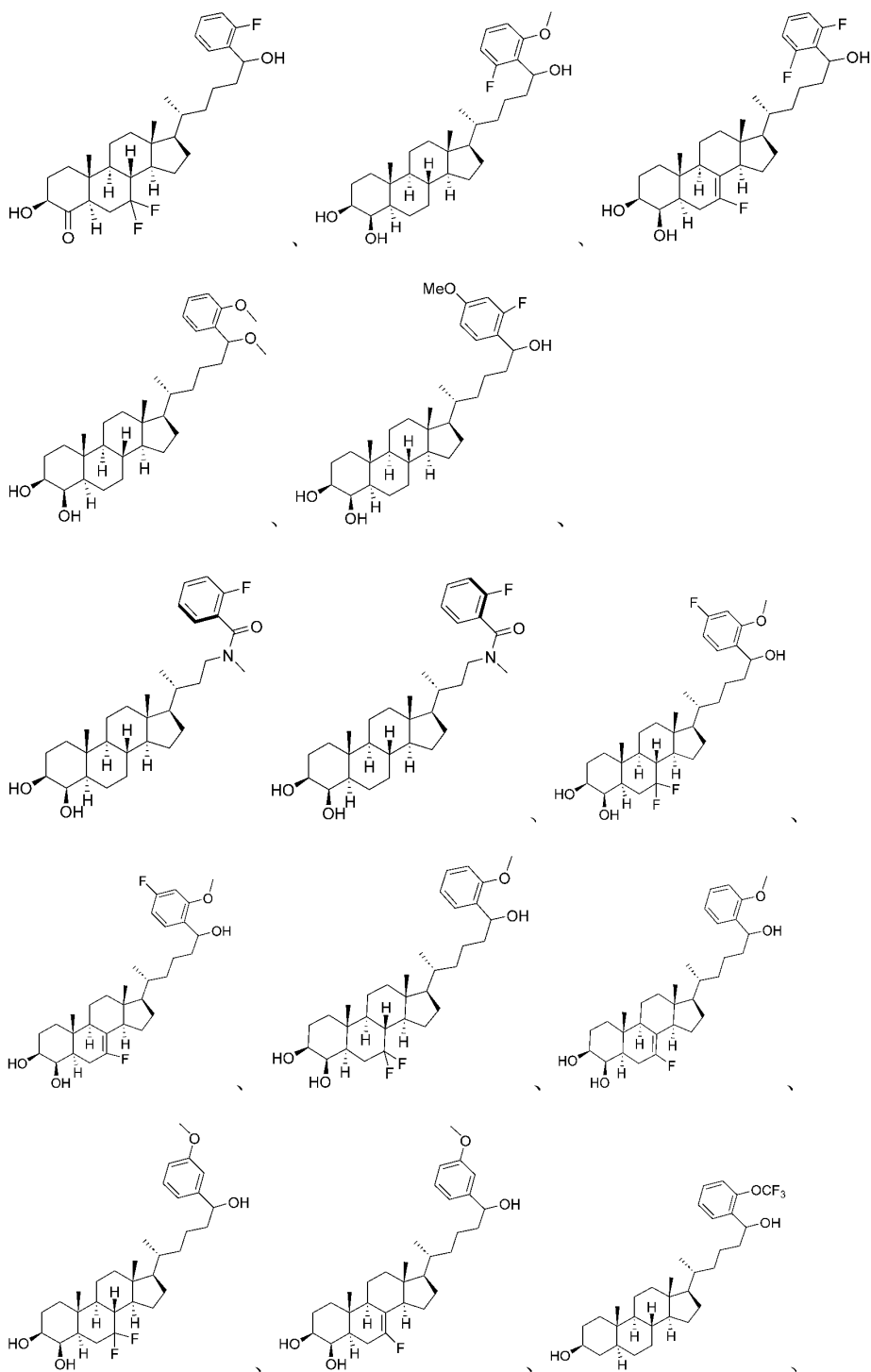


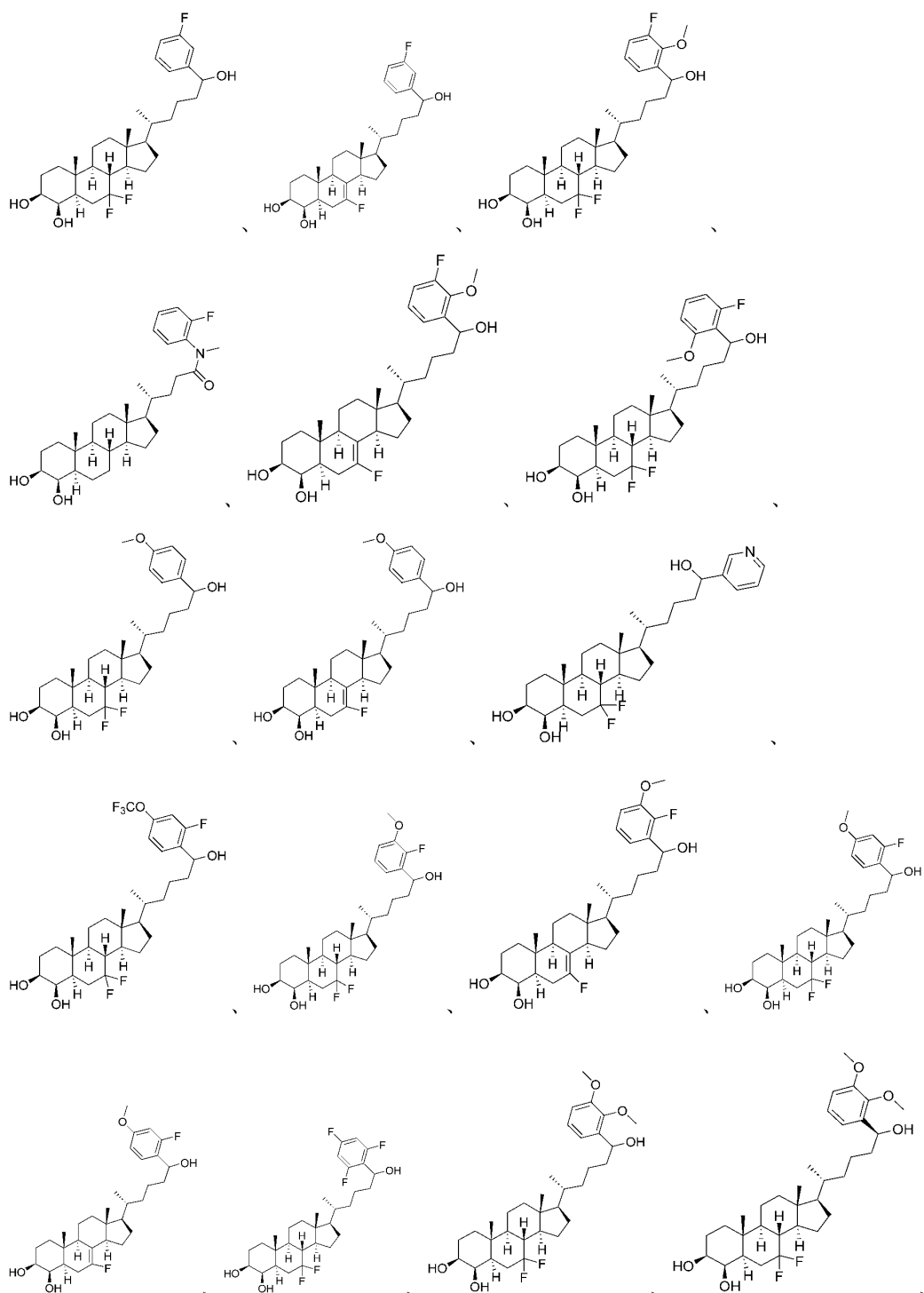
其中，带“&”碳原子表示当为手性碳原子时，为 R 构型、S 构型或者两者的混合；

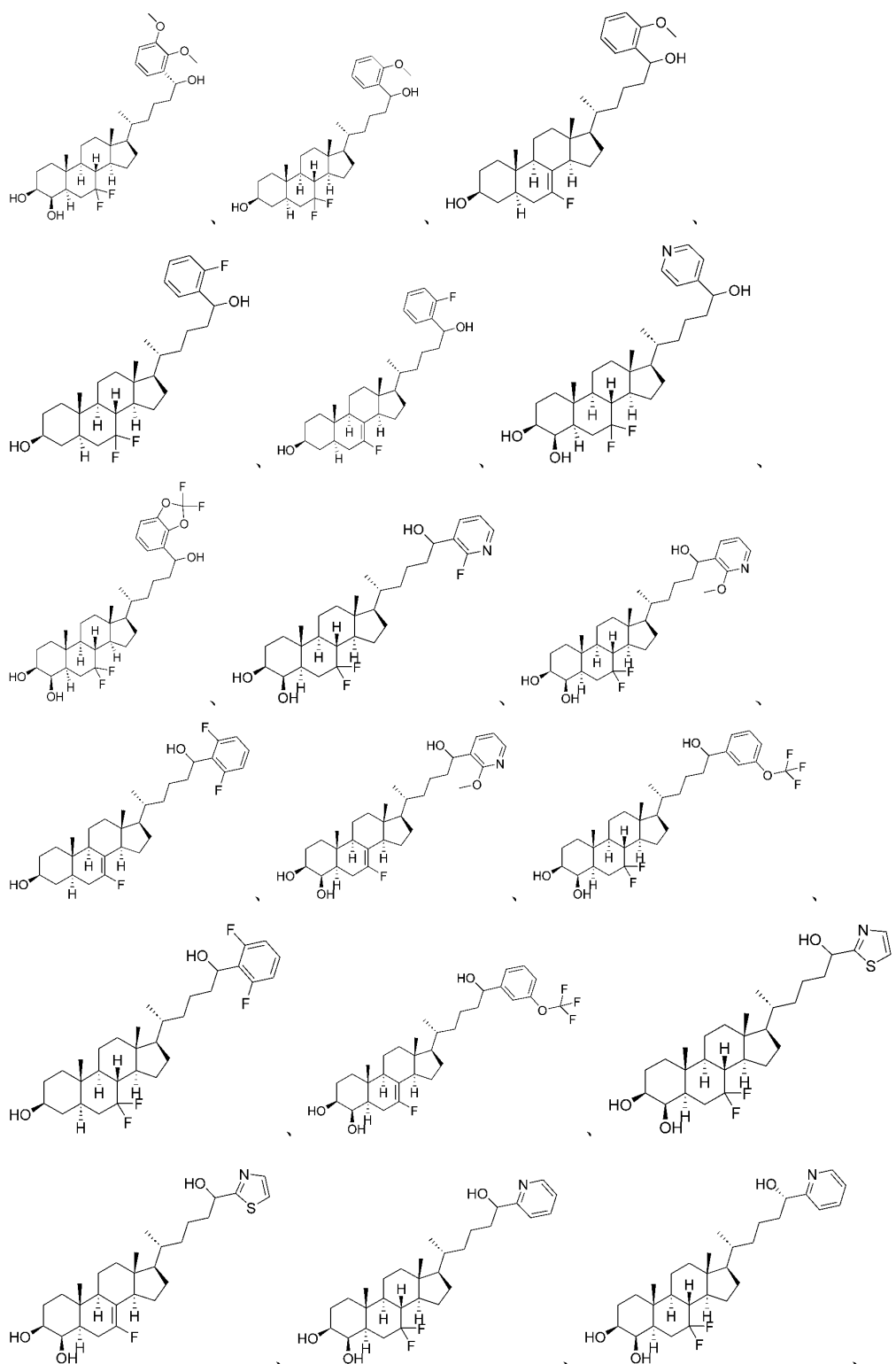
环 A、环 B、 R^A 、 R^B 、m1 和 m2 的定义如权利要求 1-6 任一所述。

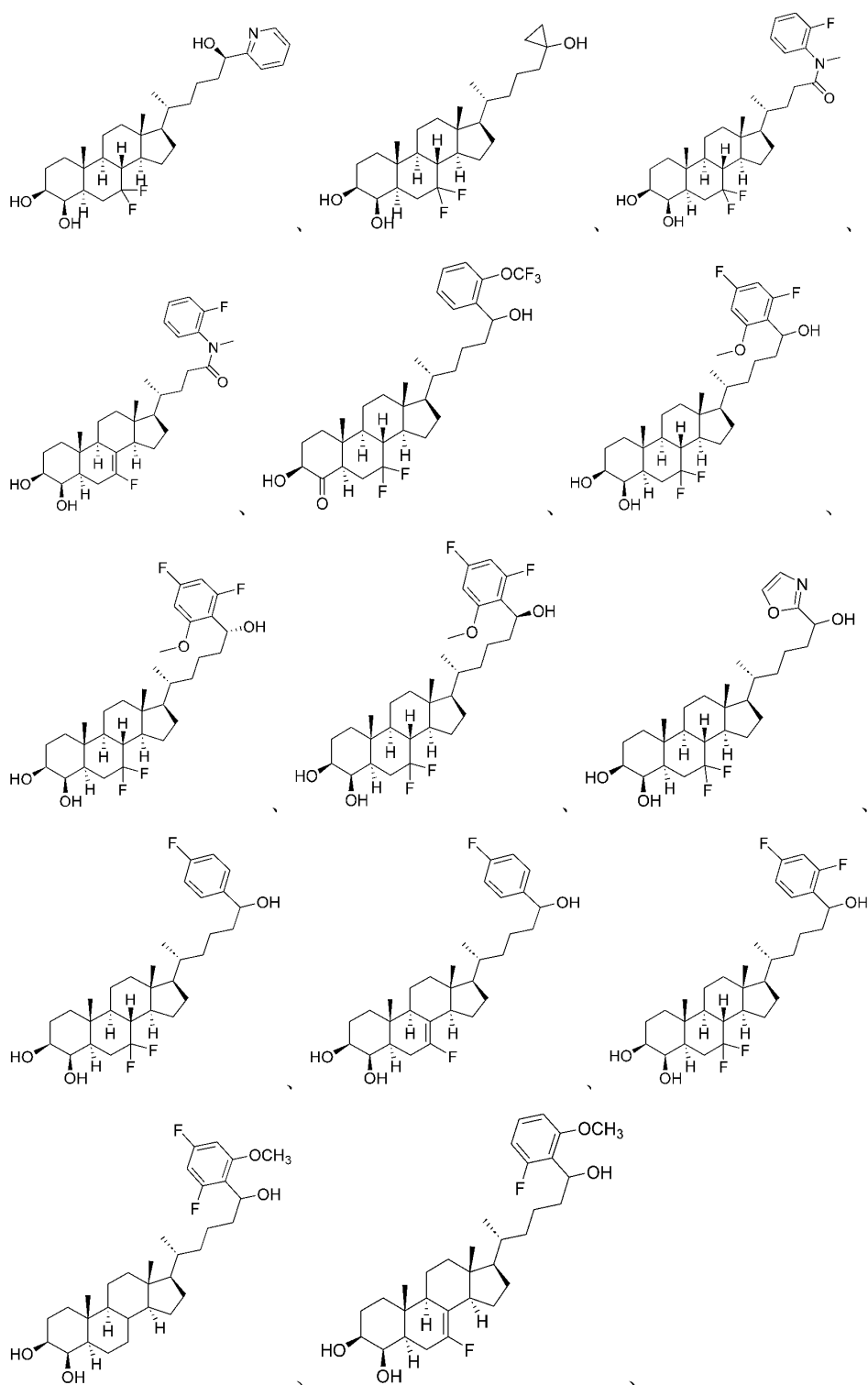
8. 如下任一所示的化合物或其药学上可接受的盐：

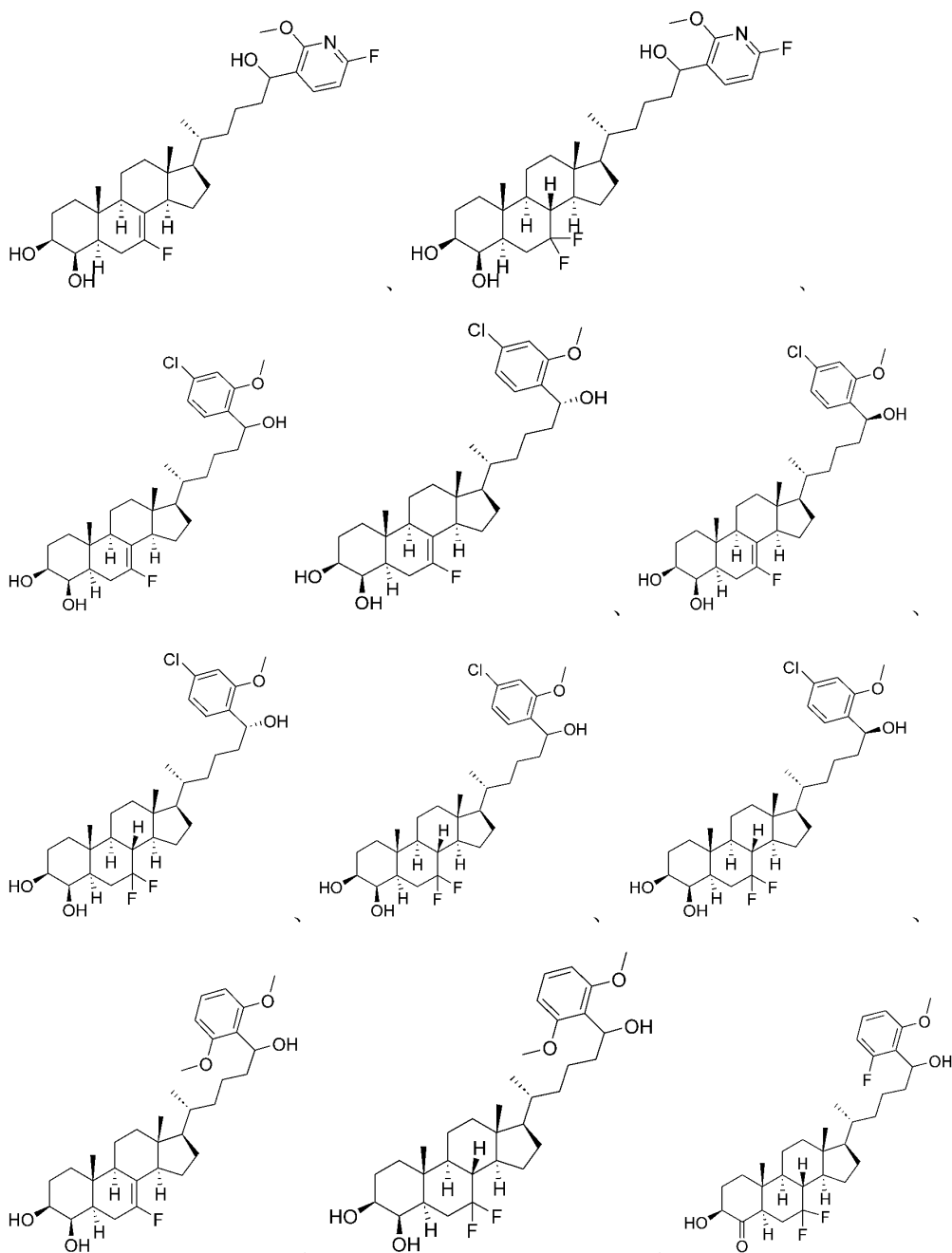


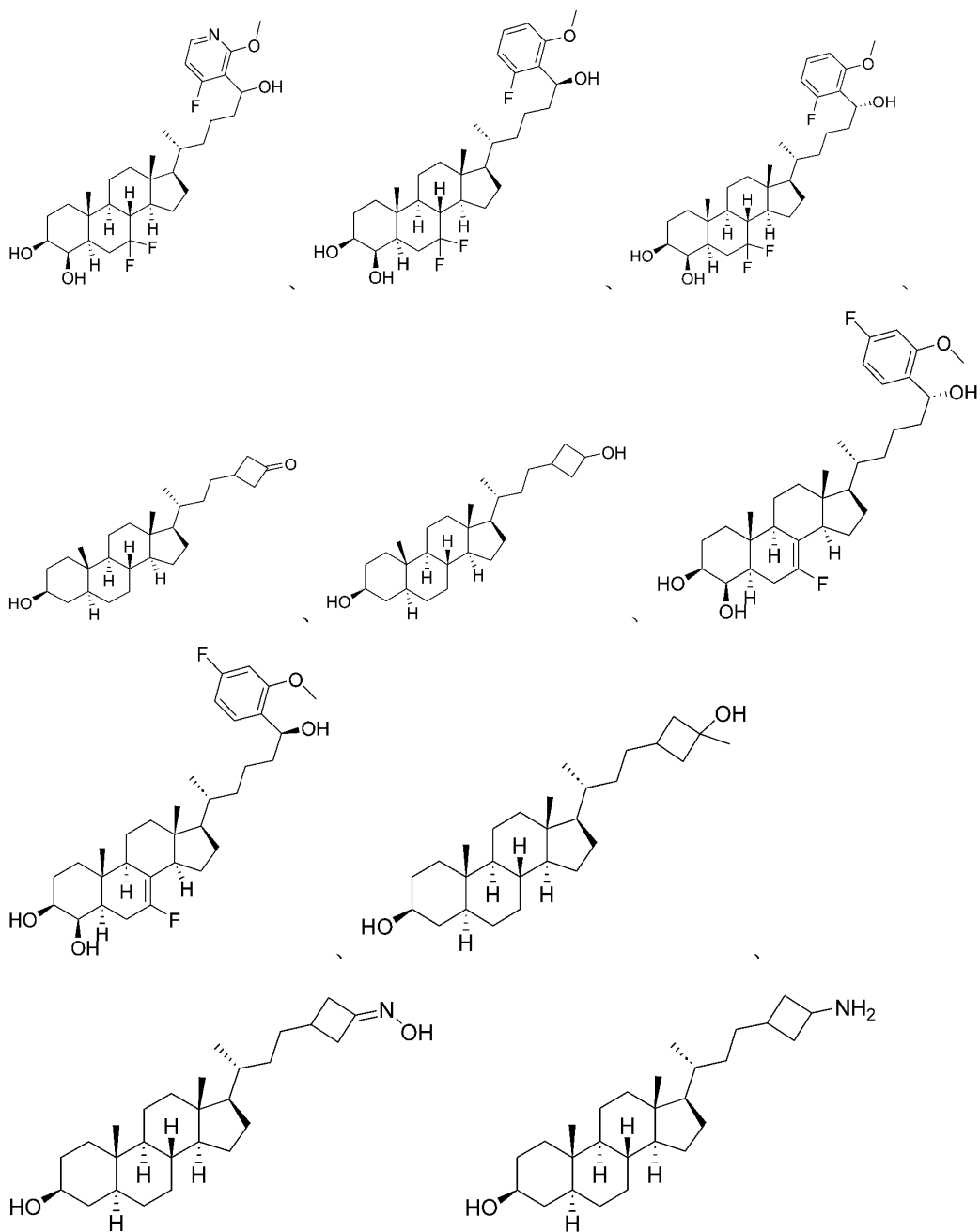


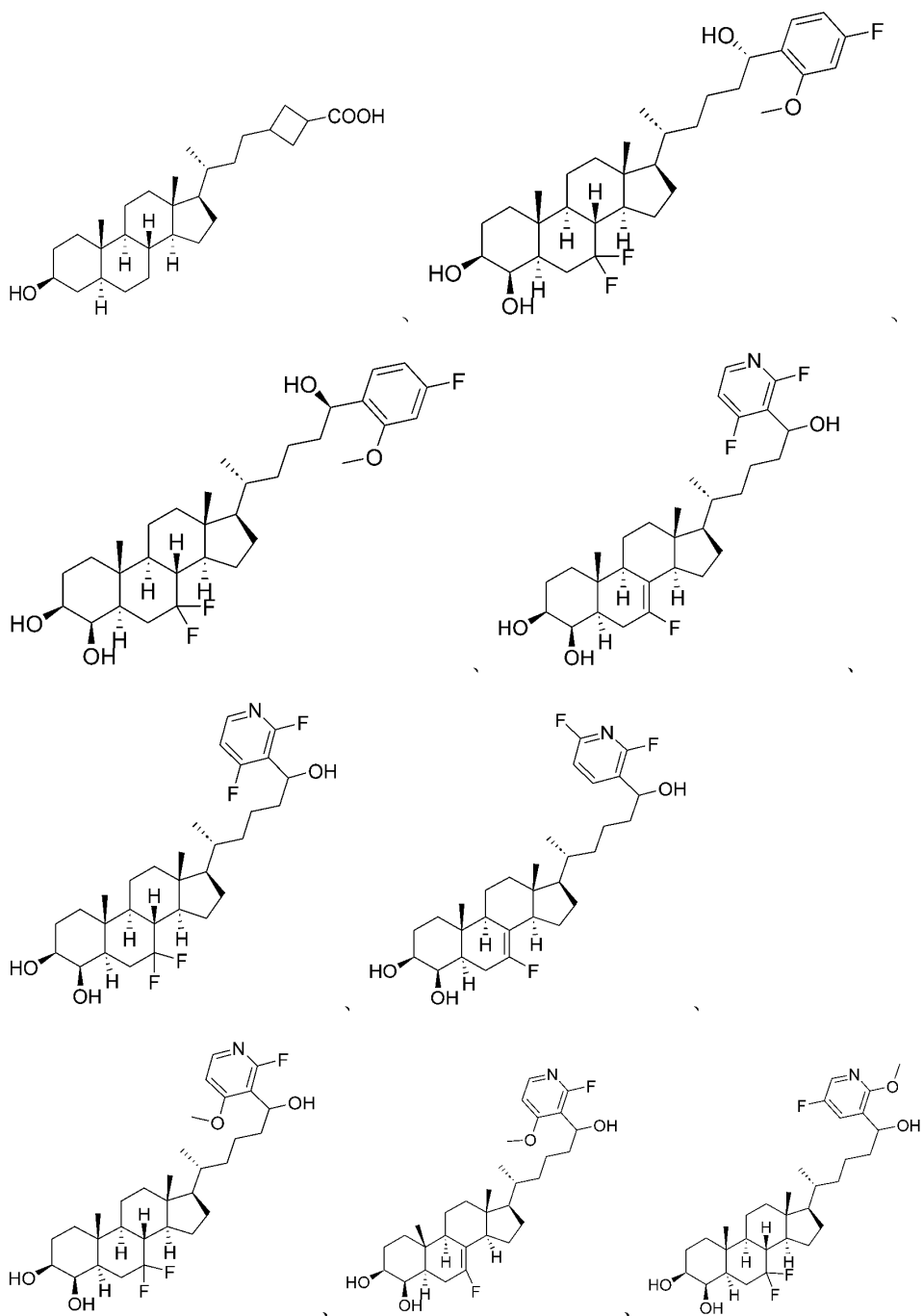


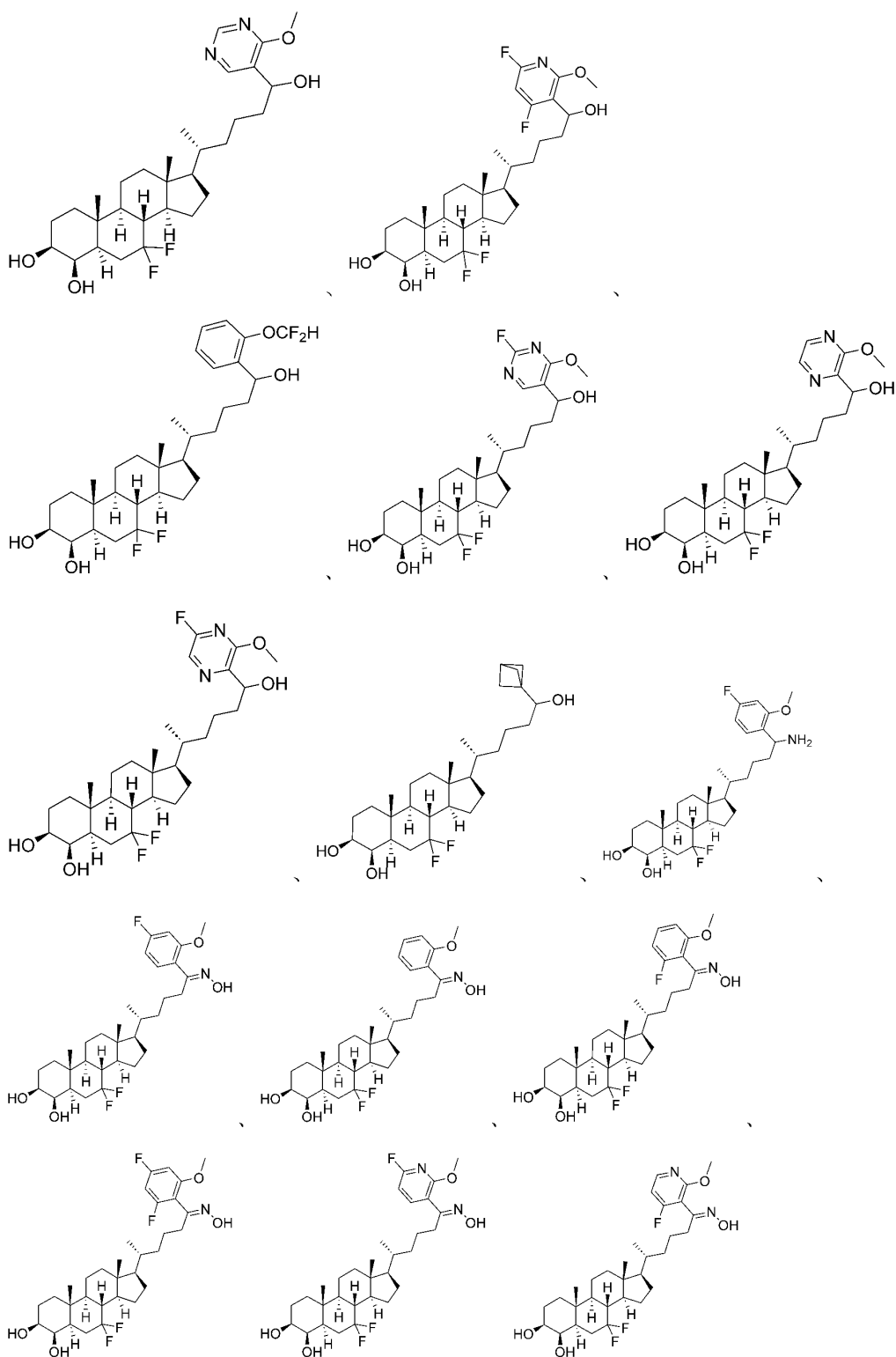


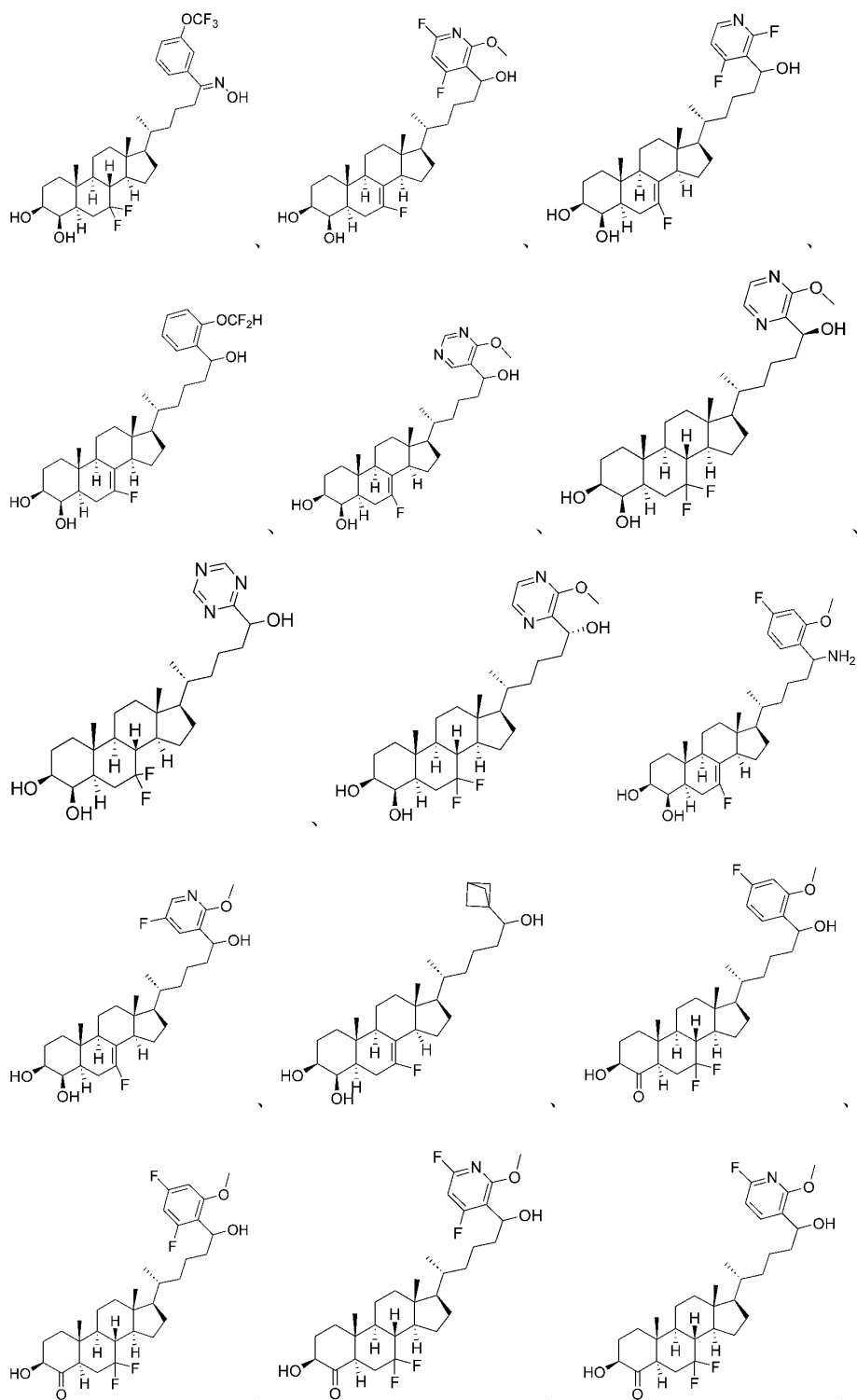


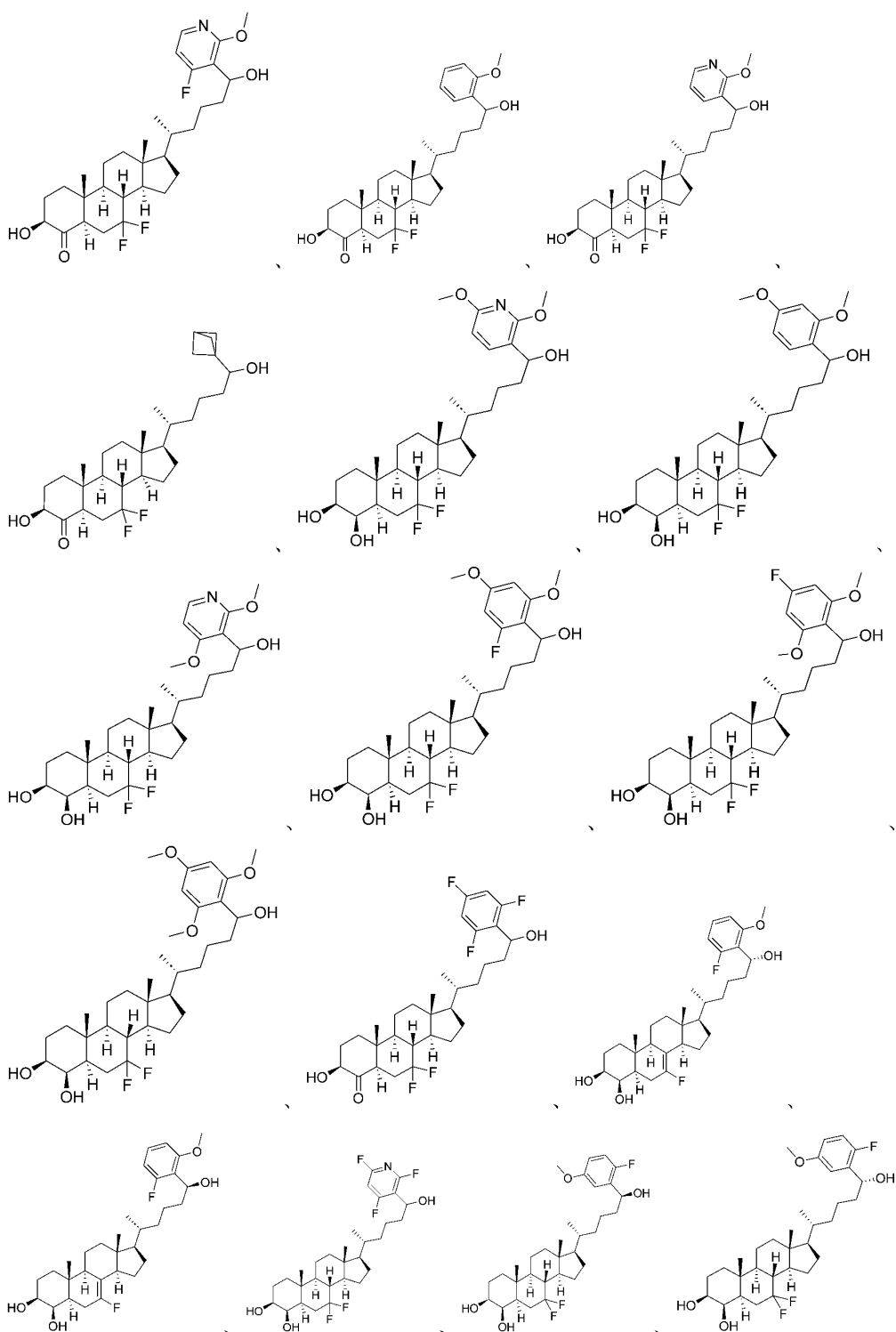


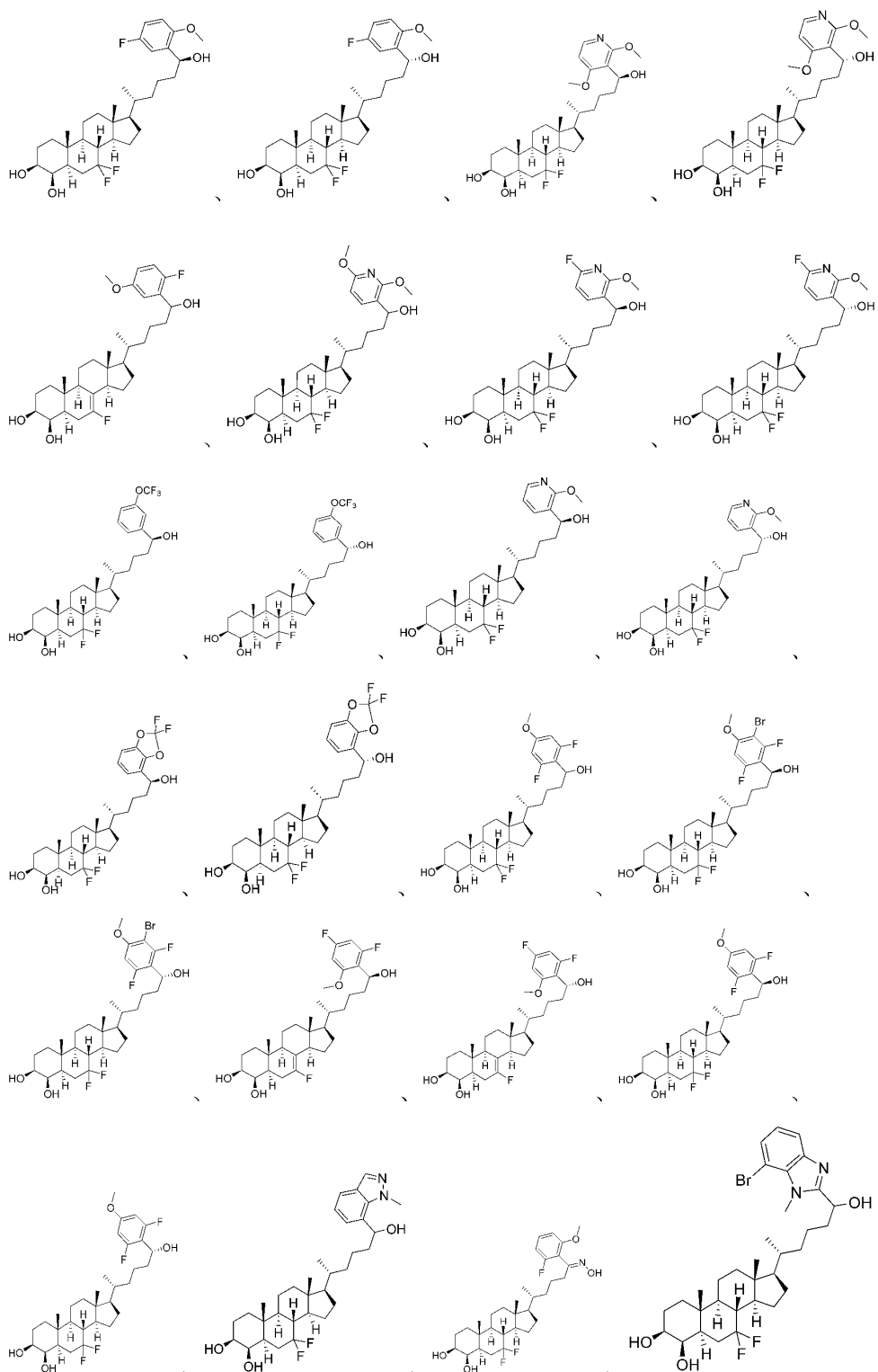


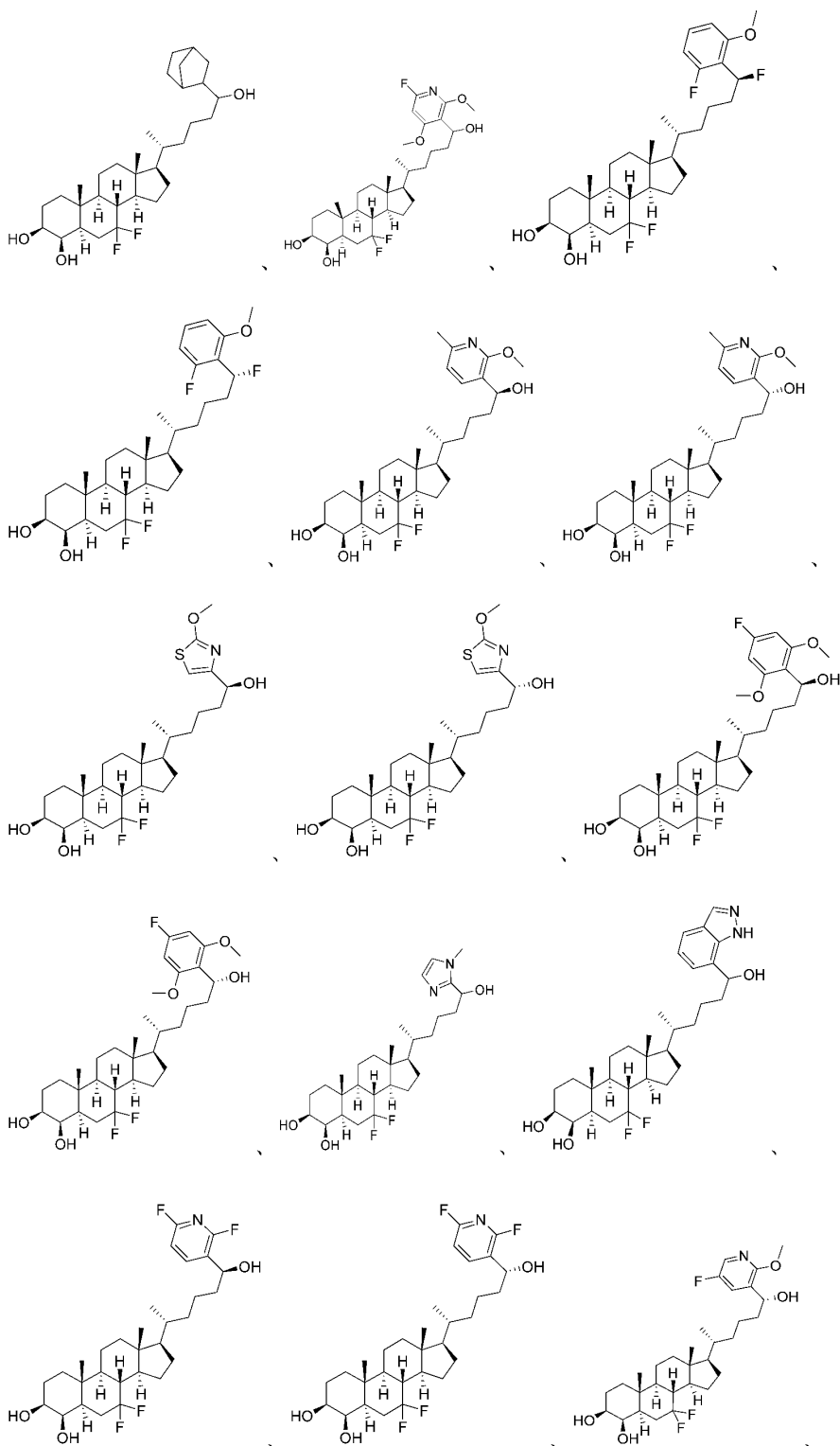


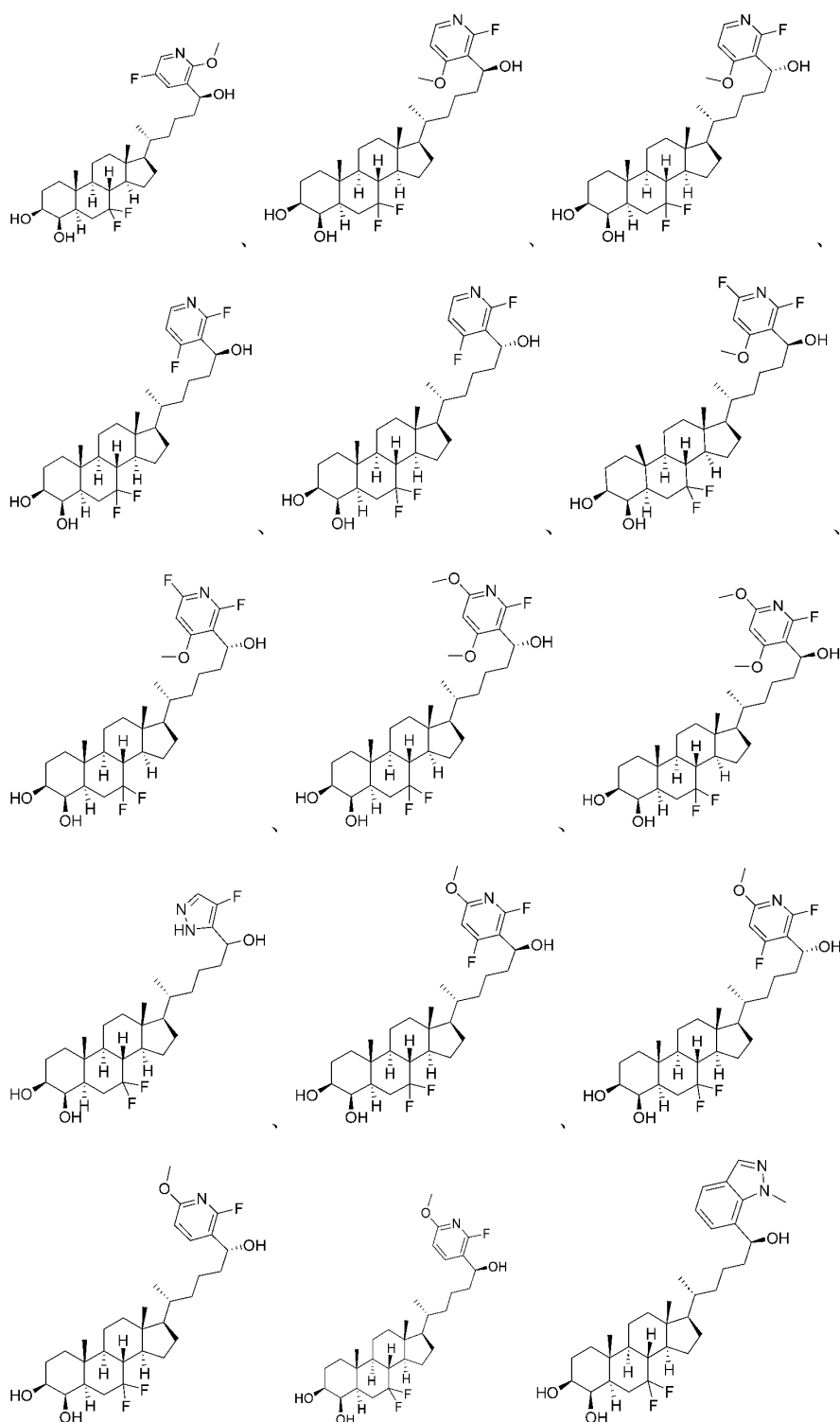


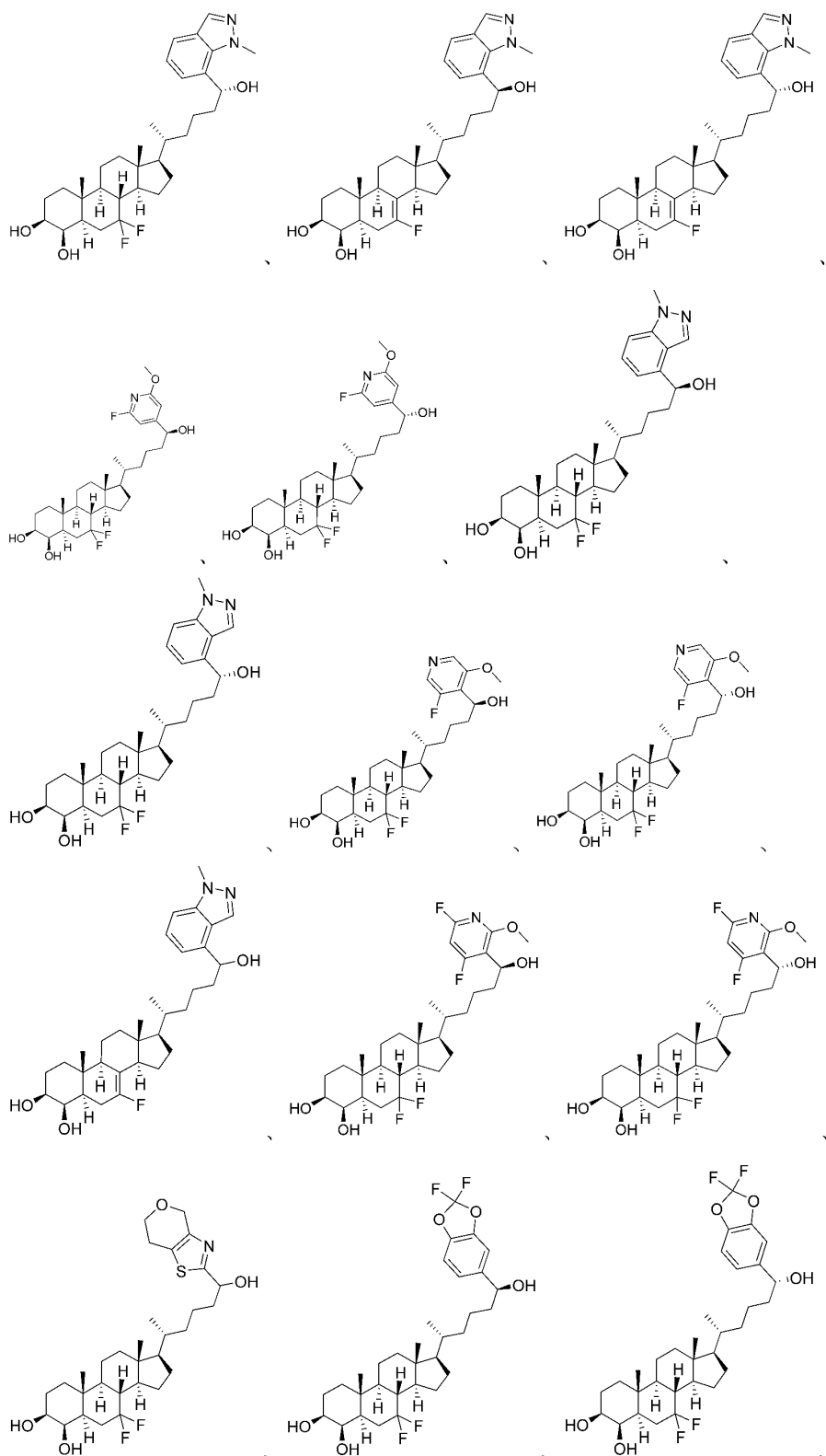


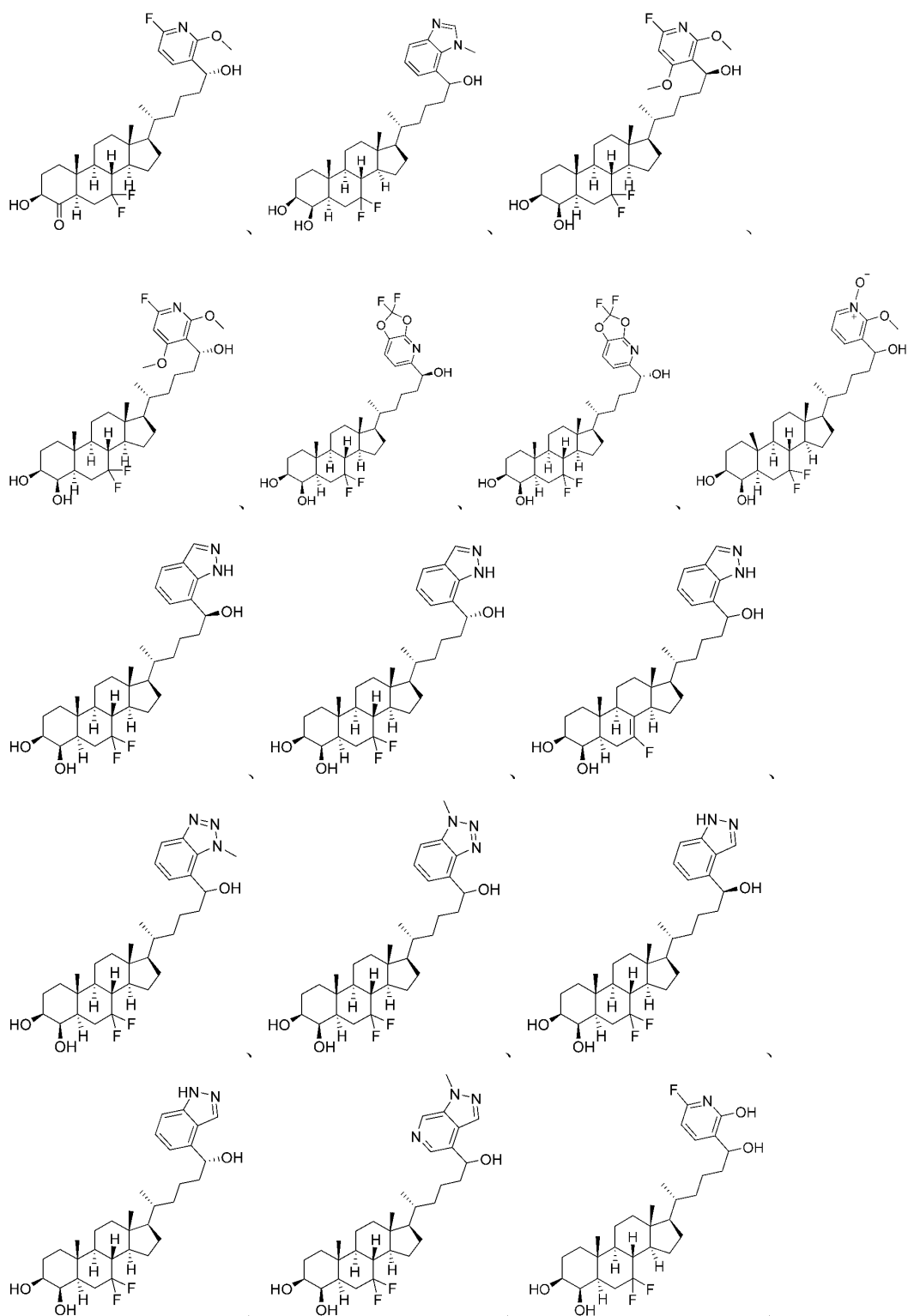


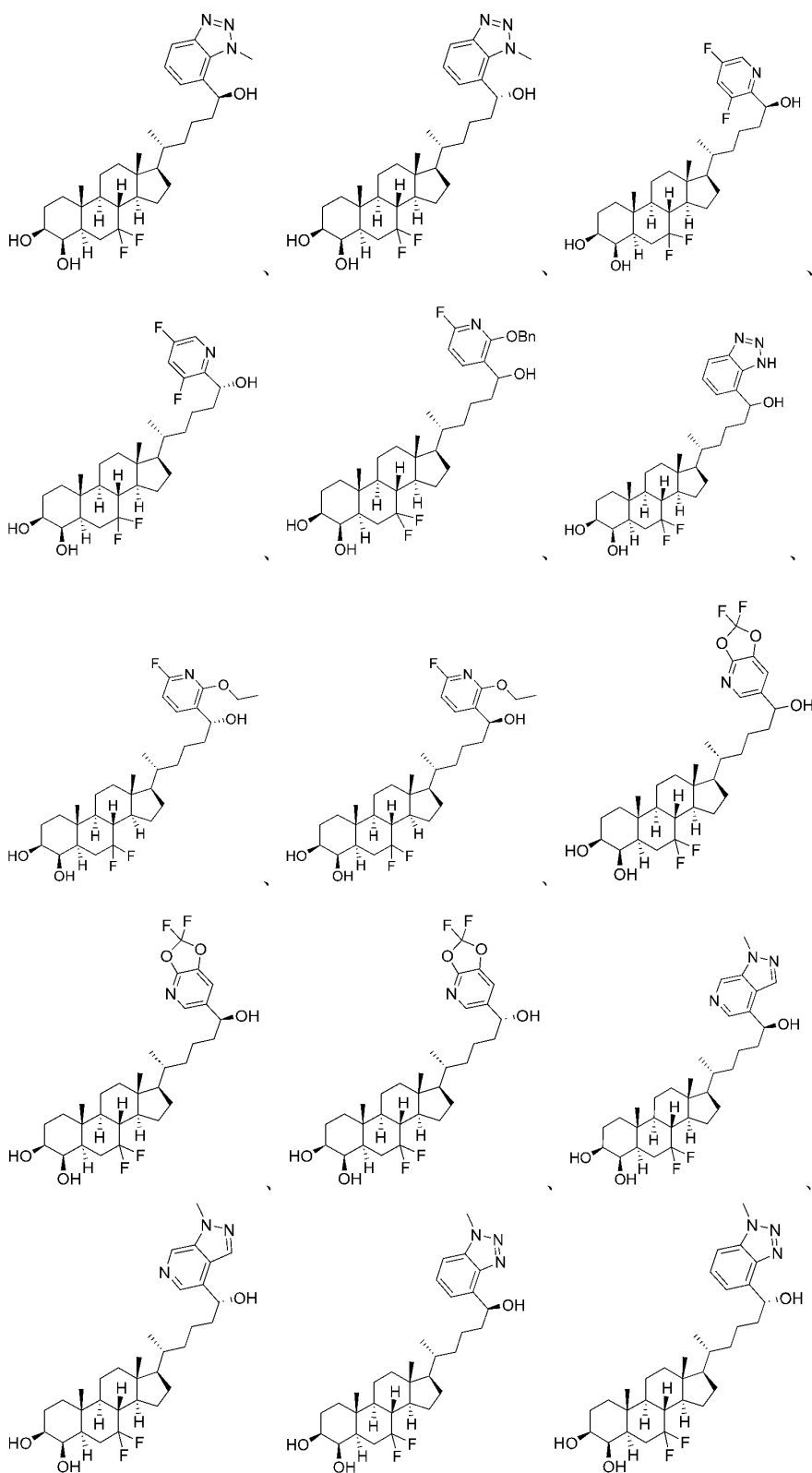


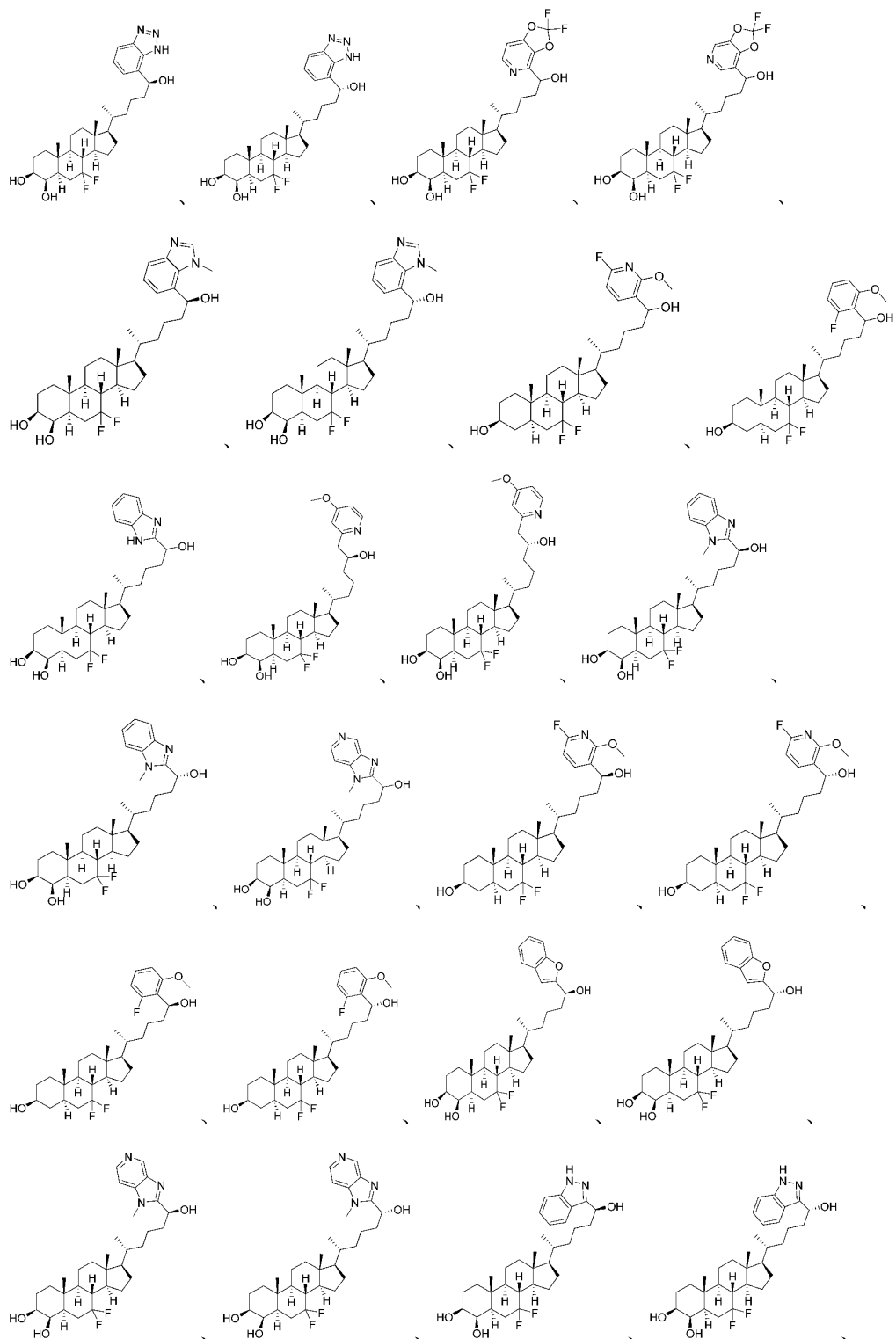


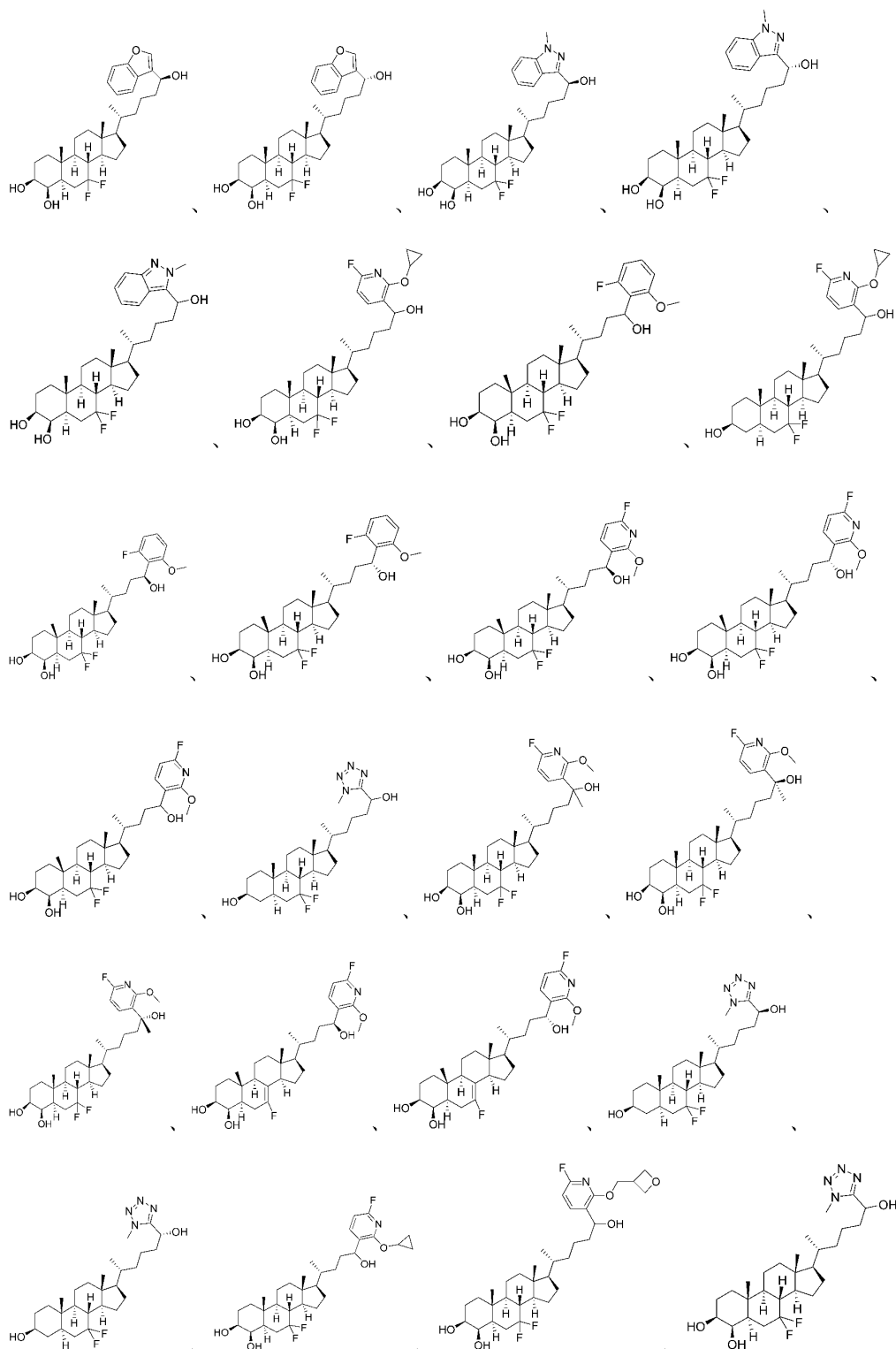


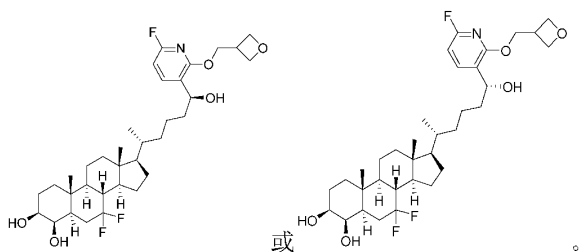












9. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及至少一种药用辅料。

10. 一种如权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求 9 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗疾病的药物中的应用，其中所述疾病为肥胖、高脂血症、脂肪肝、糖尿病、动脉粥样硬化症、心脑血管疾病、肝癌或皮肤损伤。

11. 一种如权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如上所述的药物组合物在制备用于抑制 SREBP 通路的药物中的应用。