

甾类化合物、其制备方法和应用

本申请要求申请日为 2022/1/28 的中国专利申请 2022101071901 的优先权和申请日为 2022/7/22 中国专利申请 2022108692823 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。

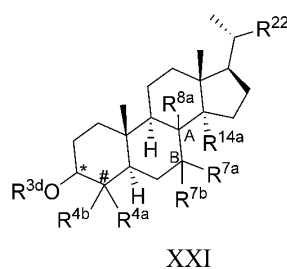
针对高脂血症,其发病机制主要是饮食或基因突变等因素引起的脂质合成增加或者脂质转运异常导致血液胆固醇和脂肪酸等脂质的过量累积。目前临床以他汀类药物和贝特类药物为主要调脂药物,其中他汀类药物的作用机理即是通过抑制细胞胆固醇合成途径同时促进血液胆固醇逆向运输实现的。表明靶向细胞脂质合成途径关键因子是有效降低脂质水平的重要手段。

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。

本发明还提供了一种式 XXI 所示化合物或其药学上可接受的盐:



其中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ;

R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$;

R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH;

R^{4b} 为 H、F、 NH_2 、OH 或 CF_3 ;

R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们连接的碳原子一起共同形成 或 ;

R^{7a} 为 H、F、 NH_2 、 CH_3 或 CF_3 ;

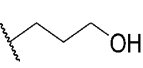
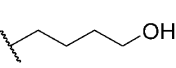
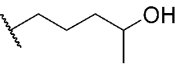
R^{7b} 为 F 或 OH;

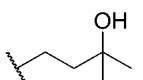
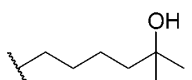
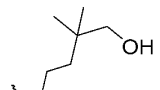
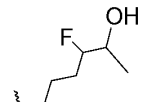
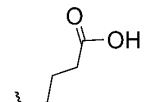
或者, R^{7a} 和 R^{7b} 以及它们连接的碳原子一起形成 或 ;

R^{8a} 为 H 或 F;

R^{14a} 为 H;

R^{22} 为  或 R^{21} ;

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、

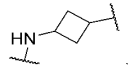
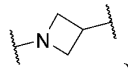
、、、、、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$;

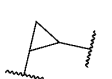
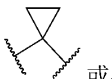
每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$ ，其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 $-X-$ 代替;

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$ ，其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 $-Y-$ 代替;

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-Y-$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基;

每个 Y 独立地为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、、、 $-CH=CH-$ 、、

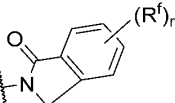
、 或 $-CHR^g-$;

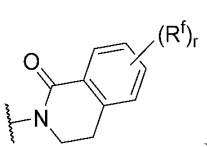
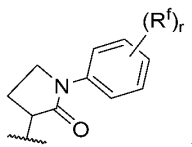
R^g 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为 $-NR^{21a}R^{21b}$;

R^B 为 $-N(R^{21a})-C(O)R^{21b}$ 或 $-N(R^{21a})-S(O)_2R^{21b}$;

R^D 为 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 R^C 、 $-CH(CH_3)-OH$ 或 $-C(CH_3)_2-OH$;

每个 R^C 独立地为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 、 CN 、 $-C(O)R^E$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基、、

、、3-6 元杂环烷基或 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基是未取代的或者被 p 个 R^e 取代;

R^E 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

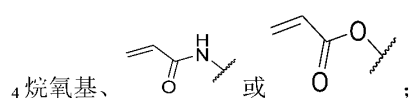
每个 R^{21a} 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

每个 R^{21b} 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代；

或者，在 $-NR^{21a}R^{21b}$ 中， R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基，其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代；

每个 m 、 p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5；

每个 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、NO₂、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4}



R^{21c} 为 H、F、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{3-6} 环烷基；

R^{21d} 为 F、 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21e}$ ，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

或者， R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

L^4 为 C_{1-4} 亚烷基；

R^{21e} 为 OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4；

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F、Cl、OH、CN、NO₂、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或氟代 C_{1-4} 烷氧基；

所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 或 S；式 XXI 中，*标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合；#标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；A 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；B 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

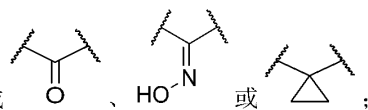
在本发明某些优选实施方案中，所述的式 XXI、XVI、XIX、XXIII、XXIV 或 XXVI 所示的化合物或其药学上可接受的盐中的某些基团如下定义，未提及的基团同本发明任一方案所述（简称“在一些实施方案中”或“在一些优选的实施方案中”）。

在一些实施方案中，如前所述的式 XXI 所示化合物中， R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ； R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$ ；

R^{4a} 为 H、F、CH₃、CF₃ 或 OH；

R^{4b} 为 H、F、OH、CH₂OH、CN、COOH、CF₃ 或环丙基；

或者, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成

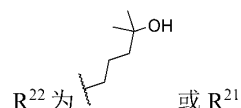


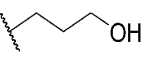
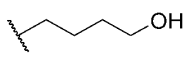
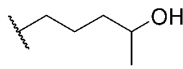
R^{7a} 为 H、F、 CH_3 或 CF_3 ; R^{7b} 为 F 或 OH; 或者, R^{7a} 和 R^{7b} 以及它们连接的碳原子一起形成

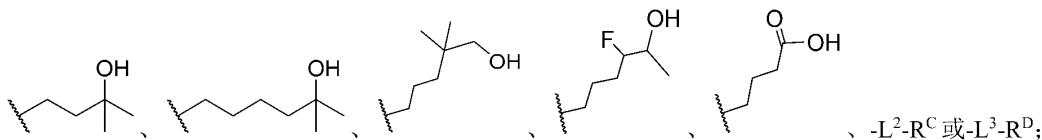


R^{8a} 为 H 或 F;

R^{14a} 为 H;



R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、

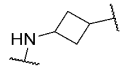
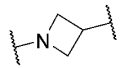
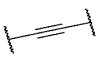


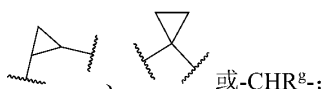
每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 $-X-$ 代替;

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 $-Y-$ 代替;

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-Y-$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基;

每个 Y 独立地为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、、、 $-CH=CH-$ 、、



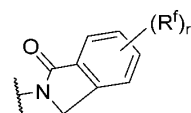
R^g 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH;

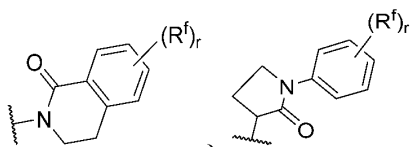
每个 R^A 独立地为 $-NR^{21a}R^{21b}$;

R^B 为 $-N(R^{21a})-C(O)R^{21b}$ 或 $-N(R^{21a})-S(O)_2R^{21b}$;

R^D 为 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 R^C 、 $-CH(CH_3)-OH$ 或 $-C(CH_3)_2-OH$;

每个 R^C 独立地为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 、 CN 、 $-C(O)R^E$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基、





、3-6 元杂环烷基或 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代；

R^E 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

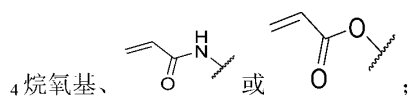
每个 R^{21a} 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

每个 R^{21b} 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代；

或者，在 $-NR^{21a}R^{21b}$ 中， R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基，其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代；

每个 m 、 p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5；

每个 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、NO₂、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、



R^{21c} 为 H、F、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{3-6} 环烷基；

R^{21d} 为 F、 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21e}$ ，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

或者， R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

L^4 为 C_{1-4} 亚烷基；

R^{21e} 为 OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4；

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4；

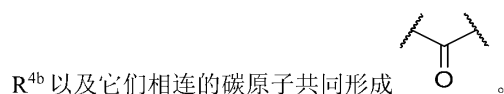
每个 R^d 和 R^f 独立地为 F、Cl、OH、CN、NO₂、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 或 S；

式 XXI 中，*标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合；#标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；A 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；B 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中，如前所述的式 XXI 所示化合物中， R^{3d} 为 H。

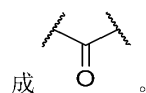
在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{4a} 为 H; R^{4b} 为 H 或 OH; 或者, R^{4a} 和



在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{4a} 为 H; R^{4b} 为 H。

在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{4a} 为 H; R^{4b} 为 OH。

在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形

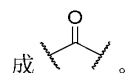


在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{7a} 为 H; R^{7b} 为 F。

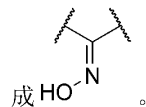
在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{7a} 为 F; R^{7b} 为 F。

在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{7a} 为 H; R^{7b} 为 OH。

在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{7a} 和 R^{7b} 以及它们连接的碳原子一起形



在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{7a} 和 R^{7b} 以及它们连接的碳原子一起形



在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{7a} 为 H; R^{7b} 为 NH_2 。

在一些实施方案中,如前所述的式 XXI 所示化合物中, R^{8a} 为 H。



在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^{22} 为 R^{21} 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-$, 例如 $-CHR^{5a}-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^1 为单键。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^1 为 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH_2-CHR^{5a}-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、甲基、乙基或三氟甲基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^1 为 $-(CH_2)_3-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^1 为 $-(CH_2)_4-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^1 为 $-(CH_2)_5-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^1 为 $-(CH_2)_6-$ 。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中， R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中， R^{21} 为 $-L^1-S(O)_2R^A$ 。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中， R^{21} 为 $-L^1-R^B$ 。

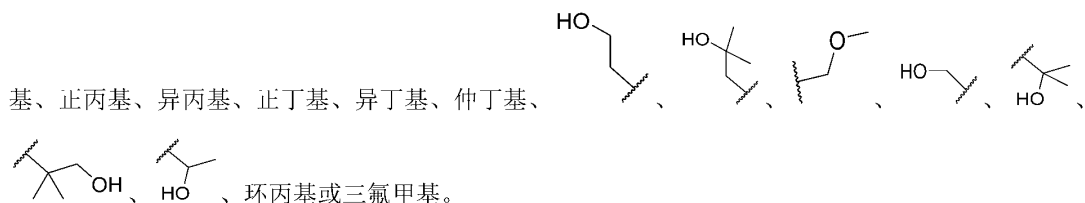
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,每个 R^{21a} 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，m 为 1、2 或 3。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^a 独立地为 F、OH、CN 或甲氧基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,每个 R^{21a} 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基或环丙基。

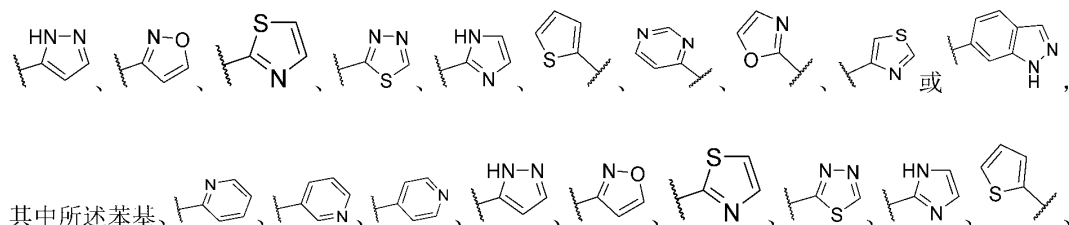
在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^{21a} 独立地为 H、甲基、乙

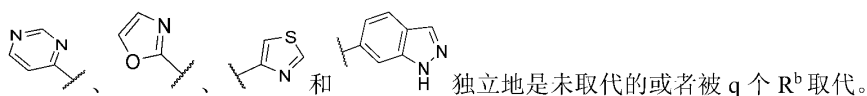


在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^{21b} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^{2b} 独立地为 H、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OC $_{1-4}$ 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、四氢吗啉基、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基或苯并吡唑基，其中所述苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基和苯并吡唑基独立地是未取代的或者被 a 个 R^b 取代。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^{21b} 独立地为 H、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、四氢吗啉基、苯基、、、、



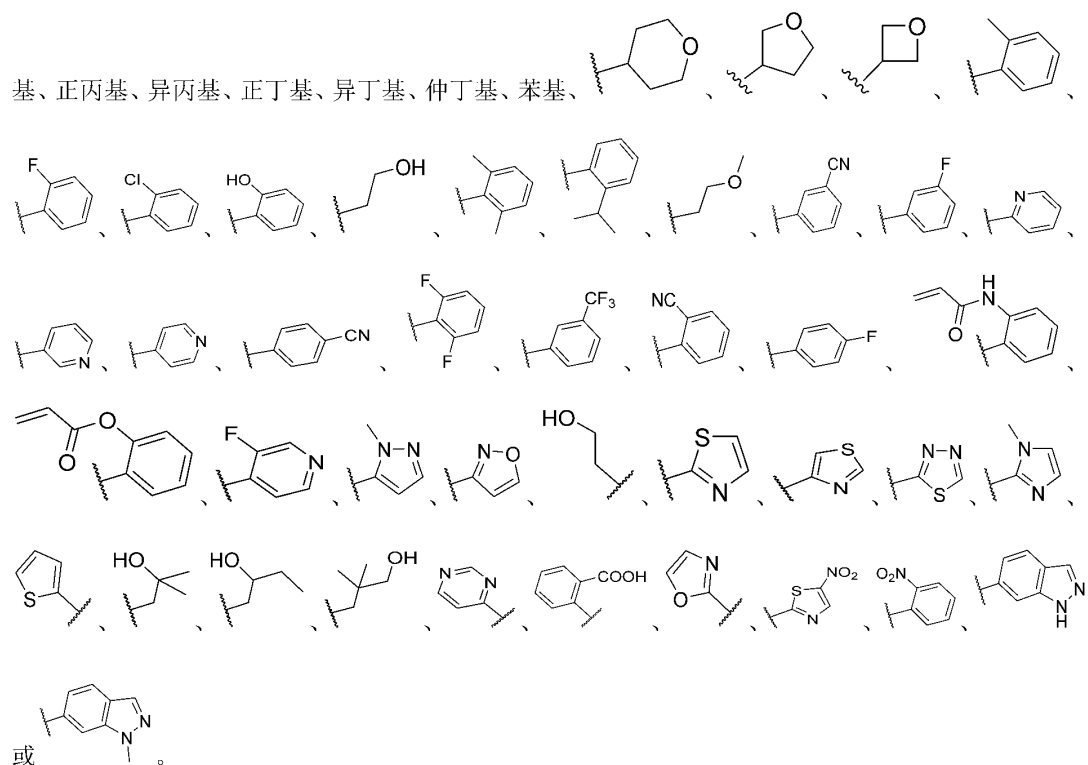


在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，q 为 1、2 或 3。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^b 独立地为 F、Cl、OH、

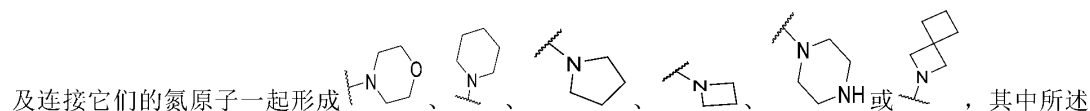


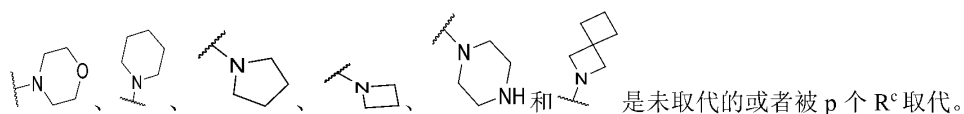
在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^{21b} 独立地为 H、甲基、乙



在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^{21b} 独立地为
 
 。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，在 -NR^{21a}R^{21b} 中，R^{21a} 和 R^{21b} 以



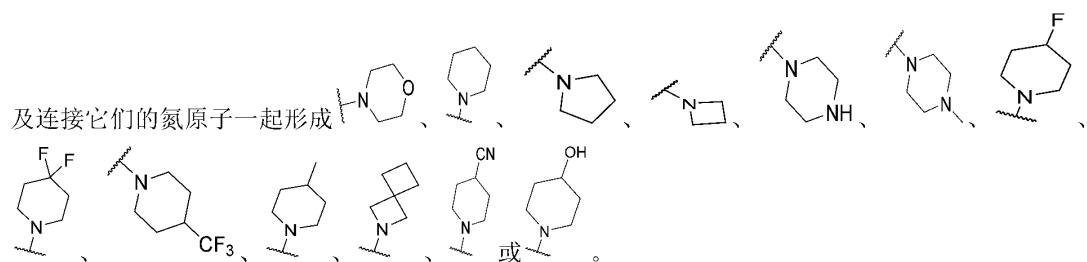


在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，p 为 1、2 或 3。

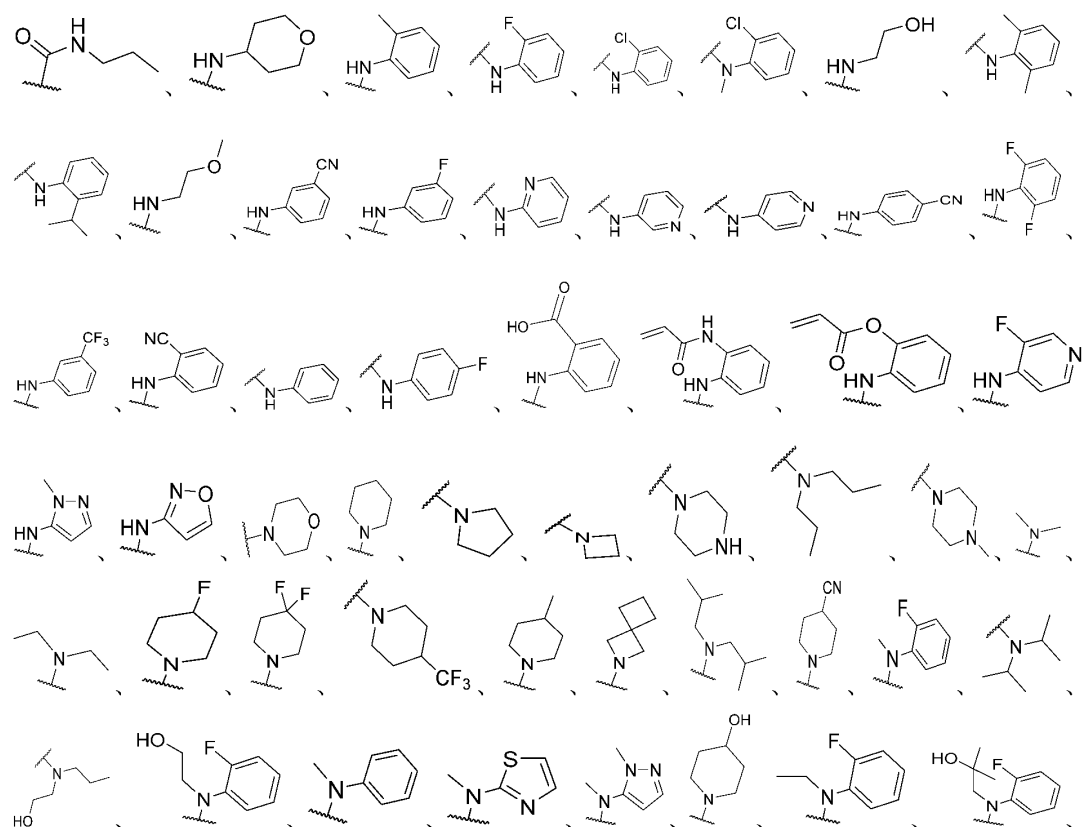
在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^c 各自独立地为 F、OH、CN、C₁₋₄ 烷基或氟代 C₁₋₄ 烷基。

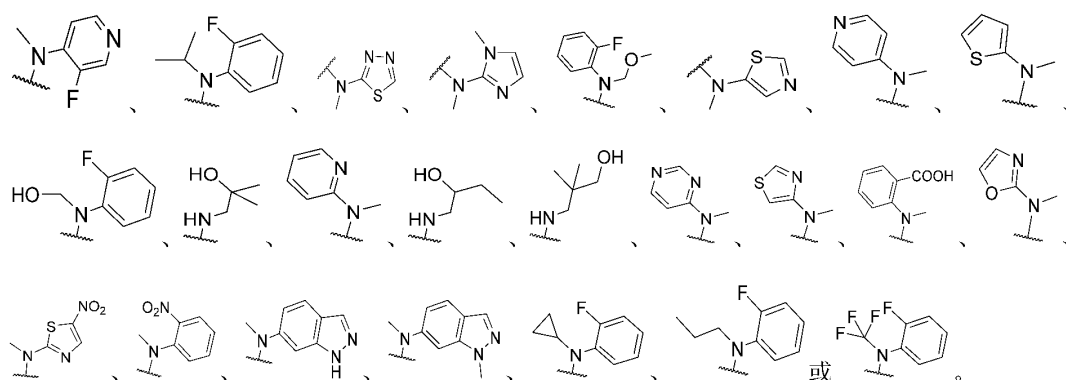
在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^c 各自独立地为 F、OH、CN、甲基或三氟甲基。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，在 -NR^{21a}R^{21b} 中，R^{21a} 和 R^{21b} 以

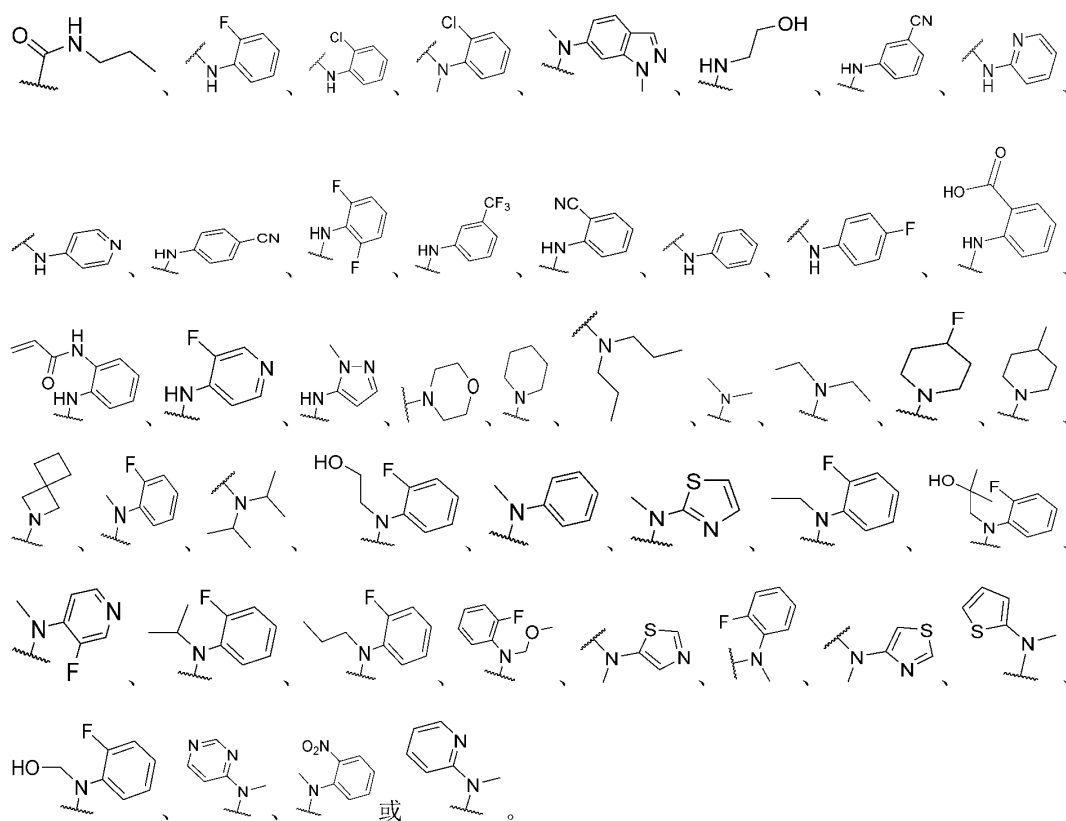


在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^a 独立地为 -NH₂、

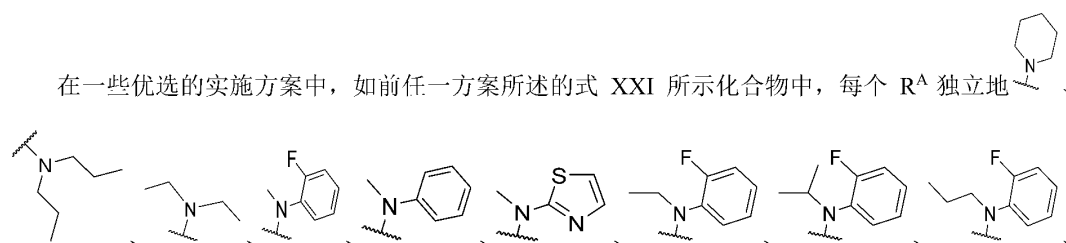


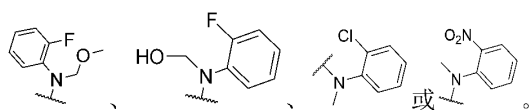


在一些优选的实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^A 独立地为

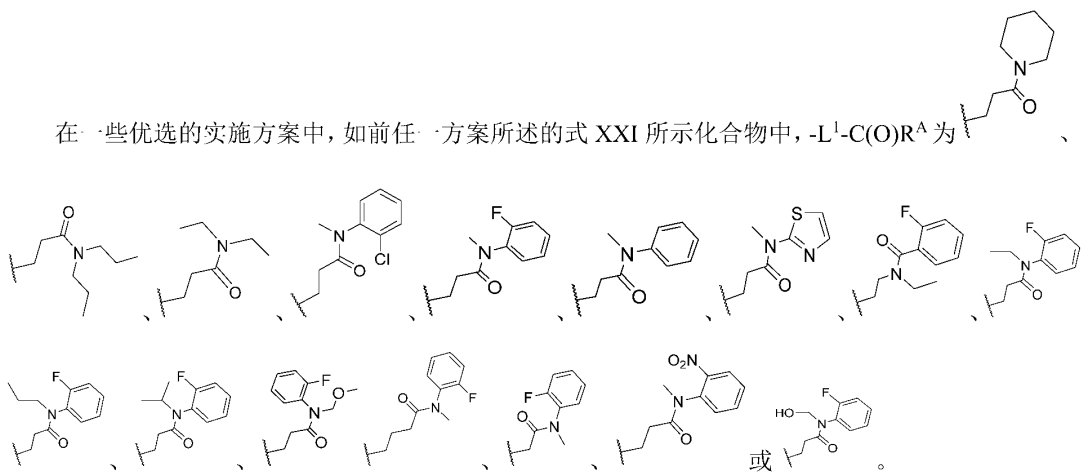


在一些优选的实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，每个 R^A 独立地为

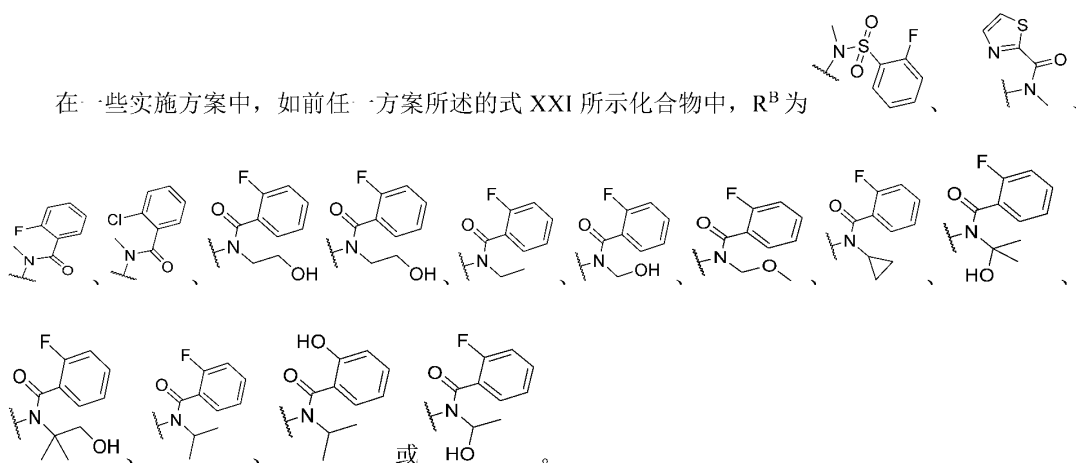




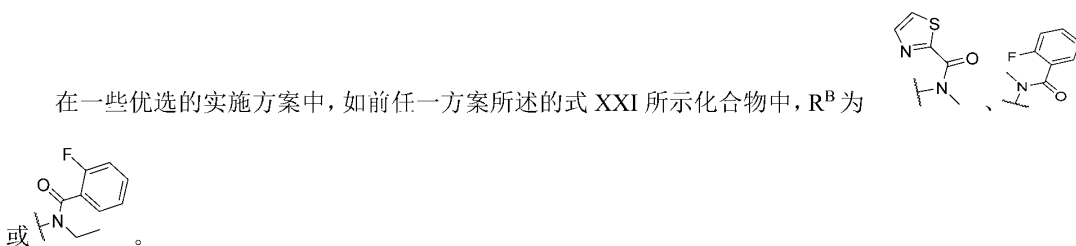
在一些优选的实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, $-L^1-C(O)R^A$ 为



在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^B 为



在一些优选的实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^B 为



在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^{21} 为 $-L^2-R^C$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^2 为单键。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^2 为 $-CH_2-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^2 为 $-(CH_2)_2-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^2 为 $-(CH_2)_3-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^2 为 $-(CH_2)_4-$ 。

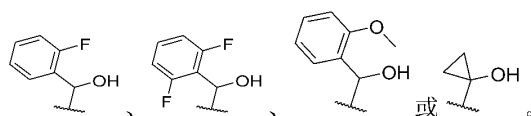
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^2 为 $-(CH_2)_5-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^2 为 $-(CH_2)_6-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,每个 R^C 独立地为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 H, R^{21d} 为苯基,或者 R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基);其中,苯基任选被 1 个或 2 个 R^d 取代,每个 R^d 独立地为 F 或 C_{1-4} 烷氧基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 为

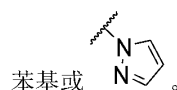


在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 H, R^{21d} 为 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、氟代苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21e}$ 。

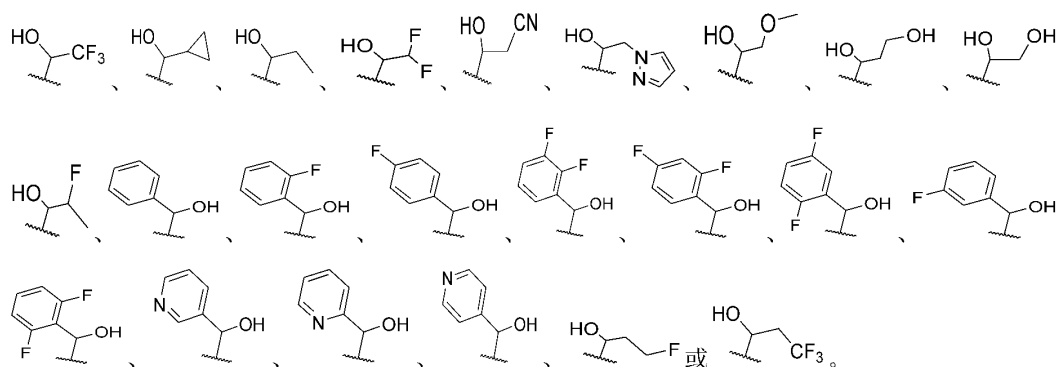
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 H, R^{21d} 为 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21e}$,其中,苯基任选被 1 个或 2 个 R^d 取代,每个 R^d 独立地为 F、OH、CN 或 C_{1-4} 烷氧基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, L^4 为亚甲基或亚乙基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^{21e} 为 OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、

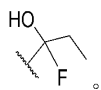


在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 为



在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 F, R^{21d} 为 C_{2-4} 烷基(例如乙基)。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 为



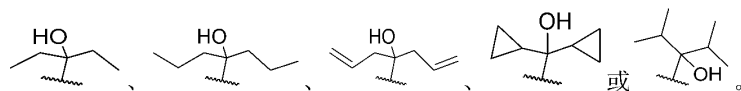
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 CH_3 或三氟甲基, R^{21d} 为 C_{2-4} 烷基(例如乙基)或三氟甲基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 为

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 C_{2-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基(例如)或 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基), R^{21d} 为 C_{2-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基(例如)或 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为乙基、正丙基、异丙基、 或环丙基, R^{21d} 为乙基、正丙基、异丙基、 或环丙基。

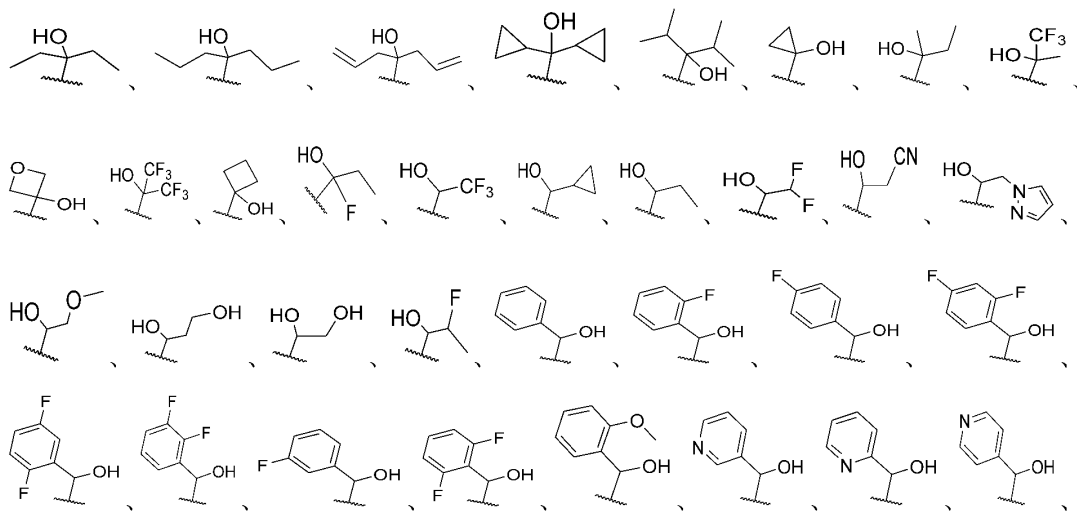
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 为

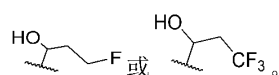


在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基(例如)。

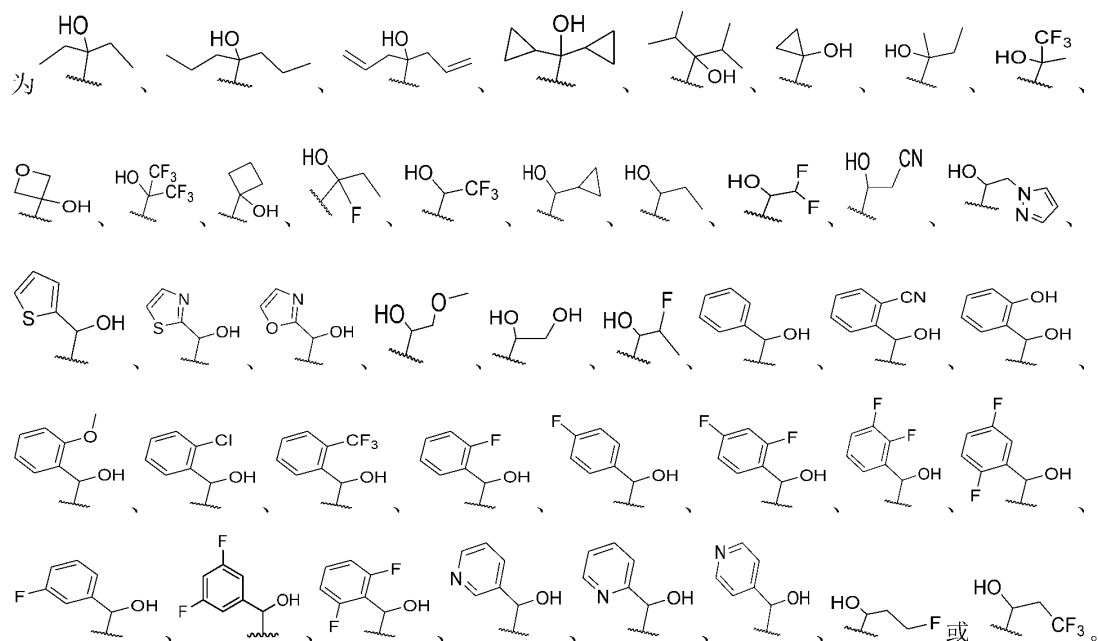
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成环丙基、环丁基或 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 为

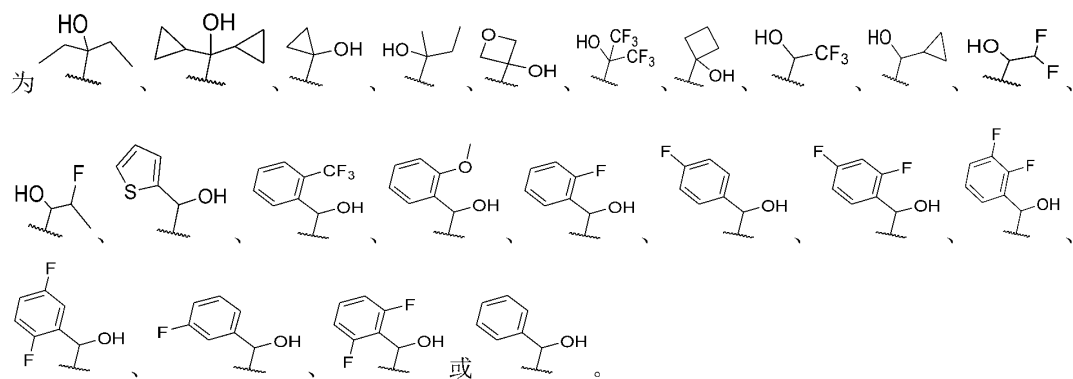




在一些优选的实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$



在一些优选的实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$



在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 为 CN。

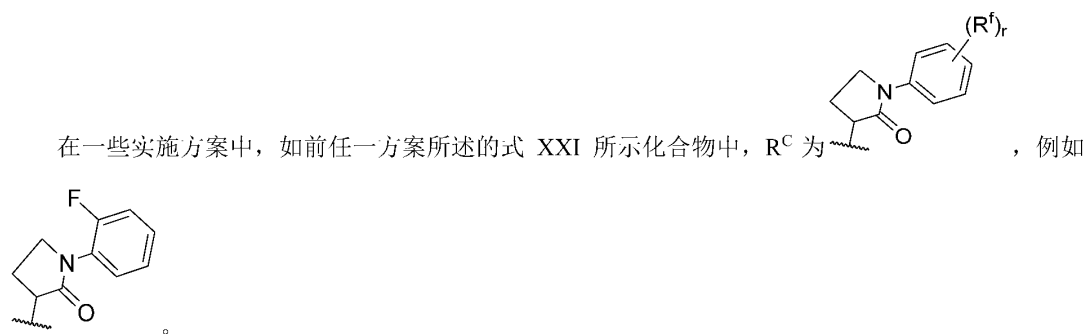
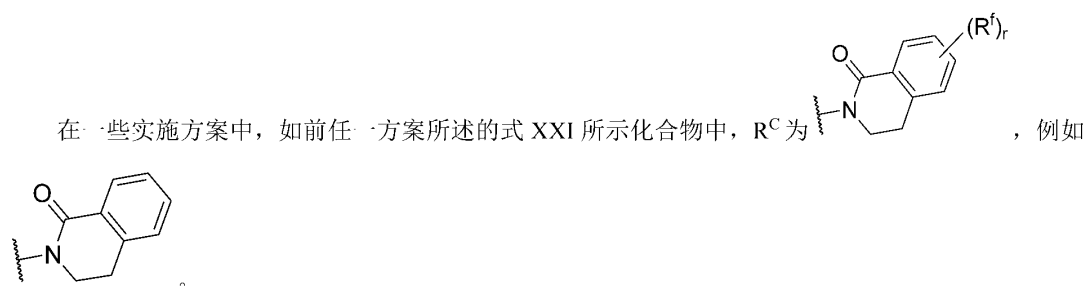
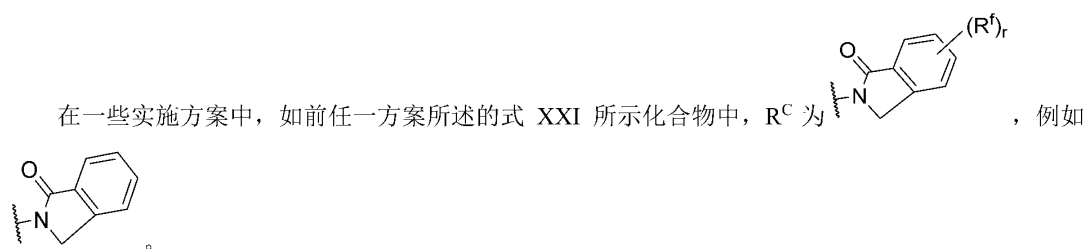
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 为 $-C(O)R^E$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^E 为 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^E 为甲基、乙基或环己基。

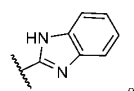
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 为 NH_2 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^C 为 C_{1-4} 烷氧基,例如甲氧基。



在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中， R^C 为 5-10 元杂芳基，所述 5-10 元杂芳基是未取代的或者被 p 个 R^e 取代。

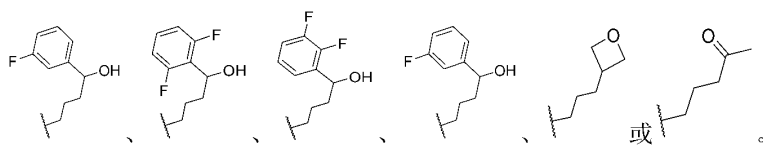
在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中， R^C 定义中的 5-10 元杂芳基为



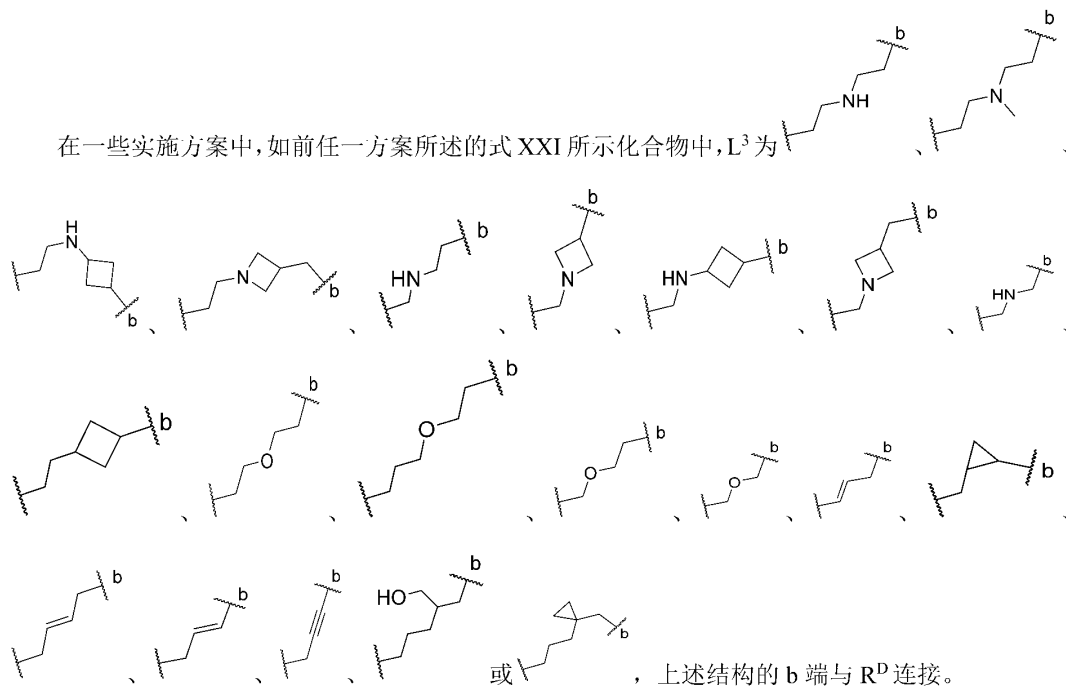
在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中， R^C 为 3-6 元杂环烷基。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中， R^C 定义中的 3-6 元杂环烷基为

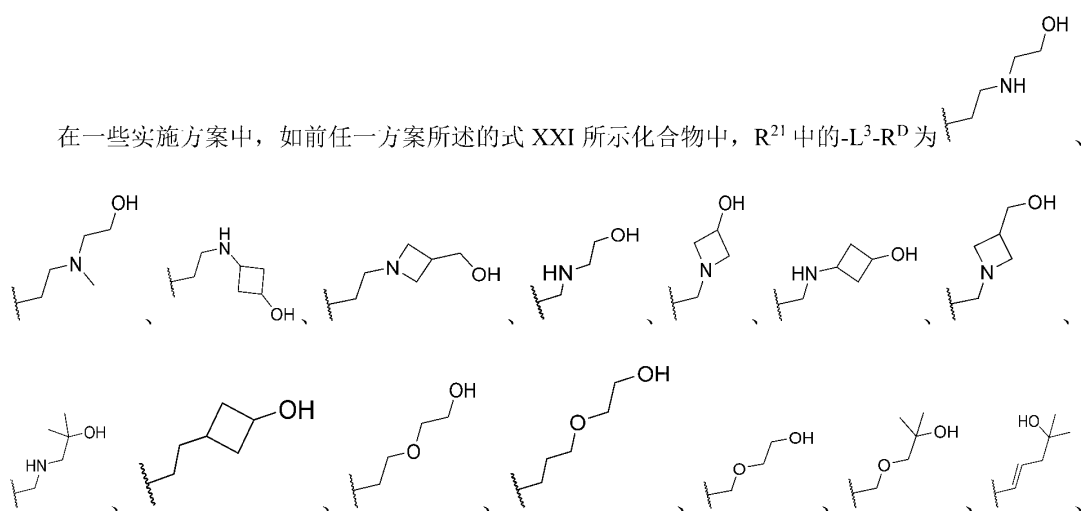


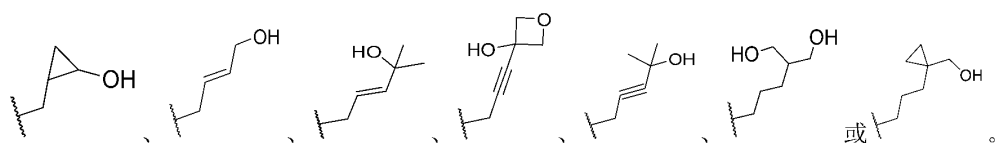


在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，R²¹ 为 -L³-R^D。

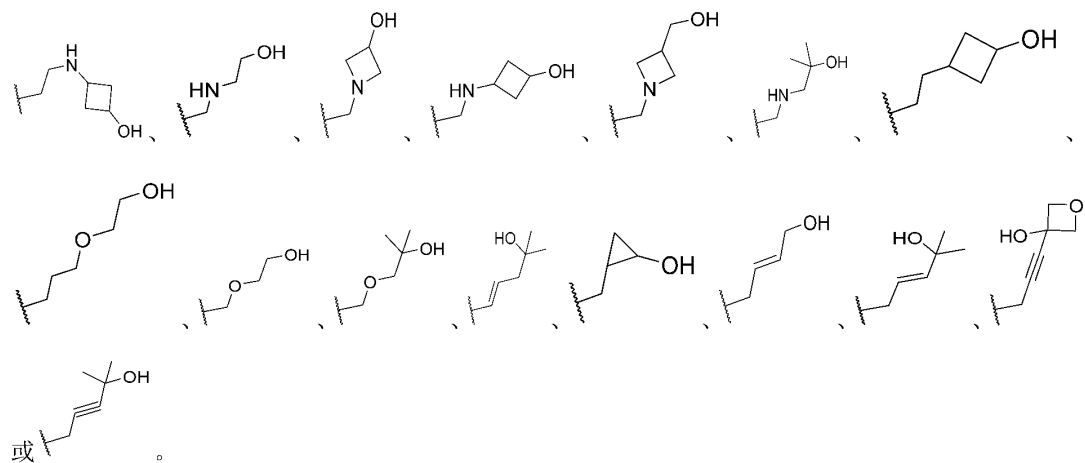


在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中， R^D 为 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、、 $-CH(CH_3)-OH$ 或 $-C(CH_3)_2-OH$ 。

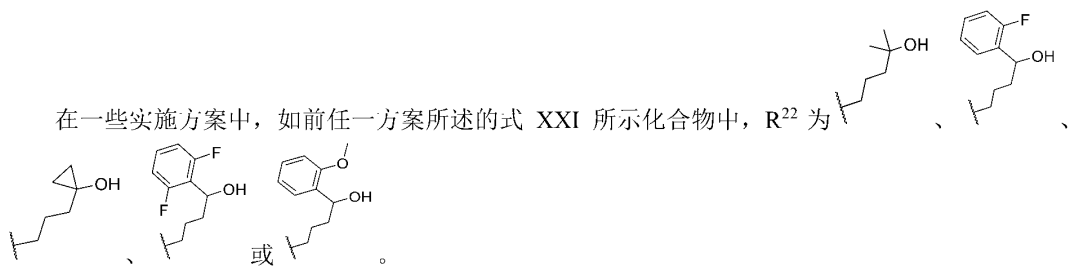
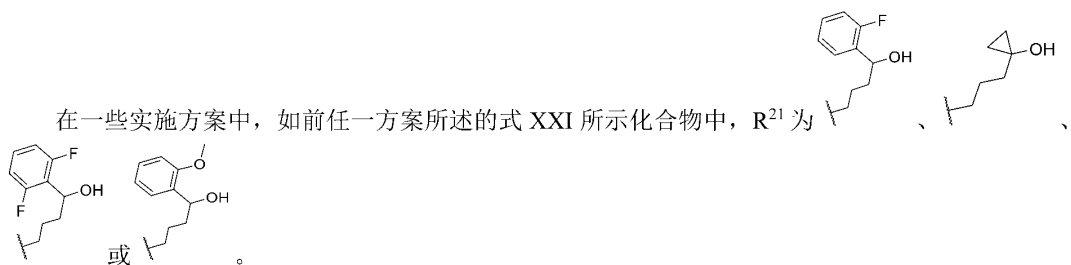
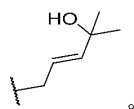




在一些优选的实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，R²¹ 中的 -L³-R^D 为



在一些优选的实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, R^{21} 中的 $-L^3-R^D$ 为



在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,*标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中，*标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,*标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,#标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,#标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,#标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,A 标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,A 标记的碳原子为 S 构型。

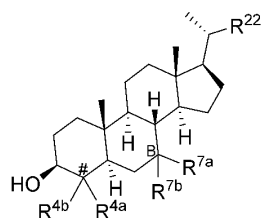
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,A 标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,B 标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,B 标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中,B 标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

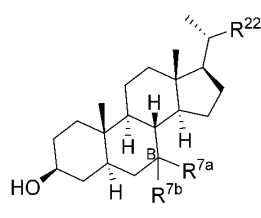
在一些实施方案中,所述式 XXI 所示化合物为式 XXI-1 所示化合物:



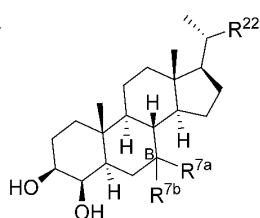
XXI-1

;其中,#、B、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}和 R²²的定义如本发明任一方案中所述。

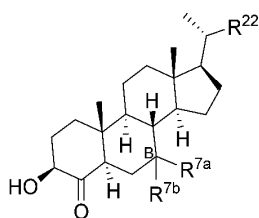
在一些实施方案中,所述式 XXI 所示化合物为式 XXI-2、XXI-3 或 XXI-4 所示化合物:



XXI-2



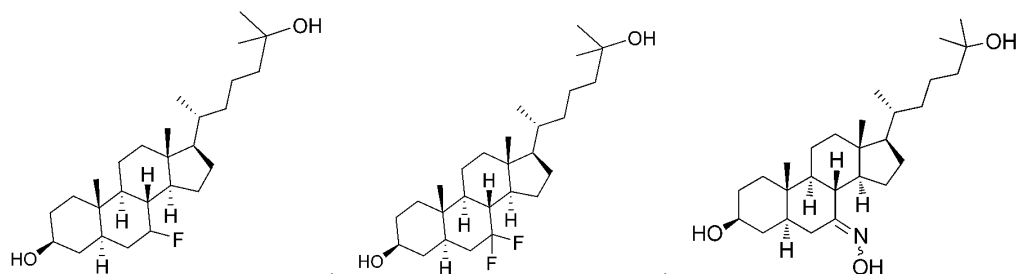
XXI-3

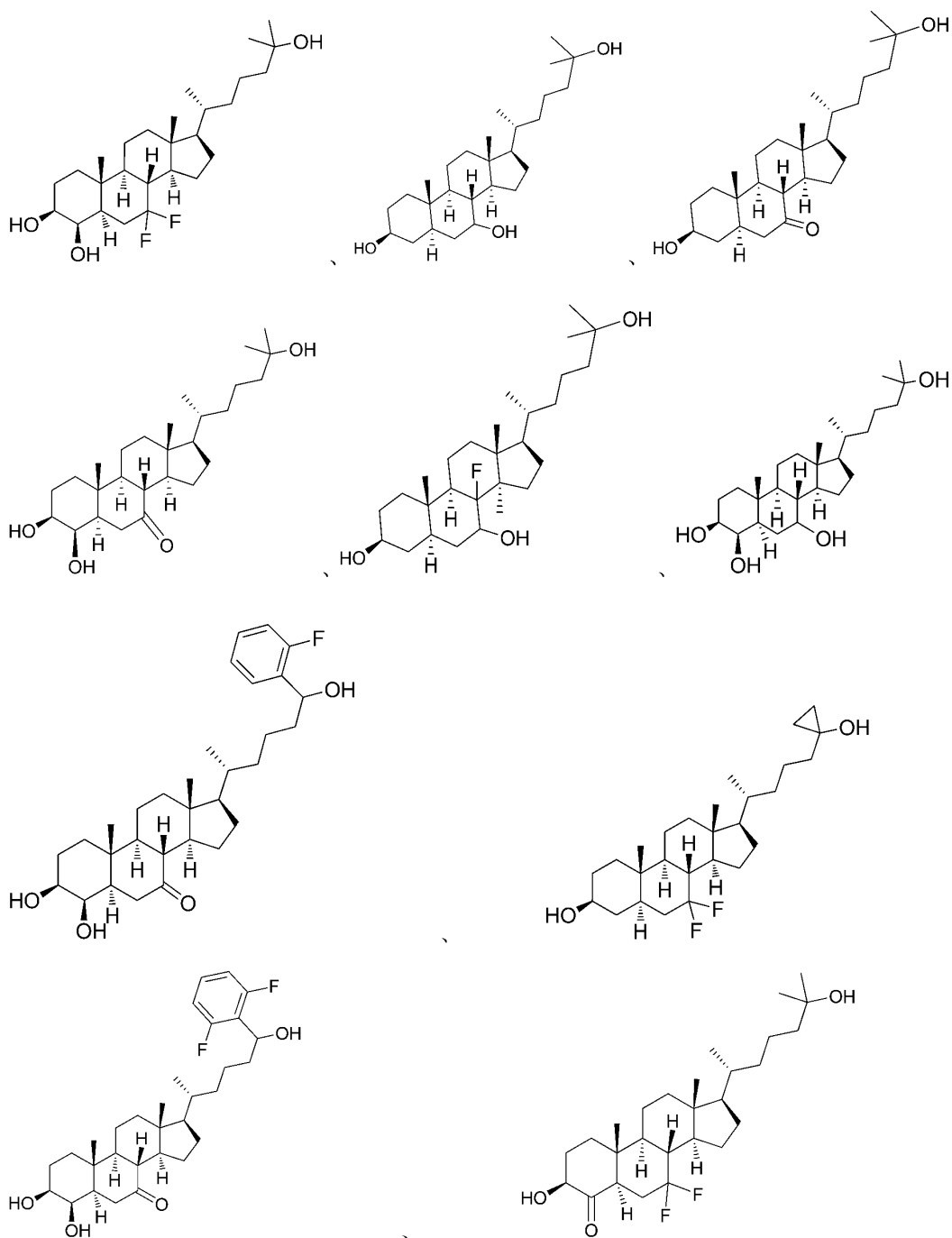


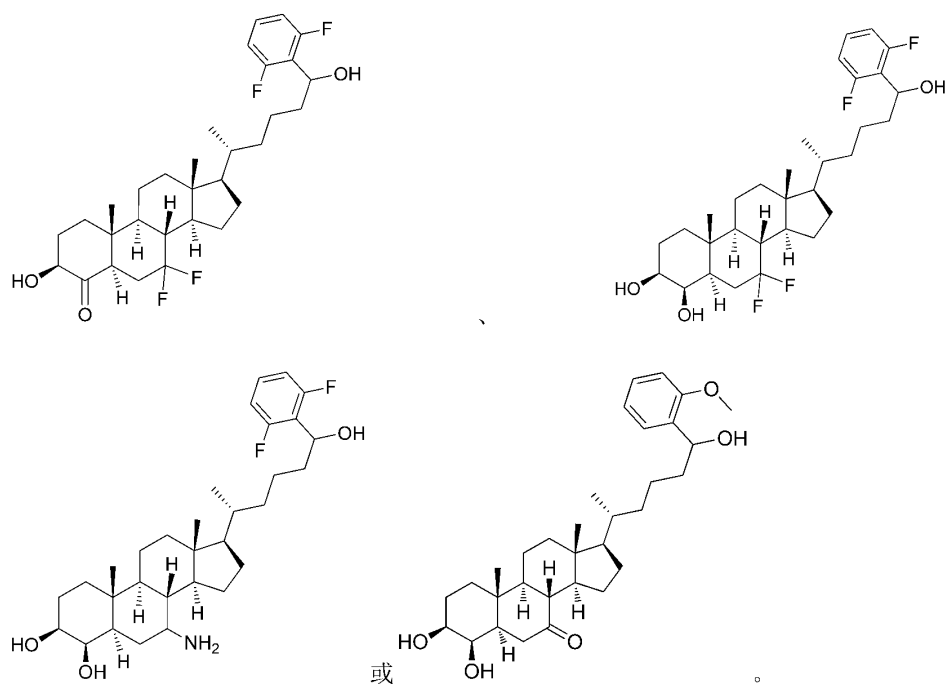
XXI-4

其中,B、R^{7a}、R^{7b}和 R²²的定义如本发明任一方案中所述。

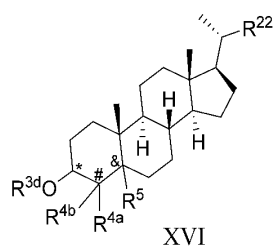
在一些实施方案中,所述式 XXI 所示化合物为如下任一化合物:







本发明提供了一种式 XVI 所示化合物或其药学上可接受的盐：



其中， R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ；

R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$ ；

R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH；

R^{4b} 为 H、F、 NH_2 、OH 或 CF_3 ；

或者， R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成 或 ；

R^5 为 H 或 R^{5c} ； R^{5c} 为 OH 或 F；

R^{22} 为 或 R^{21} ； R^{21} 的定义如式 XXI 中所述；

式 XVI 中，*标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合；当#标记的碳原子为手性碳原子

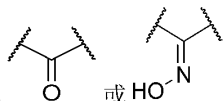
时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; 当*标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, 其中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ;

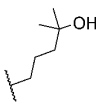
R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$;

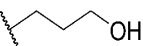
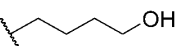
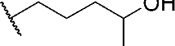
R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH;

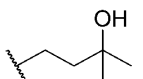
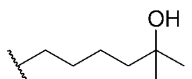
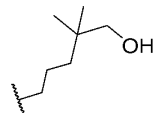
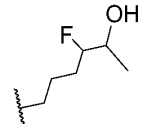
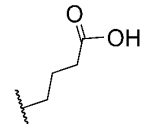
R^{4b} 为 H、F、OH 或 CF_3 ;

或者, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成  ;

R^5 为 H 或 R^{5c} ; R^{5c} 为 OH 或 F;

R^{22} 为  或 R^{21} ;

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、

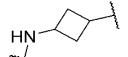
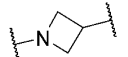
、、、、、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$;

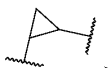
每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 X 代替;

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 Y 代替;

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-Y-$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基;

每个 Y 独立地为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、、、 $-CH=CH-$ 、、

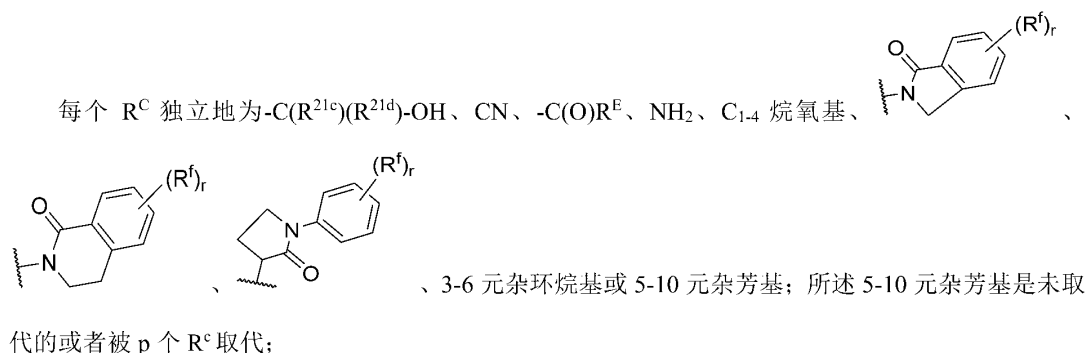
、 或 $-CHR^E-$;

R^E 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为 $-NR^{21a}R^{21b}$;

R^B 为 $-N(R^{21a})-C(O)R^{21b}$ 或 $-N(R^{21a})-S(O)_2R^{21b}$;

R^D 为 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 R^C 、 $-CH(CH_3)-OH$ 或 $-C(CH_3)_2-OH$;



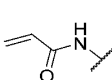
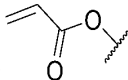
R^E 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

每个 R^{21a} 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

每个 R^{21b} 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代；

或者，在 $-NR^{21a}R^{21b}$ 中， R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基，其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代；

每个 m 、 p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5；

每个 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为 F 、 Cl 、 OH 、 $COOH$ 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 或 ；

R^{21c} 为 H 、 F 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{3-6} 环烷基；

R^{21d} 为 F 、 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21e}$ ，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

或者， R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

L^4 为 C_{1-4} 亚烷基；

R^{21e} 为 OH 、 CN 、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4；

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N 、 O 或 S ；

式 XVI 中，* 标记的碳原子为 R 构型、 S 构型或者两者的混合；当 # 标记的碳原子为手性碳原子

时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; 当*标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{3d} 为 H、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 或 $-C(O)-CH_2CH_2COOH$ 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{3d} 为 H。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{3d} 为 R^{3c} 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{3c} 为 $-C(O)-CH_2COOH$ 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{3c} 为 $-C(O)-CH_2OH$ 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{3c} 为 $-C(O)-COOH$ 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{3c} 为 $-CH_2CH_2OH$ 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{3c} 为 $-CH_2COOH$ 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 OH。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 为 CH_3 , R^{4b} 为 F。

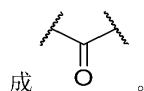
在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 为 F, R^{4b} 为 F。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 CF_3 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 为 CH_3 , R^{4b} 为 OH。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 为 OH, R^{4b} 为 CF_3 。

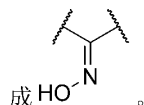
在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形



在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 F。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 为 CF_3 , R^{4b} 为 CF_3 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形



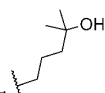
在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 H。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 NH_2 。

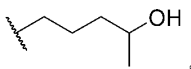
在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^5 为 H。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^5 为 OH。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XVI 所示化合物中, R^5 为 F。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, R^{22} 为 。

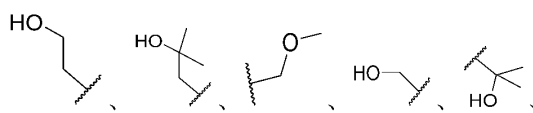
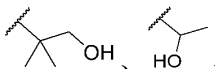
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, R^{22} 为 R^{21} ; R^{21} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^2-R^C$ 或 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, L^1 为 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH_2-CHR^{5a}-$; 较佳的, L^1 为 $-(CH_2)_2-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, 每个 R^{21a} 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- OC_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或环丙基; 较佳的, 每个 R^{21a} 独立地为 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, 每个 R^{21a} 独立地为 H、甲基、乙

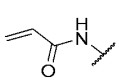
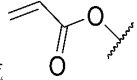
基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、、、环丙基或三氟甲基; 例如甲基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, 每个 R^{21b} 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代; 较佳的, 每个 R^{21b} 独立地为 C_{6-10} 芳基, 其中所述 C_{6-10} 芳基是未取代的或者被 q 个 R^b 取代。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, 每个 R^{21b} 独立地为 H、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- OC_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、四氢吗啉基、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基或苯并吡嗪基, 其中所述苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基和苯并吡嗪基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代; 较佳的, 每个 R^{21b} 独立地为苯基, 其中所述苯基是未取代的或者被 q 个 R^b 取代。

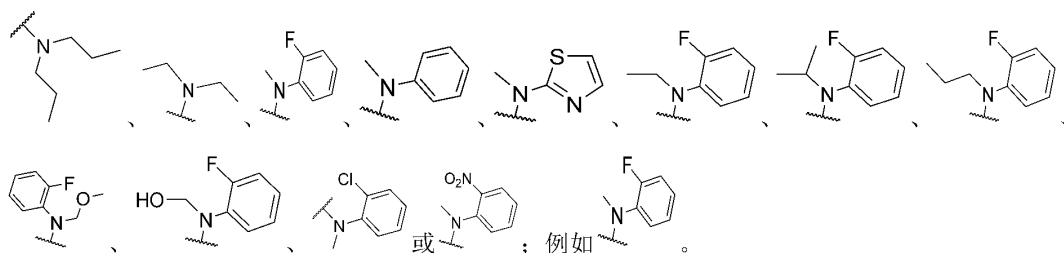
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, q 为 1、2 或 3; 例如 1。

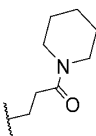
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, 每个 R^b 独立地为 F、Cl、OH、

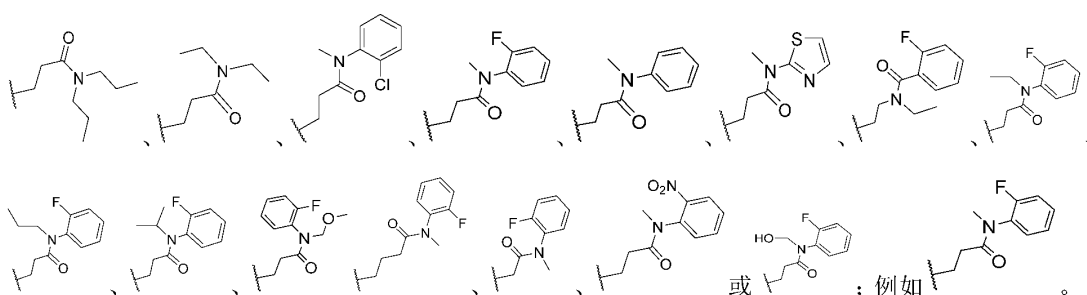
$COOH$ 、 CN 、 NO_2 、甲基、三氟甲基、甲氧基、 或 ; 例如 F。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,每个 R^{21b} 独立地为 。

在一些优选的实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,每个 R^A 独立地为 、

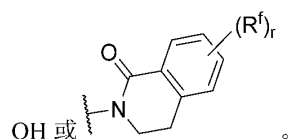


在一些优选的实施方案中,如前任一方案所述的式 XXI 所示化合物中, $-L^1-C(O)R^A$ 为 、



在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, L^2 为 $-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_3-$ 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,每个 R^C 独立地为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-$



在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 H, R^{21d} 为 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21e}$, 其中,苯基任选被 1 个或 2 个 R^d 取代,每个 R^d 独立地为 F、OH、CN 或 C_{1-4} 烷氧基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 H, R^{21d} 为 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基,其中,苯基任选被 1 个或 2 个 R^d 取代,每个 R^d 独立地为 F、Cl、OH、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或氟代 C_{1-4} 烷氧基。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时,

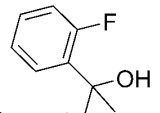
R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基 (例如 )。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, 当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成环丙基、环丁基或 ; 优选为环丙基。

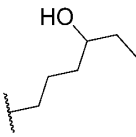
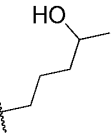
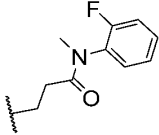
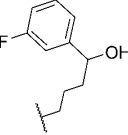
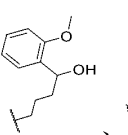
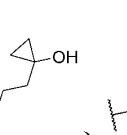
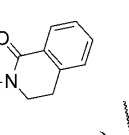
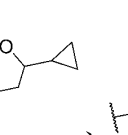
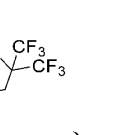
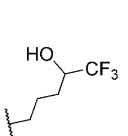
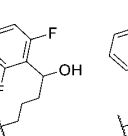
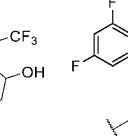
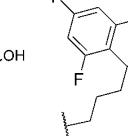
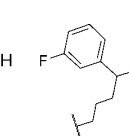
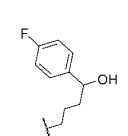
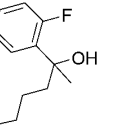
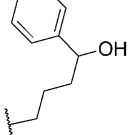
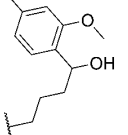
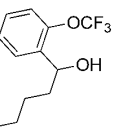
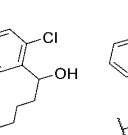
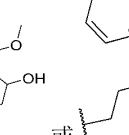
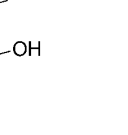
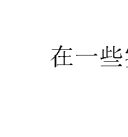
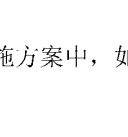
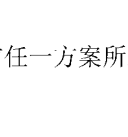
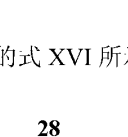
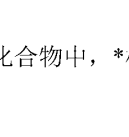
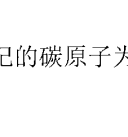
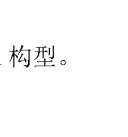
在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, 当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 CH_3 或三氟甲基, R^{21d} 为 C_{2-4} 烷基 (例如乙基) 或三氟甲基。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 为 、 或 。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, 当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 CH_3 或三氟甲基, R^{21d} 为苯基或三氟甲基, 其中所述苯基是未取代的或者被 j 个 R^d 取代。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 为  或 。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, r 为 0。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, R^{21} 为 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,*标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,*标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,式 XVI 中,#标记的碳原子为手性碳原子时,其为 R 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,式 XVI 中,#标记的碳原子为手性碳原子时,其为 S 构型。

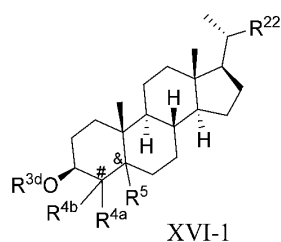
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,式 XVI 中,#标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,式 XVI 中,&标记的碳原子为手性碳原子时,其为 R 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,式 XVI 中,&标记的碳原子为手性碳原子时,其为 S 构型。

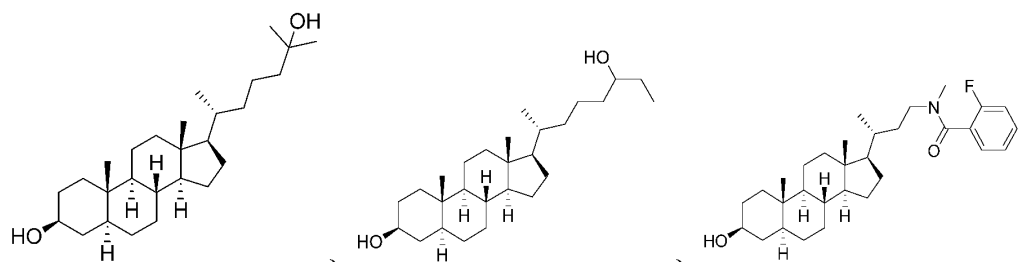
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中,式 XVI 中,&标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

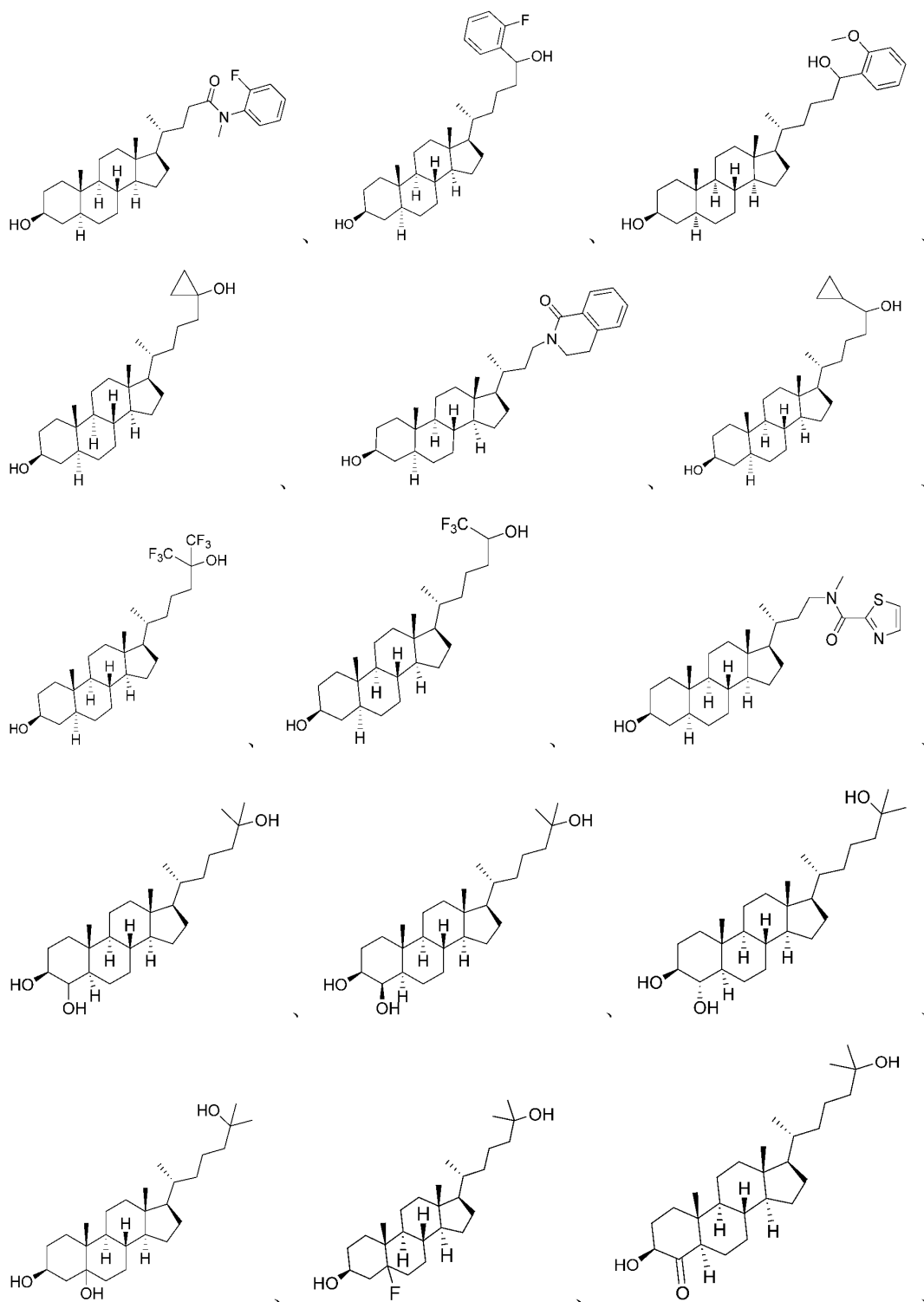
在一些实施方案中,所述式 XVI 所示化合物为式 XVI-1 所示化合物:

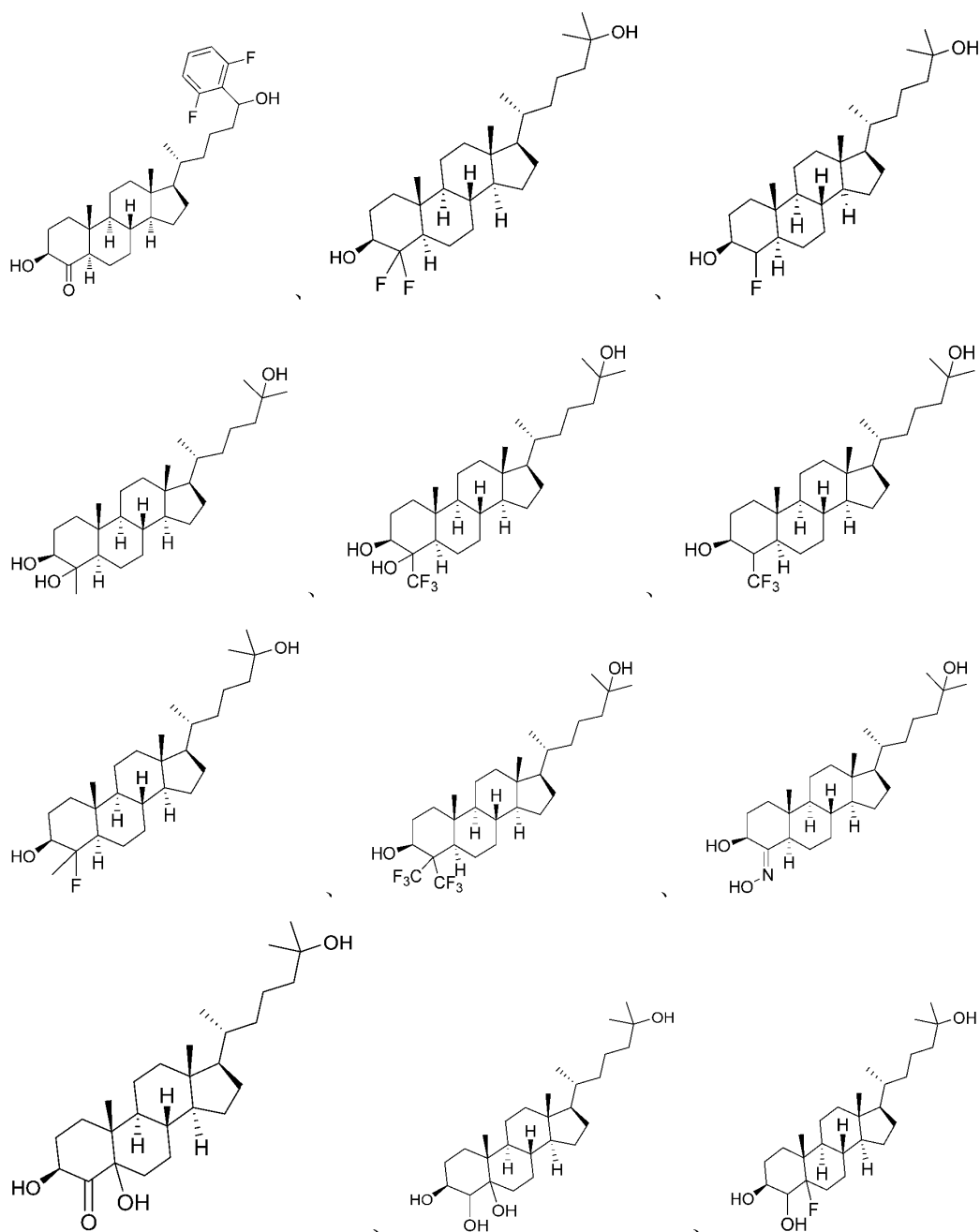


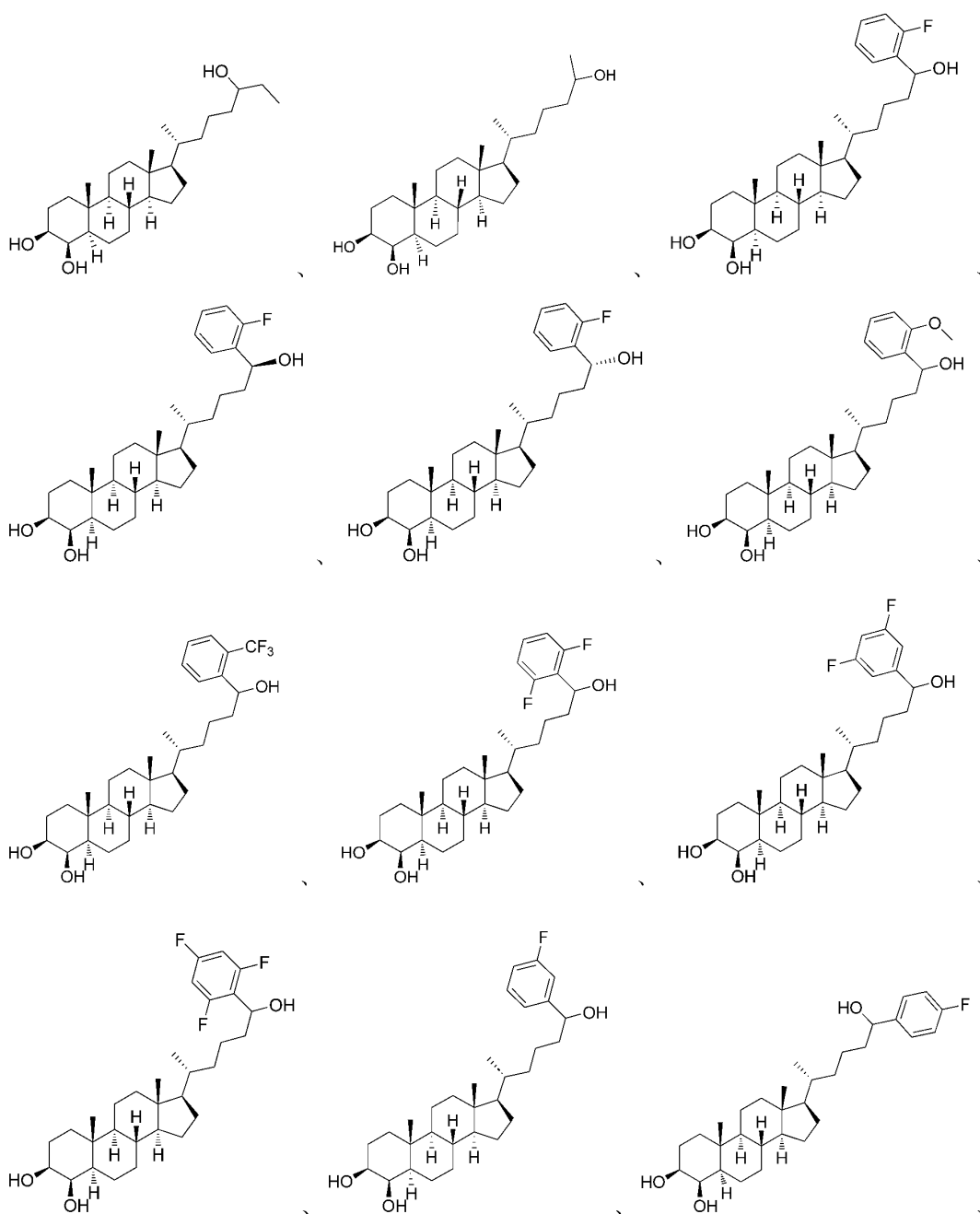
其中,#、&、R^{3d}、R^{4a}、R^{4b}、R⁵和 R²²的定义如本发明任一方案中所述。

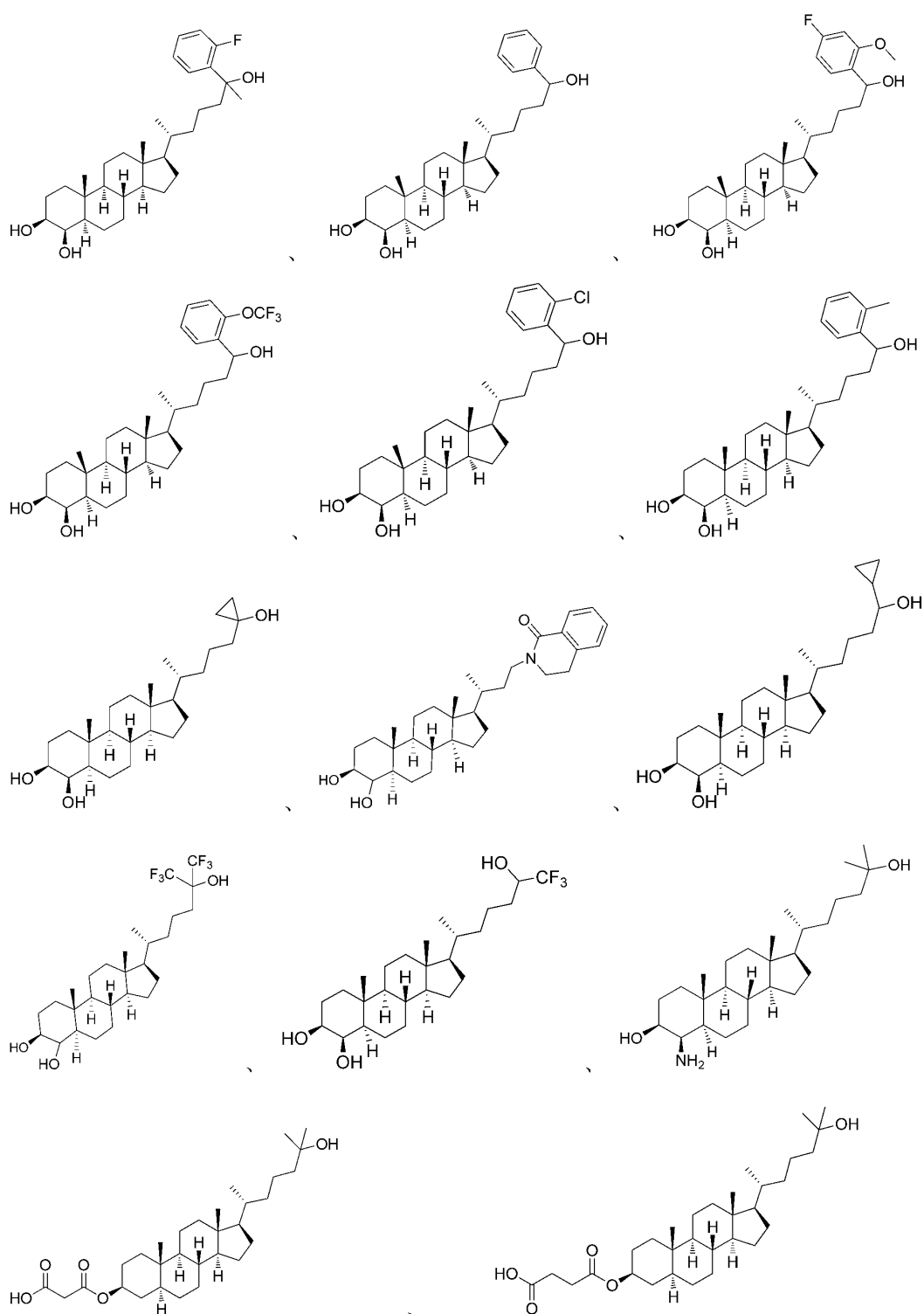
在一些实施方案中,所述式 XVI 所示化合物为如下任一化合物:

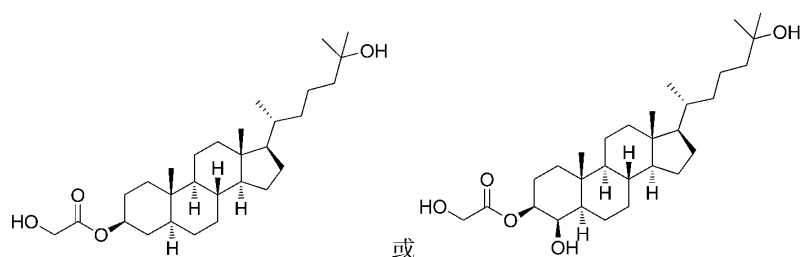




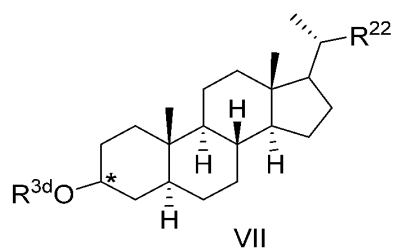




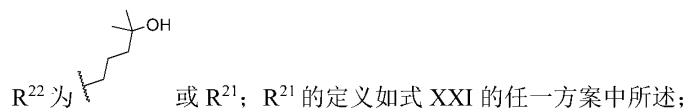




在一些实施方案中，所述的式 XVI 所示化合物为如式 VII 所示化合物：



其中， R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ； R^{3c} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述：

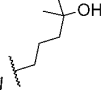


式 VII 中，*标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中，如前所述的式 VII 所示化合物中， R^{3d} 为 H。

在一些实施方案中，如前所述的式 VII 所示化合物中， R^{3d} 为 R^{3c} ； R^{3c} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述。



在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 VII 所示化合物中， R^{22} 为 。

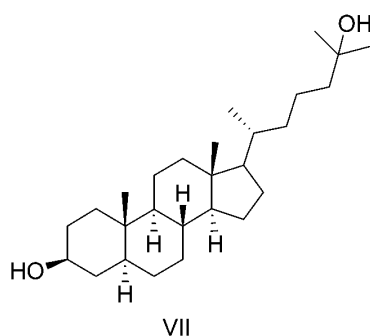
在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 VII 所示化合物中， R^{22} 为 R^{21} ； R^{21} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 VII 所示化合物中，*标记的碳原子为 R 构型。

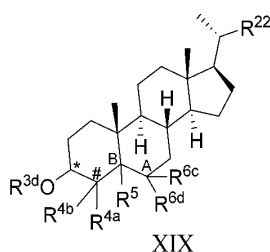
在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 VII 所示化合物中，*标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 VII 所示化合物中，*标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合，例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中，所述式 VII 所示化合物为如下化合物：



本发明还提供了一种式 XIX 所示化合物或其药学上可接受的盐：



其中， R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ； R^{3c} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述；

R^{4a} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述；

R^{4b} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述；

R^5 为 H 或 R^{5c} ； R^{5c} 为 OH 或 F；

R^{6c} 为 H、F、 CH_3 或 CF_3 ；

R^{6d} 为 CN、 NH_2 、F、COOH、 C_{1-4} 烷氧基（例如甲氧基）或 OH；

或者， R^{6c} 和 R^{6d} 以及它们连接的碳原子一起共同形成 ；

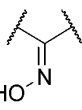
R^{22} 为 或 R^{21} ； R^{21} 的定义如式 XXI 中所述；

式 XIX 中，*标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合；#标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；A 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；B 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中，如前所述的式 XIX 所示化合物中， R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ； R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$ ；

R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH；

R^{4b} 为 H、F、OH 或 CF_3 ；

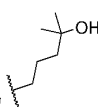
或者, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成  或  ;

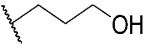
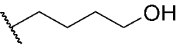
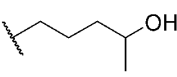
R^5 为 H 或 R^{5c} ; R^{5c} 为 OH 或 F;

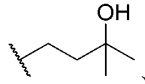
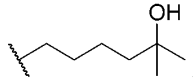
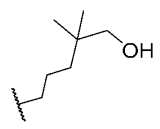
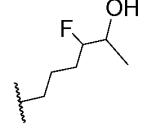
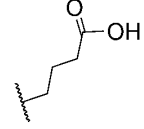
R^{6c} 为 H、F、 CH_3 或 CF_3 ;

R^{6d} 为 CN、F、COOH、 C_{1-4} 烷氧基 (例如甲氧基) 或 OH;

或者, R^{6c} 和 R^{6d} 以及它们连接的碳原子一起共同形成  ;

R^{22} 为  或 R^{21} ;

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、

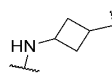
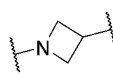
、、、、、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$;

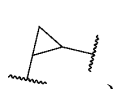
每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 $-X-$ 代替;

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 $-Y-$ 代替;

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-Y-$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基;

每个 Y 独立地为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、、、 $-CH=CH-$ 、、

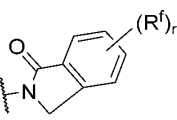
、 或 $-CHR^E-$;

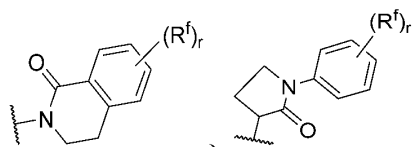
R^E 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为 $-NR^{21a}R^{21b}$;

R^B 为 $-N(R^{21a})-C(O)R^{21b}$ 或 $-N(R^{21a})-S(O)_2R^{21b}$;

R^D 为 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 R^C 、 $-CH(CH_3)-OH$ 或 $-C(CH_3)_2-OH$;

每个 R^C 独立地为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 、CN、 $-C(O)R^E$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基、、



、3-6 元杂环烷基或 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代；

R^E 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

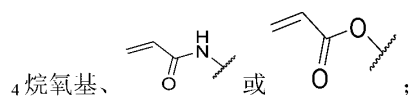
每个 R^{21a} 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

每个 R^{21b} 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代；

或者，在 $-NR^{21a}R^{21b}$ 中， R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基，其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代；

每个 m 、 p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5；

每个 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、NO₂、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、



R^{21c} 为 H、F、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{3-6} 环烷基；

R^{21d} 为 F、 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21e}$ ，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

或者， R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

L^4 为 C_{1-4} 亚烷基；

R^{21e} 为 OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4；

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F、Cl、OH、CN、NO₂、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 或 S；

式 XIX 中，*标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合；#标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；A 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；B 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中，如前所述的式 XIX 所示化合物中， R^{3d} 为 H。

在一些实施方案中,如前所述的式 XIX 所示化合物中, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 OH。

在一些实施方案中,如前所述的式 XIX 所示化合物中, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 H。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中, R^5 为 OH。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中, R^5 为 F。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中, R^5 为 H。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中, R^{6c} 为 H, R^{6d} 为 CN。

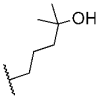
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中, R^{6c} 为 H, R^{6d} 为 COOH。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中, R^{6c} 为 H, R^{6d} 为 OH。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中, R^{6c} 为 H, R^{6d} 为 OCH_3 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中, R^{6c} 和 R^{6d} 以及它们连接的碳原子

一起共同形成 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中, R^{22} 为 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,*标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,*标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,*标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,#标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,#标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,#标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,A 标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,A 标记的碳原子为 S 构型。

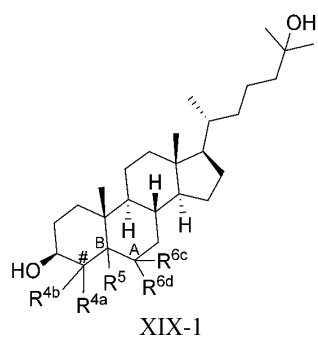
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,A 标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,B 标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,B 标记的碳原子为 S 构型。

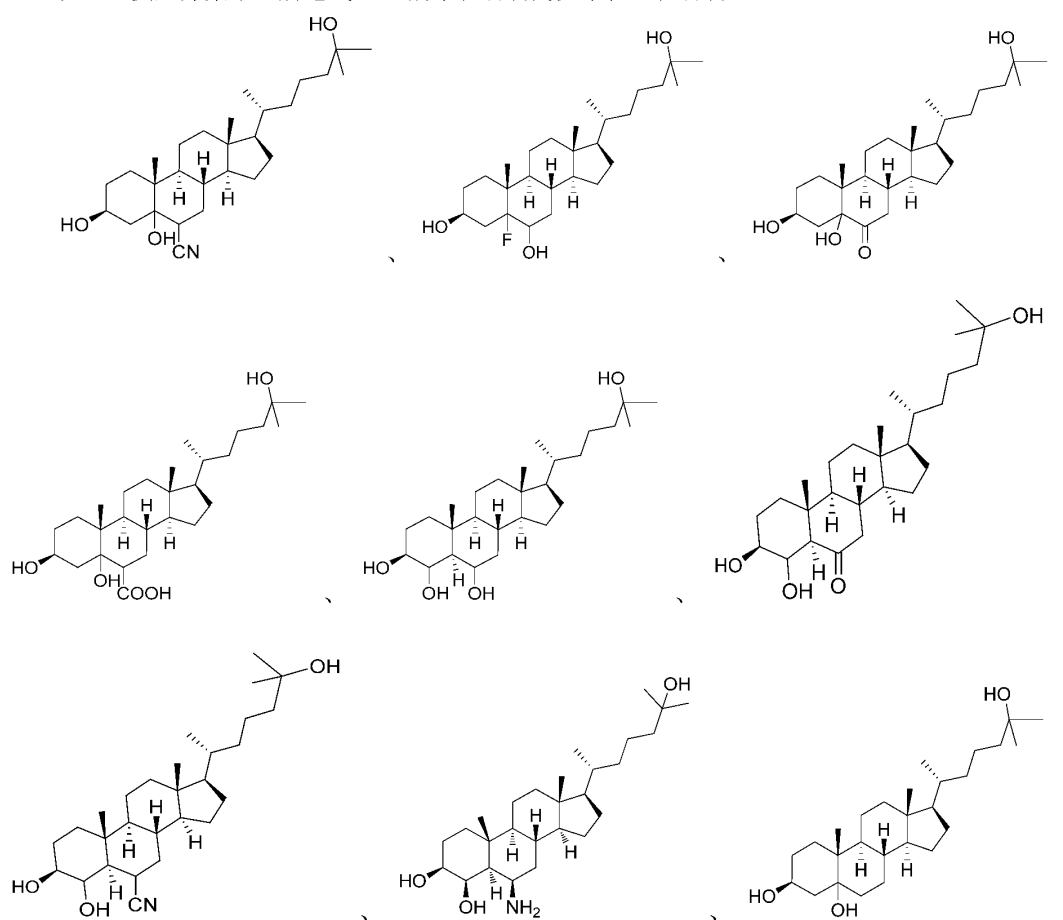
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XIX 所示化合物中,B 标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

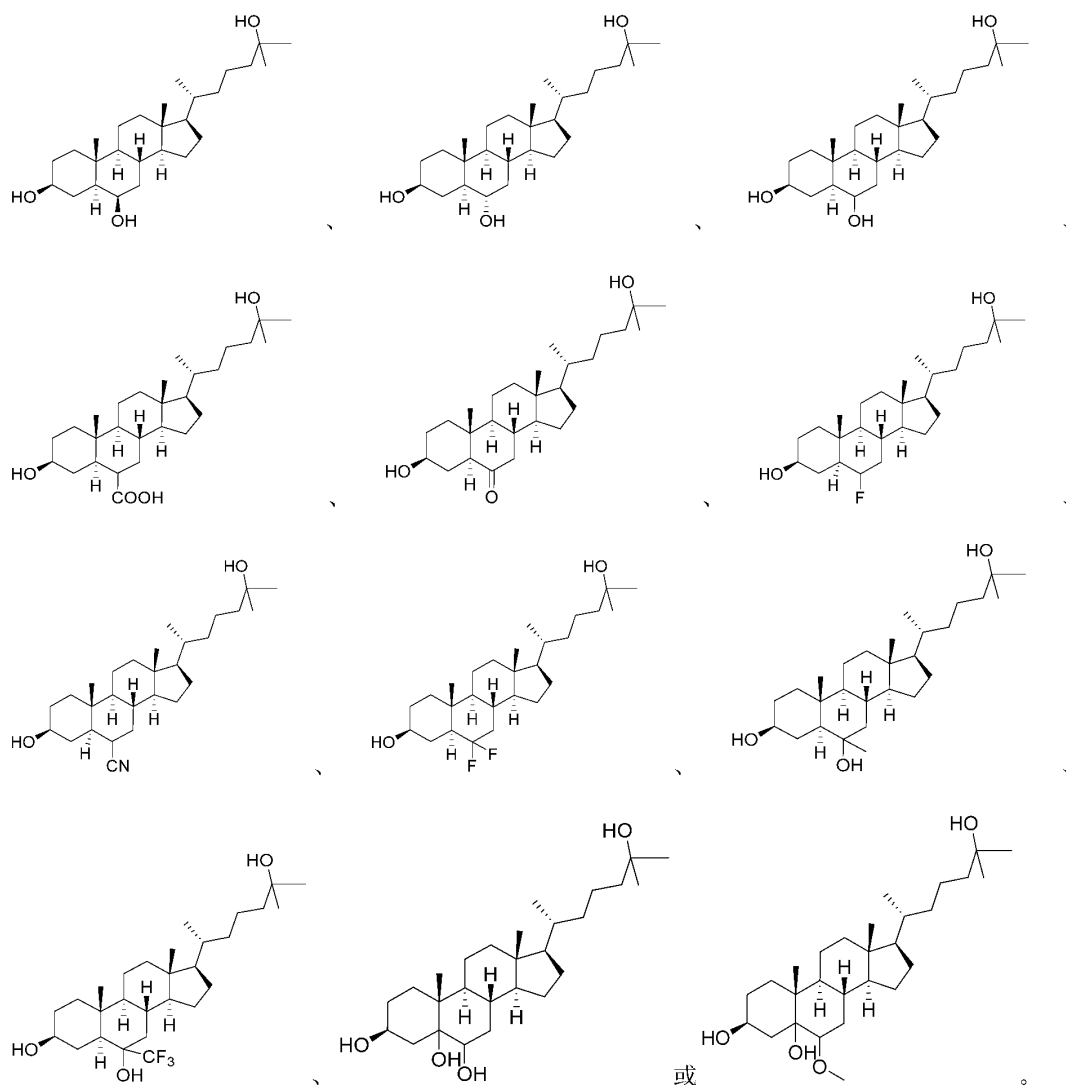
在一些实施方案中,所述式 XIX 所示化合物为式 XIX-1 所示化合物:



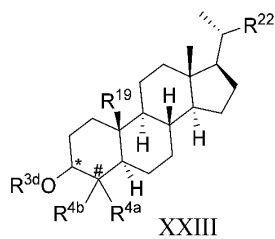
其中，#、A、B、R^{4a}、R^{4b}、R⁵、R^{6c}和R^{6d}的定义如本发明任一方案中所述。

在一些实施方案中，所述式 XIX 所示化合物为如下任一化合物：





本发明还提供了一种式 XXIII 所示化合物或其药学上可接受的盐：



其中， R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ； R^{3c} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述；

R^{4a} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述；

R^{4b} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述；

R^{19} 为 CH_2OH 、 CH_2CN 、 CH_2COOH 、 CH_2F 或 CHF_2 ；

R^{22} 为  或 R^{21} ; R^{21} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述;

式 XXIII 中, *标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合; #标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XXIII 所示化合物中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ; R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$;

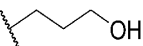
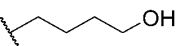
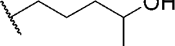
R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH;

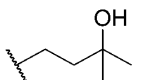
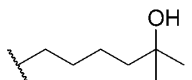
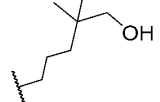
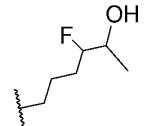
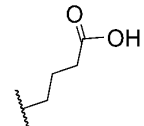
R^{4b} 为 H、F、OH 或 CF_3 ;

或者, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成  或  ;

R^{19} 为 CH_2OH 、 CH_2CN 、 CH_2COOH 、 CH_2F 或 CHF_2 ;

R^{22} 为  或 R^{21} ;

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、

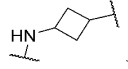
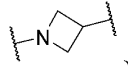
、、、、、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$;

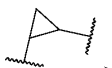
每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 X 代替;

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 Y 代替;

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-Y-$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基;

每个 Y 独立地为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、、、 $-CH=CH-$ 、、

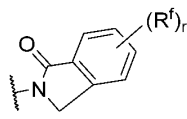
、 或 $-CHR^g-$;

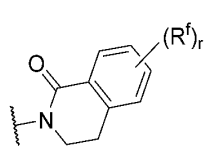
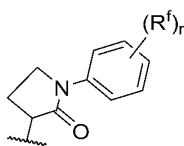
R^g 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为 $-NR^{21a}R^{21b}$;

R^B 为 $-N(R^{21a})-C(O)R^{21b}$ 或 $-N(R^{21a})-S(O)_2R^{21b}$;

R^D 为 -OH、-CH₂OH、 R^C 、-CH(CH₃)-OH 或 -C(CH₃)₂-OH;

每个 R^C 独立地为 -C(R^{21c})(R^{21d})-OH、CN、-C(O) R^E 、NH₂、C₁₋₄ 烷氧基、、

、、3-6 元杂环烷基或 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基是未取代的或者被 p 个 R^e 取代;

R^E 为 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

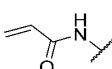
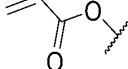
每个 R^{21a} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

每个 R^{21b} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代;

或者, 在 -NR^{21a}R^{21b} 中, R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基, 其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^e 取代;

每个 m、p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5;

每个 R^a 、 R^b 和 R^e 各自独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋

₄ 烷氧基、 或  ;

R^{21c} 为 H、F、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₃₋₆ 环烷基;

R^{21d} 为 F、C₂₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 -L⁴- R^{21e} , 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

或者, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

L⁴ 为 C₁₋₄ 亚烷基;

R^{21e} 为 OH、CN、C₁₋₄ 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4;

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4;

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基;

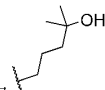
所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个, 每个杂原子独立地为 N、O 或

S;

式 XXIII 中,*标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合;#标记的碳原子为手性碳原子时,其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中,如前所述的式 XXIII 所示化合物中, R^{3d} 为 H。

在一些实施方案中,如前所述的式 XXIII 所示化合物中, R^{4a} 为 H; R^{4b} 为 H。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXIII 所示化合物中, R^{22} 为 。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXIII 所示化合物中,*标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXIII 所示化合物中,*标记的碳原子为 S 构型。

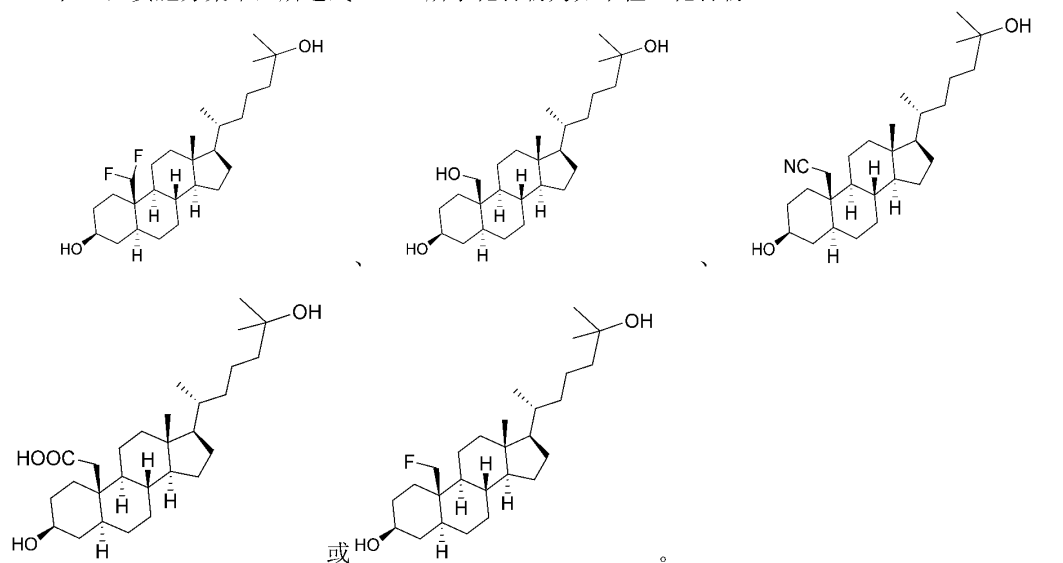
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXIII 所示化合物中,*标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXIII 所示化合物中,#标记的碳原子为 R 构型。

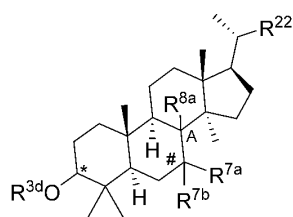
在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXIII 所示化合物中,#标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中,如前任一方案所述的式 XXIII 所示化合物中,#标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合,例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,所述式 XXIII 所示化合物为如下任一化合物:



本发明还提供了一种式 XXIV 所示化合物或其药学上可接受的盐:



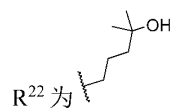
XXIV

其中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ; R^{3c} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述;

R^{7a} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述;

R^{7b} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述;

R^{8a} 为 H 或 F;



R^{22} 为 或 R^{21} ; R^{21} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述;

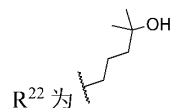
式 XXIV 中, *标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合; #标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; A 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XXIV 所示化合物中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ; R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$;

R^{7a} 为 H、F、 CH_3 或 CF_3 ; R^{7b} 为 F 或 OH; 或者, R^{7a} 和 R^{7b} 以及它们连接的碳原子一起形成

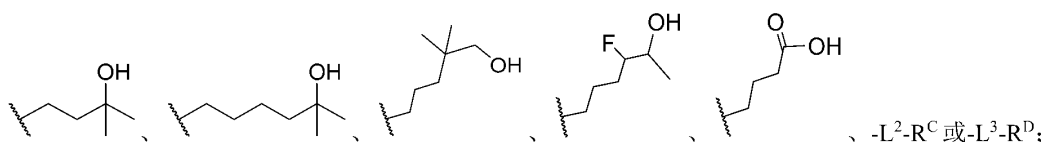


R^{8a} 为 H 或 F;



R^{22} 为 或 R^{21} ;

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、



、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$;

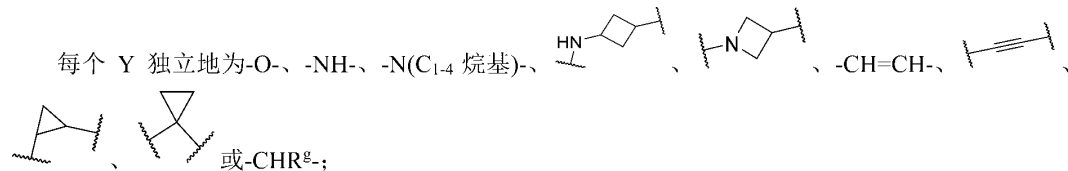
每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 X 代替;

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、-

(CH₂)₅-和-(CH₂)₆-中的一个-CH₂-部分被-Y代替;

每个 X 独立地为-CHR^{5a}-, -CR^{5a}R^{5b}-或-Y-;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、C₁₋₄ 烷基或氟代 C₁₋₄ 烷基;

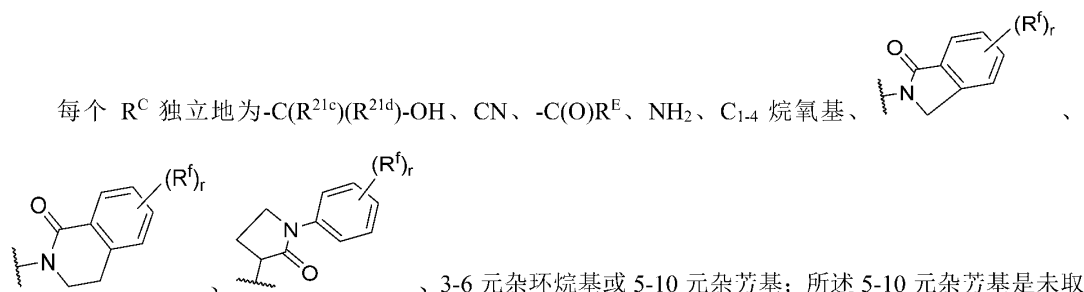


R^g 为-C₁₋₄ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为-NR^{21a}R^{21b};

R^B 为-N(R^{21a})-C(O)R^{21b} 或-N(R^{21a})-S(O)₂R^{21b};

R^D 为-OH、-CH₂OH、R^C、-CH(CH₃)-OH 或-C(CH₃)₂-OH;



代的或者被 p 个 R^c 取代;

R^E 为 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

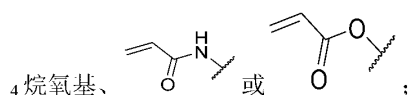
每个 R^{21a} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

每个 R^{21b} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代;

或者, 在-NR^{21a}R^{21b} 中, R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基, 其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代;

每个 m、p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5;

每个 R^a、R^b 和 R^c 各自独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋



R^{21c} 为 H、F、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₃₋₆ 环烷基;

R^{21d} 为 F、C₂₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或-L⁴-R^{21e}, 其

中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

或者， R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

L^4 为 C_{1-4} 亚烷基；

R^{21e} 为 OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4；

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

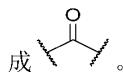
所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 或 S；

式 XXIV 中，*标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合；#标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；A 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中，如前所述的式 XXIV 所示化合物中， R^{3d} 为 H。

在一些实施方案中，如前所述的式 XXIV 所示化合物中， R^{7a} 为 H； R^{7b} 为 OH。

在一些实施方案中，如前所述的式 XXIV 所示化合物中， R^{7a} 和 R^{7b} 以及它们连接的碳原子一起形



在一些实施方案中，如前所述的式 XXIV 所示化合物中， R^{8a} 为 H。



在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXIV 所示化合物中，*标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXIV 所示化合物中，*标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXIV 所示化合物中，*标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合，例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXIV 所示化合物中，#标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXIV 所示化合物中，#标记的碳原子为 S 构型。

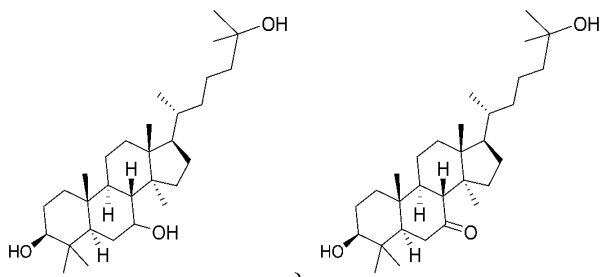
在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXIV 所示化合物中，#标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合，例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXIV 所示化合物中，A 标记的碳原子为 R 构型。

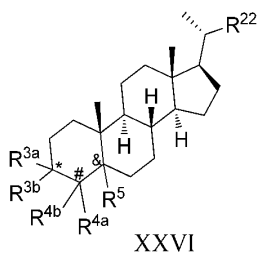
在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXIV 所示化合物中，A 标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中，如前任一方案所述的式 XXIV 所示化合物中，A 标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合，例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中,所述式 XXIV 所示化合物为如下任一化合物:



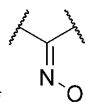
本发明还提供了一种式 XXVI 所示化合物或其药学上可接受的盐:



R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如下任一组中所述:

(i) R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 $-NH_2$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CF_3$ 、 $-NH-C(O)-CH_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-C(O)-CH_2OH$ 或 $-CH(OH)-CH_2CH_2OH$;

(ii) R^{3a} 为 CH_3 , R^{3b} 为 $-OH$; 和



(iii) R^{3a} 和 R^{3b} 以及它们相连的碳原子共同形成

R^{4a} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述;

R^{4b} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述;

R^5 的定义如式 XVI 的任一方案中所述;

R^{22} 为 或 R^{21} ; R^{21} 的定义如式 XXI 的任一方案中所述;

式 XXVI 中, *标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合; 当 # 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; 当 & 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XXVI 所示化合物中, R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如下任一组中所述:

(i) R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 $-NH_2$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CF_3$ 、 $-NH-C(O)-CH_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-C(O)-CH_2OH$ 或 $-CH(OH)-CH_2CH_2OH$;

CH₂CH₂OH;

(ii) R^{3a} 为 CH₃, R^{3b} 为 -OH; 和

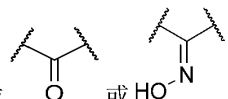


(iii) R^{3a} 和 R^{3b} 以及它们相连的碳原子共同形成

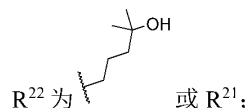
R^{4a} 为 H、F、CH₃、CF₃ 或 OH;

R^{4b} 为 H、F、OH 或 CF₃;

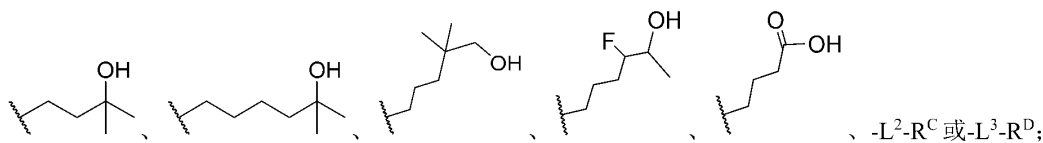
或者, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成



R⁵ 为 H 或 R^{5c}; R^{5c} 为 OH 或 F;



R²¹ 为 -L¹-C(O)R^A、-L¹-S(O)₂R^A、-L¹-R^B、、、、



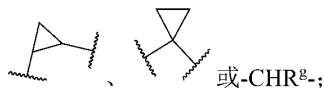
每个 L¹ 和 L² 独立地为单键、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-或-(CH₂)₆-，其中所述 -CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-和-(CH₂)₆-中的一个-CH₂-部分任选被-X代替;

L³ 为-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-或-(CH₂)₆-，其中所述-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-和-(CH₂)₆-中的一个-CH₂-部分被-Y代替;

每个 X 独立地为-CHR^{5a}-、-CR^{5a}R^{5b}-或-Y;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、C₁₋₄ 烷基或氟代 C₁₋₄ 烷基;

每个 Y 独立地为-O-、-NH-、-N(C₁₋₄ 烷基)-、、、-CH=CH-、、

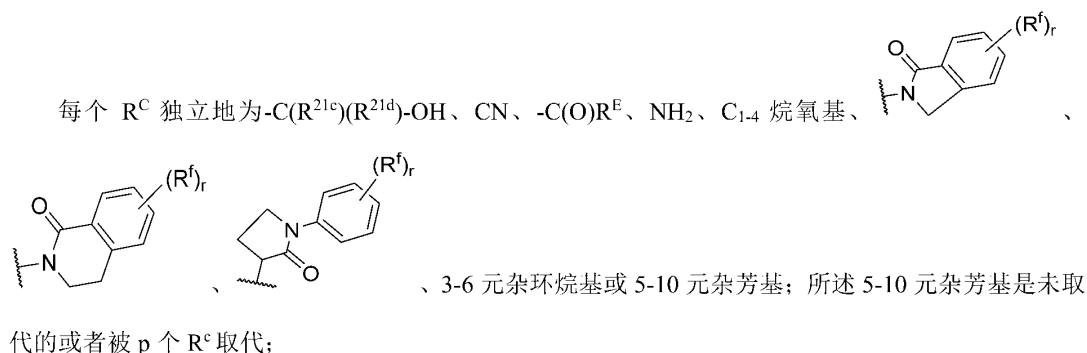


R⁶ 为-C₁₋₄ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为-NR^{21a}R^{21b};

R^B 为-N(R^{21a})-C(O)R^{21b} 或-N(R^{21a})-S(O)₂R^{21b};

R^D 为-OH、-CH₂OH、R^C、-CH(CH₃)-OH 或-C(CH₃)₂-OH;



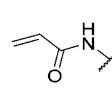
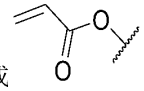
R^E 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

每个 R^{21a} 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

每个 R^{21b} 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代；

或者，在 $-NR^{21a}R^{21b}$ 中， R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基，其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代；

每个 m 、 p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5；

每个 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为 F 、 Cl 、 OH 、 $COOH$ 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 或 ；

R^{21c} 为 H 、 F 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{3-6} 环烷基；

R^{21d} 为 F 、 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21e}$ ，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

或者， R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

L^4 为 C_{1-4} 亚烷基；

R^{21e} 为 OH 、 CN 、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4；

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N 、 O 或 S ；

式 XXVI 中，* 标记的碳原子为 R 构型、 S 构型或者两者的混合；当 # 标记的碳原子为手性碳原子

时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; 当 & 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

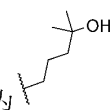
在一些实施方案中, 如前所述的式 XXVI 所示化合物中, R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如下任一组中所述:

a) R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-OCH_3$ 或 $-CH(CH_3)OH$; 和

b) R^{3a} 为 CH_3 , R^{3b} 为 $-OH$ 。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XIX 所示化合物中, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 H。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XXVI 所示化合物中, R^5 为 H。

在一些实施方案中, 如前所述的式 XXVI 所示化合物中, R^{22} 为 。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XXVI 所示化合物中, *标记的碳原子为 R 构型。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XXVI 所示化合物中, *标记的碳原子为 S 构型。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XXVI 所示化合物中, *标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合, 例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XXVI 所示化合物中, 式 XXVI 中, #标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XXVI 所示化合物中, 式 XXVI 中, #标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 S 构型。

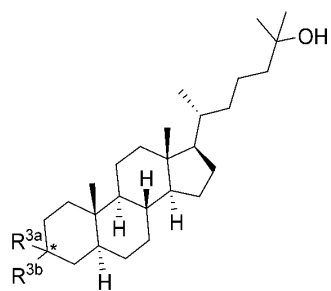
在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XXVI 所示化合物中, 式 XXVI 中, #标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合, 例如 S 构型:R 构型=1:1。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XXVI 所示化合物中, 式 XXVI 中, &标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XXVI 所示化合物中, 式 XXVI 中, &标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 S 构型。

在一些实施方案中, 如前任一方案所述的式 XXVI 所示化合物中, 式 XXVI 中, &标记的碳原子为 S 构型和 R 构型的混合, 例如 S 构型:R 构型=1:1。

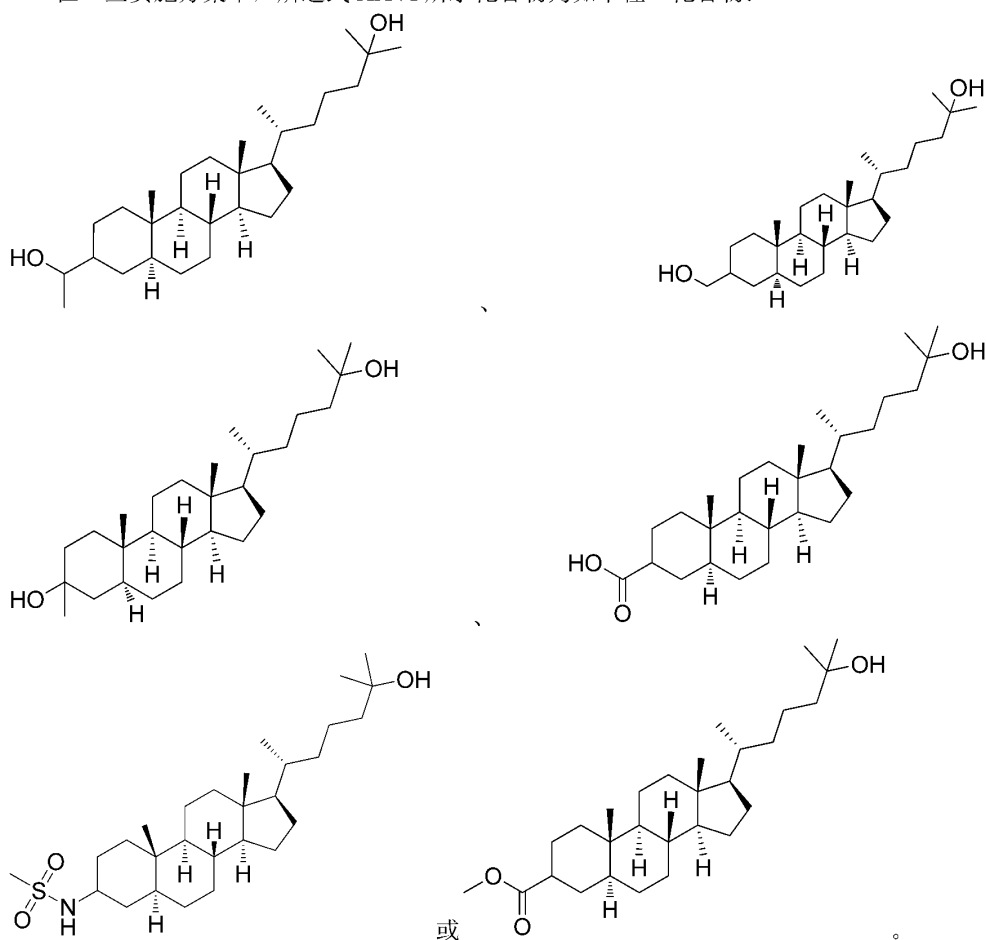
在一些实施方案中, 所述式 XXVI 所示化合物为式 XXVI-1 所示化合物:



XXVI-1

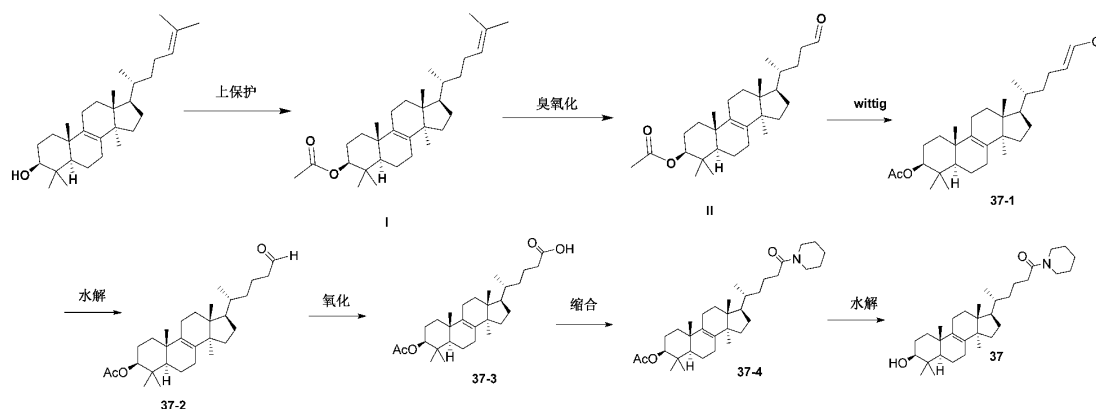
其中，*、R^{3a}和R^{3b}的定义如本发明任一方案中所述。

在一些实施方案中，所述式 XXVI 所示化合物为如下任一化合物：

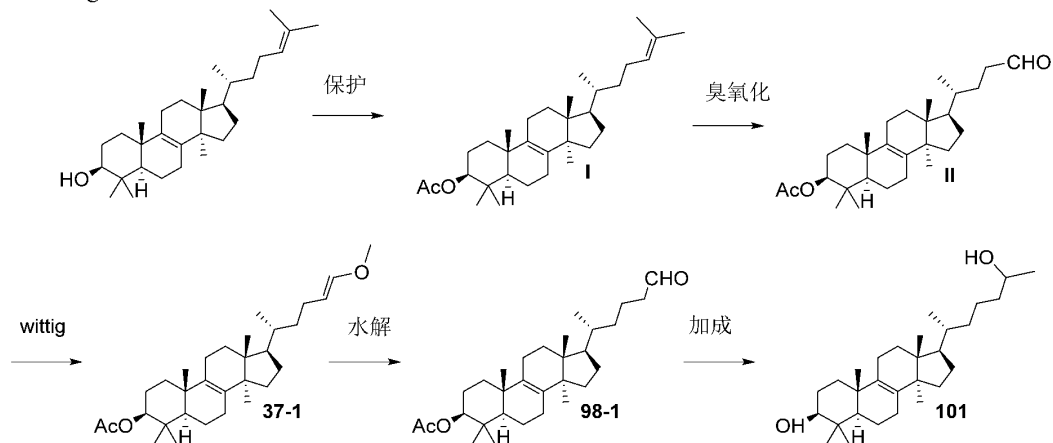


本发明的化合物可以通过已知原料(例如羊毛甾醇)经本领域各种常规反应方法(例如羟基保护、双键臭氧氧化、wittig 反应、水解反应、酰胺缩合反应、格式试剂加成反应、还原反应、亲核取代反应、环氧化反应)制备获得。示例性的制备方法如本申请的制备实施例中所描述。

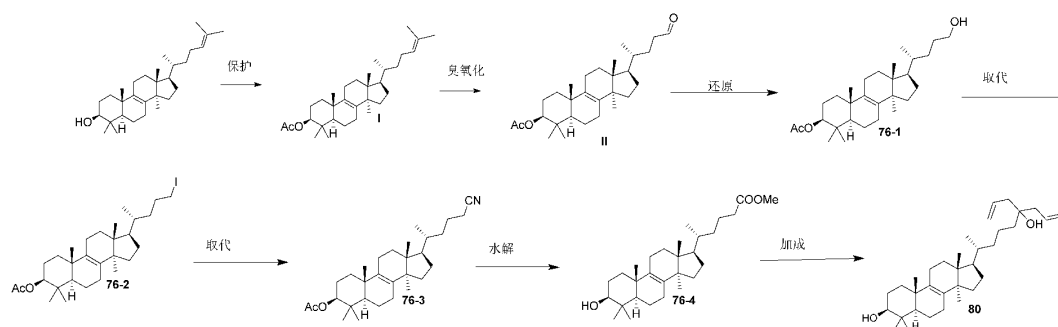
例如，化合物 37 及其类似物的制备方法可以羊毛甾醇为起始原料，经过羟基保护，双键臭氧氧化，wittig 反应，水解，缩合得到化合物 37 及其类似物；反应路线如下所示：



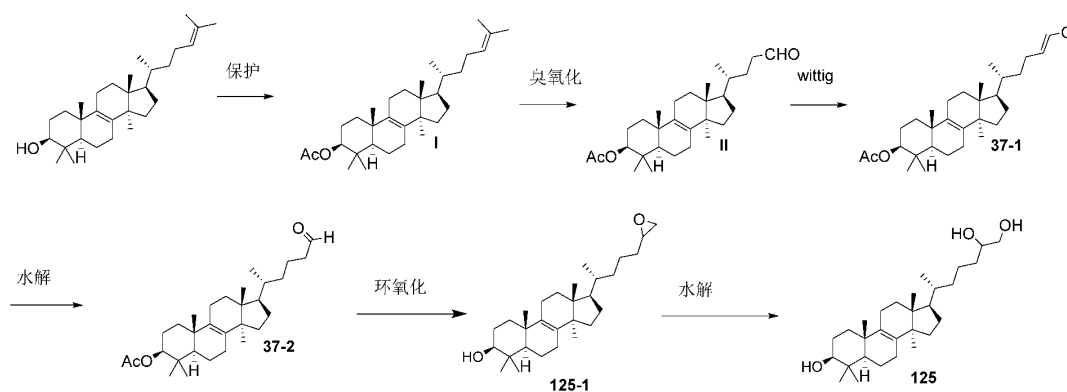
例如，化合物 101 及其类似物的制备方法可以羊毛甾醇为起始原料，经过羟基保护，双键臭氧氧化，wittig 反应，水解，格式试剂加成反应得到化合物 101 及其类似物；反应路线如下所示：



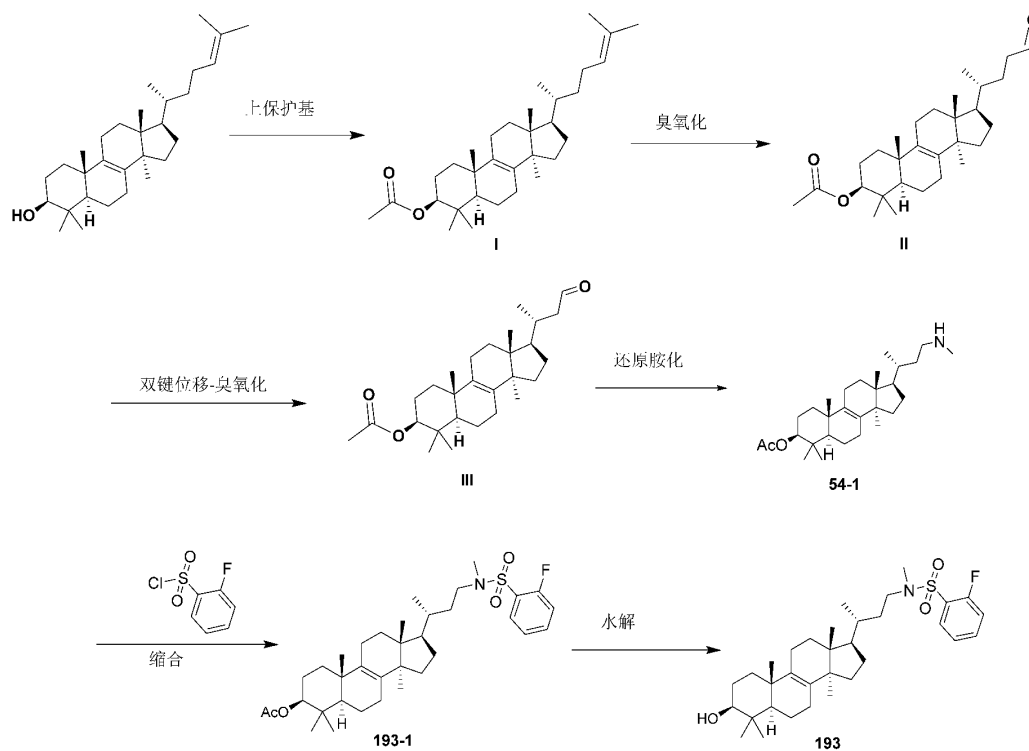
例如，化合物 80 及其类似物的制备方法可以羊毛甾醇为原料，通过羟基保护，双键臭氧氧化，还原，两步取代，加成反应得到化合物 80 及其类似物；反应路线如下所示：



例如，化合物 125 及其类似物的制备方法可以羊毛甾醇为原料，通过羟基保护，双键臭氧氧化，wittig 反应，水解，环氧化，水解最终得到化合物 125 及其类似物；反应路线如下所示：



例如，化合物 **193** 及其类似物的制备方法可以以羊毛甾醇为起始原料，经过羟基保护，双键臭氧氧化，双键移位，双键臭氧氧化，还原胺化，缩合，水解，得到化合物 **193**。所述制备方法的反应路线如下图所示：



本发明还提供了一种药物组合物，其包含如上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上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

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上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。

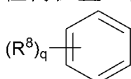
本发明还提供了一种抑制 SREBP 通路的方法，其包括给予受试者有效量的如上所述的化合物或其药学上可接受的盐。

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上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。当本文中出現商品名时，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： 结构表示苯环上的氢原子被 q 个 R⁸ 所取代，当存在多个 R⁸ 时，每个 R⁸ 相同或不同。

当任何变量（例如 R）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。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

本文所列举的连接基团没有指明其连接方向时，其连接方向可以是任意的，既包括从左到右连接，也包括从右到左连接。举例说明如下，-A-L-B 中连接基团 L 为 -C-D-，在没有指明 L 的连接方向时，-A-L-B 包括 -A-C-D-B 和 -A-D-C-B。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

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“烯基”是指含有至少一个碳碳双键的直链或支链的一价烃基。当烯基中包含饱和碳原子和不饱和碳原子时，其既可以通过饱和碳原子与其他结构相连接，也可以通过不饱和碳原子与其他结构相连。C₂-C₄ 烯基表示具有 2、3 或 4 个碳原子的烯基。烯基的具体实例包括但不限于乙烯基、烯丙基。

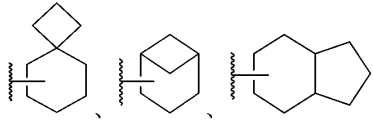
在本文中，术语“亚烷基”是指饱和的直链或支链的二价烃基。C₁-C₄ 亚烷基是指具有 1-4 个碳原子

的亚烷基,其具体为亚甲基、亚乙基(例如-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-)、亚丙基(例如-CH₂CH₂CH₂-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH(CH₃)-)、亚丁基(例如-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH(CH₃)-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-)。

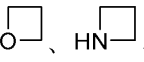
在本文中,术语“氟代烷基”是指烷基中的一个或多个氢原子被氟所取代形成的基团,其中烷基的定义如前所述。氟代烷基的实例包括但不限于:一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基。

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(例如稠环、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、。C₃₋₁₀环烷基具体可以为C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀环烷基。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(例如稠环、螺环或桥环)。

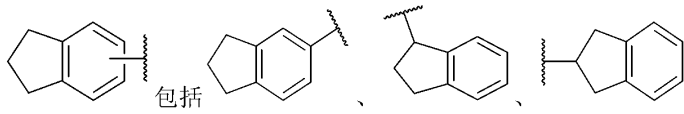
在本文中,术语“杂环烷基”是指由碳原子和至少一个杂原子形成的饱和的单环或多环(例如并环、螺环或桥环)环状基团,其中杂原子独立地选自N、O和S。杂环烷基可以通过环上的碳原子和杂原子

与其他结构相连接。杂环烷基的实例包括但不限于、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基。3-10元杂环烷基具体可以为3、4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基。3-6元杂环烷基具体可以为3、4、5或6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为单环的。在一些实施方案中,杂环烷基为多环的(例如稠环、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。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。例如,

包括等结构。

在本文中，术语“药理学上可接受的盐”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，优选甲磺酸、对甲苯磺酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、乳酸、甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、草酸、丁二酸、苯甲酸、羟乙基磺酸、萘磺酸和水杨酸中的一种或多种。所述的无机酸可为本领域常规的能成盐的各种无机酸，优选盐酸、硫酸和磷酸中的一种或多种。所述的有机碱可为本领域常规的能成盐的各种有机碱，优选吡啶类、咪唑类、吡嗪类、吡啶类、咪唑类、嘌呤类、叔胺类和苯胺类中的一种或多种。所述的叔胺类有机碱优选三乙胺和/或 N,N-二异丙基乙胺。所述的苯胺类有机碱优选 N,N-二甲基苯胺。所述的吡啶类有机碱优选吡啶、甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶和 2-甲基-5-乙基吡啶中的一种或多种。所述的无机碱可为本领域常规的能成盐的各种无机碱，优选碱金属氢化物、碱金属的氢氧化物、碱金属的烷氧化物、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸铯、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种。所述的碱金属氢化物优选氧化钠和/或氧化钾。所述的碱金属的氢氧化物优选氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化锂中的一种或多种。所述的碱金属的烷氧化物优选甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾和叔丁醇钠中的一种或多种。

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。

附图说明

图 1 为 25-羟基羊毛甾醇抑制 AMLN 饮食诱导的小鼠体重增加的结果。

图 2 为 25-羟基羊毛甾醇对小鼠进食量的影响。

图 3 为 25-羟基羊毛甾醇降低小鼠血液总胆固醇的含量。

- 图 4 为 25-羟基羊毛甾醇降低小鼠血液总甘油三酯的含量。
- 图 5 为 25-羟基羊毛甾醇降低小鼠肝脏总胆固醇的含量。
- 图 6 为 25-羟基羊毛甾醇降低小鼠肝脏总甘油三酯的含量。
- 图 7 为 25-羟基羊毛甾醇降低小鼠血液谷草转氨酶 (AST) 水平。
- 图 8 为 25-羟基羊毛甾醇降低小鼠血液谷丙转氨酶(ALT)水平。
- 图 9 为小鼠肝脏切片 HE 染色结果: C57BL/6J CD 组。
- 图 10 为小鼠肝脏切片 HE 染色结果: *Ldlr*^{-/-} CD 组。
- 图 11 为小鼠肝脏切片 HE 染色结果: *Ldlr*^{-/-} AMLN 组。
- 图 12 为小鼠肝脏切片 HE 染色结果: *Ldlr*^{-/-} AMLN+25-HL 组。
- 图 13 为 4 组小鼠肝脏切片 HE 染色结果和 NAFLD 活动度积分定量统计结果。
- 图 14 为小鼠肝脏切片油红 O 染色结果: C57BL/6J CD 组。
- 图 15 为小鼠肝脏切片油红 O 染色结果: *Ldlr*^{-/-} CD 组。
- 图 16 为小鼠肝脏切片油红 O 染色结果: *Ldlr*^{-/-} AMLN 组。
- 图 17 为小鼠肝脏切片油红 O 染色结果: *Ldlr*^{-/-} AMLN+25-HL 组。
- 图 18 为 4 组小鼠肝脏切片油红 O 染色定量结果。
- 图 19 为小鼠肝脏切片天狼星红染色结果: C57BL/6J CD 组。
- 图 20 为小鼠肝脏切片天狼星红染色结果: *Ldlr*^{-/-} CD 组。
- 图 21 为小鼠肝脏切片天狼星红染色结果: *Ldlr*^{-/-} AMLN 组。
- 图 22 为小鼠肝脏切片天狼星红染色结果: *Ldlr*^{-/-} AMLN+25-HL 组。
- 图 23 为 4 组小鼠肝脏切片天狼星红染色定量结果。
- 图 24 为小鼠肝脏切片 F4/80 免疫染色结果, 以及偏振光成像指示胆固醇结晶的成像结果: C57BL/6J CD 组。
- 图 25 为小鼠肝脏切片 F4/80 免疫染色结果, 以及偏振光成像指示胆固醇结晶的成像结果: *Ldlr*^{-/-} CD 组。
- 图 26 为小鼠肝脏切片 F4/80 免疫染色结果, 以及偏振光成像指示胆固醇结晶的成像结果: *Ldlr*^{-/-} AMLN 组。
- 图 27 为小鼠肝脏切片 F4/80 免疫染色结果, 以及偏振光成像指示胆固醇结晶的成像结果: *Ldlr*^{-/-} AMLN+25-HL 组。
- 图 28 为 4 组小鼠肝脏切片 F4/80 免疫染色定量结果。
- 图 29 为 4 组小鼠肝脏切片偏振光成像指示胆固醇结晶的成像定量结果。
- 图 30 为小鼠主动脉树苏丹红 IV 染色结果: C57BL/6J CD 组。
- 图 31 为小鼠主动脉树苏丹红 IV 染色结果: *Ldlr*^{-/-} CD 组。
- 图 32 为小鼠主动脉树苏丹红 IV 染色结果: *Ldlr*^{-/-} AMLN 组。
- 图 33 为小鼠主动脉树苏丹红 IV 染色结果: *Ldlr*^{-/-} AMLN+25-HL 组。

图 34 为 4 组小鼠主动脉树苏丹红 IV 染色定量结果。

图 35 为 25-羟羊毛甾醇降低肝脏类器官中脂质生成相关基因(*Hmgcs*, *Hmgcr* 和 *SCD1*, *FASN*)的表达。

图 36 为 25-羟羊毛甾醇降低肝脏类器官中和纤维化相关基因(*Colla1*, α *SMA*)的表达。

图 37 为小鼠肝脏类器官的明场成像结果：溶媒对照组。

图 38 为小鼠肝脏类器官的明场成像结果：奥贝胆酸 1 μ M 组。

图 39 为小鼠肝脏类器官的明场成像结果：奥贝胆酸 3 μ M 组。

图 40 为小鼠肝脏类器官的明场成像结果：25-HL 1 μ M 组。

图 41 为小鼠肝脏类器官的明场成像结果：25-HL 3 μ M 组。

图 42 为小鼠肝脏类器官的尼罗红染色结果：溶媒对照组。

图 43 为小鼠肝脏类器官的尼罗红染色结果：奥贝胆酸 1 μ M 组。

图 44 为小鼠肝脏类器官的尼罗红染色结果：奥贝胆酸 3 μ M 组。

图 45 为小鼠肝脏类器官的尼罗红染色结果：25-HL 1 μ M 组。

图 46 为小鼠肝脏类器官的尼罗红染色结果：25-HL 3 μ M 组。

图 47 为 5 组小鼠肝脏类器官的尼罗红染色定量结果。

图 48 为小鼠肝脏类器官的纤维化标志蛋白 α SMA 免疫荧光染色结果：溶媒对照组。

图 49 为小鼠肝脏类器官的纤维化标志蛋白 α SMA 免疫荧光染色结果：奥贝胆酸 1 μ M 组。

图 50 为小鼠肝脏类器官的纤维化标志蛋白 α SMA 免疫荧光染色结果：奥贝胆酸 3 μ M 组。

图 51 为小鼠肝脏类器官的纤维化标志蛋白 α SMA 免疫荧光染色结果：25-HL 1 μ M 组。

图 52 为小鼠肝脏类器官的纤维化标志蛋白 α SMA 免疫荧光染色结果：25-HL 3 μ M 组。

图 53 为 5 组小鼠肝脏类器官的纤维化标志蛋白 α SMA 免疫荧光染色定量结果。

图 54 为化合物 151-7 的二维核磁谱图全谱。

图 55 为化合物 151-7 的二维核磁谱图局部放大谱图。

图 56 为化合物 151 的二维核磁谱图全谱，

图 57 为化合物 151 的二维核磁谱图局部放大谱图。

图 58 为化合物 203 的二维核磁谱图全谱，

图 59 为化合物 203 的二维核磁谱图局部放大谱图。

图 60 为化合物 206 的二维核磁谱图二维全谱，

图 61 为化合物 206 的二维核磁谱图的局部放大谱图。

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。

以下实施例中，25-羟羊毛甾醇（25-HL）指的是实施例 68 化合物。

生物测试实施例

动物: 成年雄性 C57BL/6J 小鼠购于上海斯莱克公司, 低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠 (*Ldlr*^{-/-}小鼠, T001464) 购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司。小鼠均养于无致病源条件下, 保持 12 小时光照/黑暗的条件, 自由摄取水和饲料。灌胃液溶媒为: 0.5% Tween-80, 0.5% 甲基纤维素, 0.9%氯化钠。AMLN 饲料 (AMLN, Dyets) 含有 40% (千卡百分比) 脂肪 (其中 80%为反式脂肪)、22% (质量比) 果糖和 2% (质量比) 胆固醇。

试剂: 甲羟戊酸(41288), 多聚甲醛(P6148), Tween-80 (P8074), 甲基纤维素 (V900506), 油红 O(O0625), 细胞核染色试剂 DAPI 购自 Sigma-Aldrich 公司。洛伐他汀(纯度≥98.5%, HPLC) 购于上海药谷公司。细胞培养用的 dulbecco's modified eagle medium (DMEM) 培养基购自 Thermo Scientific 公司, 胎牛血清(S1580) 购于 Biowest 公司。去脂蛋白血清(LPDS) 是本实验室通过超速离心而制备。奥贝胆酸 (Obeticholic acid, OCA, CAS 登录号 459789-99-2, 纯度 98% (HPLC)。总胆固醇和总甘油三酯试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司。谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST) 试剂盒购自 Lai Er Bio-tech 公司。苏木精-伊红染色试剂盒 (6765001、6766010) 购自 Thermo Scientific 公司。天狼星红染色试剂盒 (ab150681) 购自 Abcam 公司。苏丹红 IV(A610914)购自生工生物工程(上海)股份有限公司。尼罗红 (HY-D0718)购自 MCE 公司。

抗体: 用于免疫荧光染色分析的抗体如下: 抗 alpha smooth muscle Actin (α SMA, ab7817, 1:500)抗体购自 Abcam; 二抗荧光素(FITC)偶联的山羊抗小鼠 IgG (H+L)(115-095-003)购自 Jackson Immunoresearch 公司。抗 F4/80 一抗 (14-4801-85, Invitrogen, 1:100)、荧光二抗 Alexa Fluor Plus 488-偶联的山羊抗大鼠 IgG (A-11006, 1:500)购自 Invitrogen 公司。

生物测试实施例 1: 细胞培养

人肝细胞癌细胞系 Huh-7/SRE-Luc 生长于含 DMEM, 10% 胎牛血清, 100 units/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素和 200 μ g/ml G418 的培养基中。

生物测试实施例 2: SREBP 荧光素酶报告基因系统

Huh-7/SRE-Luc 细胞系为人肝细胞癌细胞系 Huh-7 中稳定表达 LDLR promotor-luciferase 和绿荧光蛋白 (GFP)。其中, LDLR promotor 区域含甾醇调控元件 (sterol-regulatory-element, SRE), 能够有效且灵敏地响应转录因子 SREBP 的调控, GFP 信号作为内参, 指征细胞数量的变化。因此, 该细胞系可用于筛选调控 SREBP 信号通路的活性小分子。我们工作中, 利用该细胞系筛选能够有效抑制 SREBP 信号通路的抑制剂。将细胞孵育于固醇缺乏的培养基中(5%去脂蛋白血清, 2 μ M 洛伐他汀, 10 μ M 甲羟戊酸), 同时添加相应浓度的化合物处理 16 小时。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(包含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(包含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 软件分析后得到该化合物的 IC₅₀ 参数。

生物测试实施例 3：实时荧光定量 PCR

肝脏或者肝脏类器官样品在 TRI Reagent (T9424, Sigma)中匀浆, 根据制造商提供的操作手册提取总 RNA。等量的 RNA 模板以 oligo dT 引物和 MLV 逆转录酶 (Promega)用于合成 cDNA, 基因的定量数据通过 Bio-Rad CFX96 real-time PCR System 采集, 基因 mRNA 的相对量是通过相对 CT 方法来定量。所用引物序列如下表所示:

种属	基因名称	正向/反向引物序列
<i>Mus musculus</i>	<i>Gapdh</i>	AAC TTTGGCATTGTGGAAGG
		GGATGCAGGGATGATGTTCT
	<i>FASN</i>	GCTGCGGAACTTCAGGAAAT
		AGAGACGTGTCACTCCTGGACTT
	<i>Scd1</i>	CCGGAGACCCCTTAGATCGA
		TAGCCTGTAAAAGATTCTGCAAACC
	<i>Hmgcr</i>	CTTGTGGAATGCCTTGTGATTG
		AGCCGAAGCAGCACATGAT
	<i>Hmgcs</i>	GCCGTGAACTGGGTCGAA
		GCATATATAGCAATGTCTCCTGCAA
	<i>Col1a1</i>	GTCCCTGAAGTCAGCTGCATA
		TGGGACAGTCCAGTTCTTCAT
	<i>αSMA</i>	TGCTGACAGAGGCACCACTGAA
		CAGTTGTACGTCCAGAGGCATAG

生物测试实施例 4 血清和肝脏代谢参数的测量

小鼠药物处理后, 移去饲料饥饿 4 小时后处死小鼠, 收集血液和肝脏。血液凝固后于 4°C 1500 g 离心 10 分钟, 上清即为血清。肝脏中的脂质通过氯仿/甲醇的方法提取, 先用匀浆仪 Precelly 24 匀浆破碎, 于 4°C 16000 g 离心 10 分钟, 有机相转移到新管中, 用氮气吹干, 之后用乙醇溶解。血液和肝脏中的总胆固醇和甘油三酯水平分别通过胆固醇和甘油三酯试剂盒(上海科华生物工程有限公司)测量。血清中的 ALT (LE-M0477, Lai Er Bio-tech), AST(LE-M0568, Lai Er Bio-tech), 分别根据相应制造商的手册, 采用希森美康医用电子(上海)有限公司的分析系统进行测量。

生物测试实施例 5: 肝脏的组织切片分析

苏木精-伊红染色: 摘取后的肝脏用 4%多聚甲醛 4°C 固定过液, 石蜡包埋, 用石蜡切片机(Leica RM2235)切片, 切片厚度为 7 μm, 脱蜡复水后用苏木精-伊红染色试剂盒(6765001, 6766010, Thermo Scientific)染色, 图像用 Olympus VS 120 玻片显微镜拍摄, 用 ImageJ 软件定量。油红 O 染色: 肝脏用 OCT 包埋剂 (Leica)包埋, 用冰冻切片机(Leica CM1950)切为 7 μm 厚, 并用 Oil Red O (O0625, Sigma)染色, 图像用 Olympus VS120 玻片显微镜拍摄, 并用 ImageJ 软件定量。天狼星红 (Sirius Red)

胶原染色：肝脏的石蜡切片脱蜡复水后，按照厂家说明书用天狼星红染色试剂盒 (ab150681, Abcam) 进行染色。免疫荧光染色：肝脏用 OCT 包埋剂 (Leica) 包埋，用冰冻切片机 (Leica CM1950) 切为 7 μm 厚，冰冻切片用抗 F4/80 大鼠单克隆抗体 (14-4801-85, Invitrogen, 1:100), Alexa Fluor 488 偶联的山羊抗大鼠 IgG 二抗 (A-11006, Invitrogen, 1:500) 染色，DAPI (Sigma) 30 特异染色细胞核。染色封片后，用转盘共聚焦显微镜 (Nikon CSU-W1 SoRa) 拍照，并用 ImageJ 软件进行定量分析。胆固醇晶体的偏振光成像：冰冻切片 F4/F80 和 DAPI 染色后，用配置有偏振光滤光片的转盘共聚焦显微镜 (Nikon CSU-W1 SoRa) 进行拍照，并用 ImageJ 软件定量。

生物测试实施例 6 小鼠动脉树分离和动脉粥样硬化斑块苏丹红 IV 染色

小鼠给药实验结束后，主动脉被分离并固定在 4% 的 PFA 中，在体视显微镜下用眼科钳取出血管周围脂肪组织后，用苏丹 IV 染色，用 70% 乙醇清洗动脉粥样硬化斑块。染色后，用 ZEISS Axio Zoom.V16 立体显微镜对主动脉树进行成像。用 ImageJ 软件对动脉粥样硬化病变进行量化。

生物测试实施例 7 小鼠肝脏类器官的制备和培养

C57BL/6N 小鼠在 12 周龄时投喂脂肪肝诱导饲料 (TrophicDiet, TP2630052A, 含有 10.2% kcal 蛋白质、37.3% kcal 碳水化合物, 52.6% kcal 脂肪) 和含果糖的饮用水 (23.1 g 果糖和 18.9 g 葡萄糖溶解在 1L 水中, 然后过滤灭菌) 共 16 周, 生成脂肪肝模型。为了生成脂肪肝肝脏类器官, 将脂肪肝小鼠的肝脏组织切碎, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 的消化缓冲液中消化 30-60 分钟。消化缓冲液包括 DMEM/F-12 (Cytiva, SH30023.01) 和 2.5 mg/mL 胶原酶 D (罗氏, COLLD-RO), 0.1 mg/mL DNase I (Sigma-Aldrich, DN25)。分离的单个肝细胞, 经 70 μm 滤膜过滤, 洗涤 1 次。离心收集细胞, 将培养基与基底膜提取物 (BME) (R&D Systems, 3533-010-02) 按 1:3 的比例混合重悬。培养基包括 AdDMEM / F12, 10 mM Hepes, 1 x Glutamax, 1% pen/strep, 1 x B27, 1 x N2, NAC (1 mM), NIC (10 mM), Gastrin (10 nM), EGF (50 ng/mL), FGF10 (100 ng/mL), A83-01 (5 μM), Rki (10 μM), 10% RSPO1 条件培养基, 30% Wnt3a 条件培养基, 5% Noggin 条件培养基的培养条件中。给药前, 类器官经胰酶 (Gibco, Cat#25200072) 消化后重悬。24 小时后, 以 DMSO 作为空白对照, 给类器官换液含有不同浓度 OCA 或 25-HL 的培养基。将脂肪肝肝脏类器官分为 5 组 (1% DMSO、1 μM OCA、3 μM OCA、1 μM 25-HL 和 3 μM 25-HL), 分别给予 72 小时药物治疗。

生物测试实施例 8 小鼠肝脏类器官的组织化学染色

免疫细胞化学: 将类器官固定在免疫染色固定液 (Beyotime Biotechnology, P0098) 中, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。然后在 PBS 中洗涤, 然后用含 0.5% Triton X-100 的 PBS 在室温下处理 20 分钟。然后将类器官用含 10% 山羊血清的 PBS 封闭溶液在室温下处理 1 小时, 并与一抗 (Anti-alpha smooth muscle Actin, ab7817, Abcam, 1:500 稀释) 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育一夜。第二天, 将类器官洗净, 与第二抗体荧光素 (FITC) 偶联的山羊抗小鼠 IgG (H+L) 共孵育 (Jackson ImmunoResearch, 115-095-003)。细胞核用荧光盾TM与 DAPI (Sigma-Aldrich, F6057) 复染。

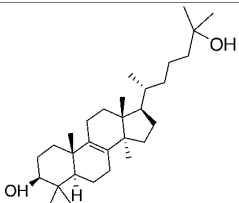
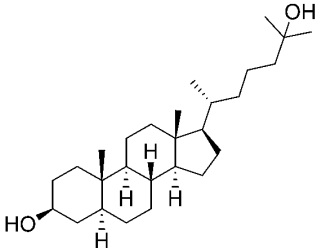
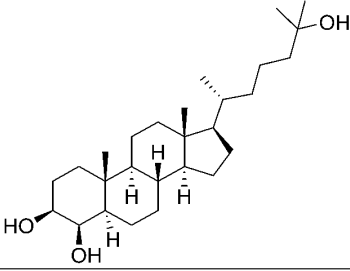
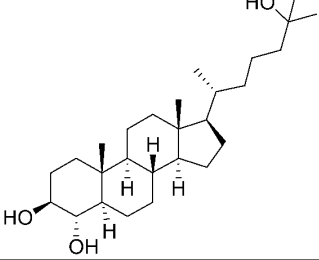
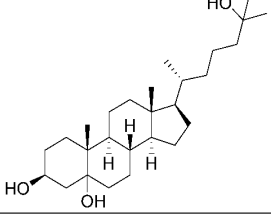
为了观察脂滴, 类器用 4% 多聚甲醛 (PFA) 固定 1 小时, 室温下用 250 nmol/L 尼罗红 (MCE, HY-D0718) 染色 3 分钟。成像前用 PBS 冲洗两次类器官。染色的类器官在 Dragonfly 高速共聚焦显微镜系

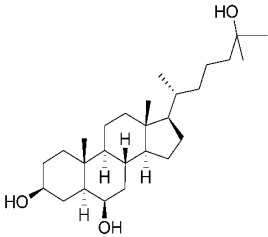
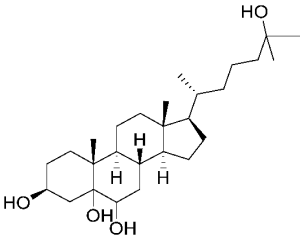
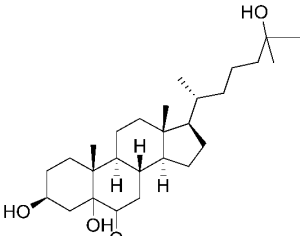
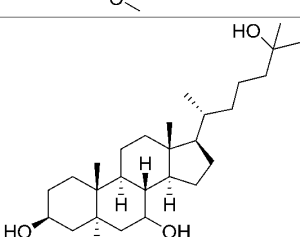
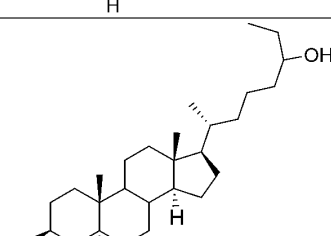
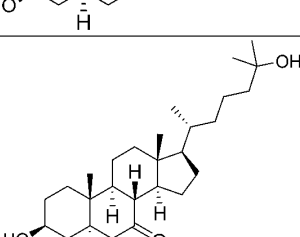
统(Andor, Dragonfly 200)下观察。

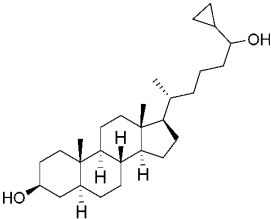
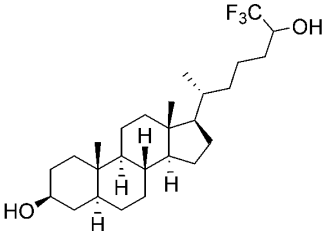
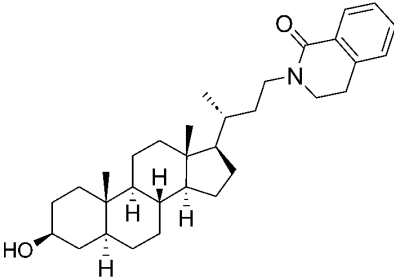
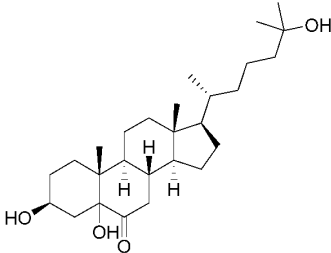
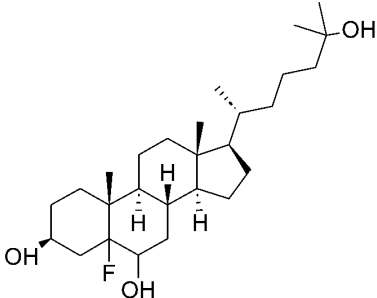
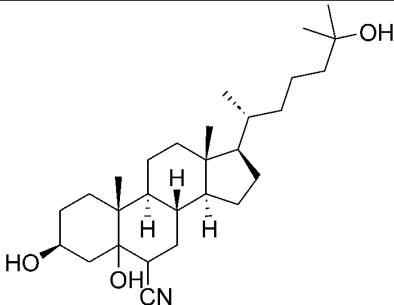
生物测试实施例 9 本发明化合物对 SREBP 通路抑制效果

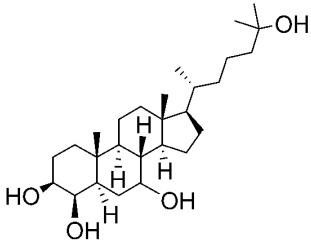
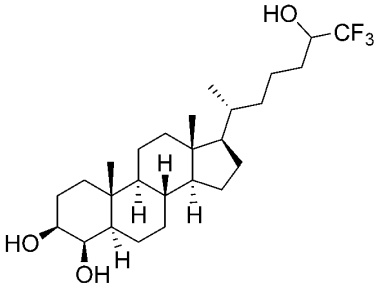
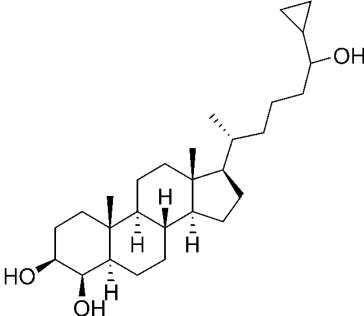
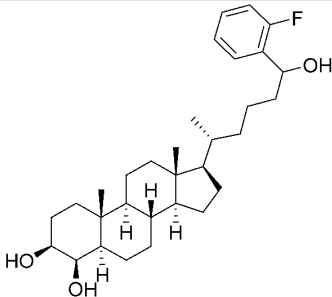
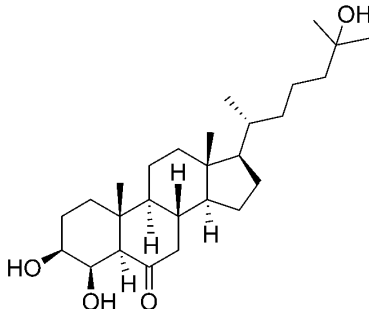
通过生物测试实施例 2 的方法测试本发明化合物对 SREBP 通路的抑制效果，每个化合物浓度梯度设计为 0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0、10 μM ，对照为溶媒 DMSO。部分化合物的 IC_{50} 值如表 1 中所示。

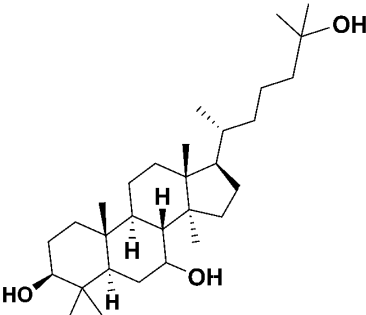
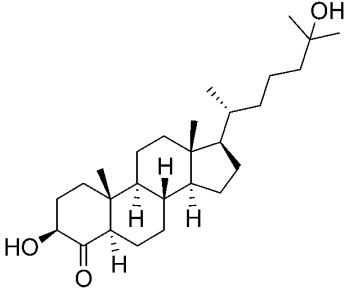
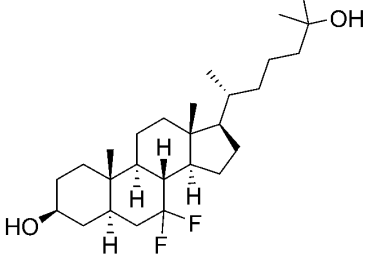
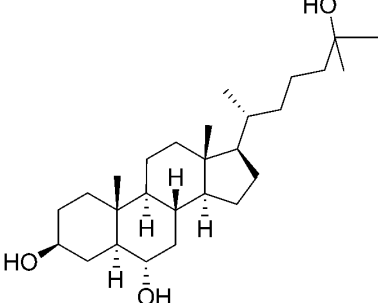
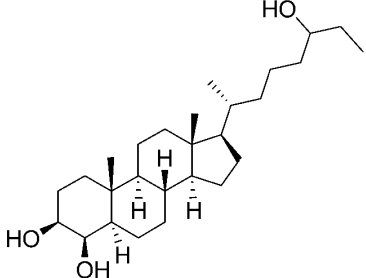
表 1：部分实施例的化合物的活性数据

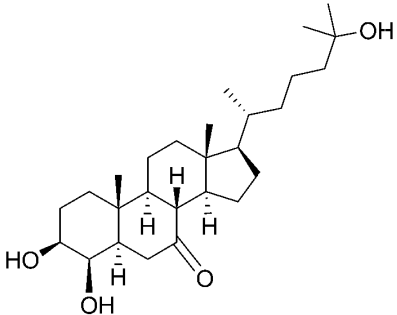
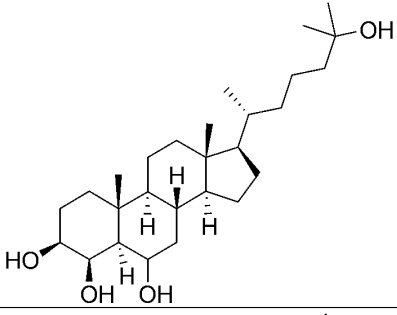
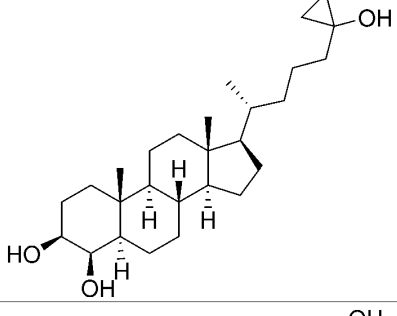
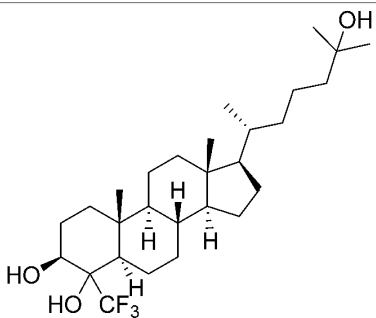
化合物 编号	结构式	SRE-luciferase assay ($\text{IC}_{50} \mu\text{M}$)
68		0.293
185		0.233
198		0.106
204		0.395
205		0.817

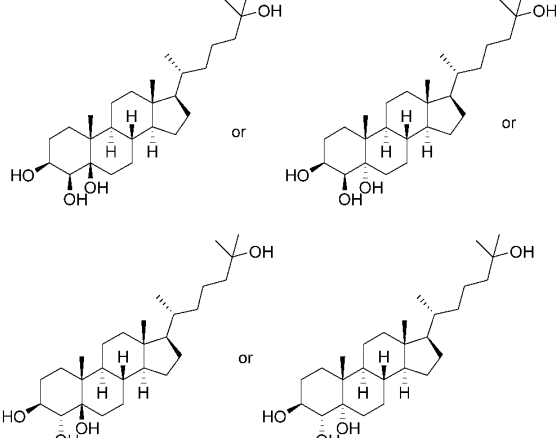
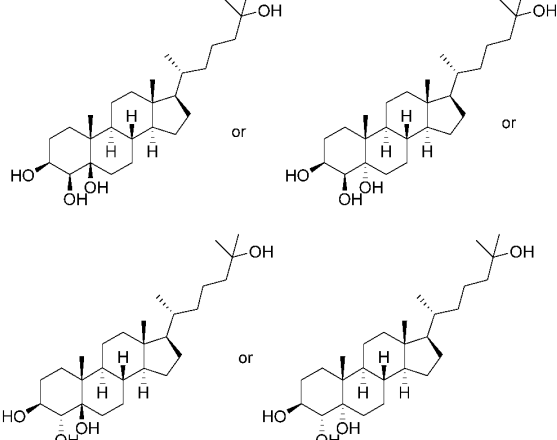
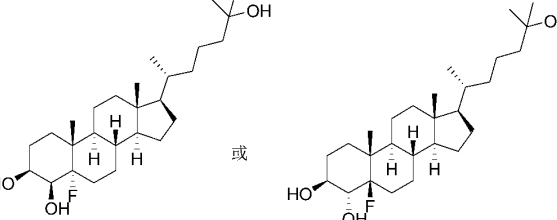
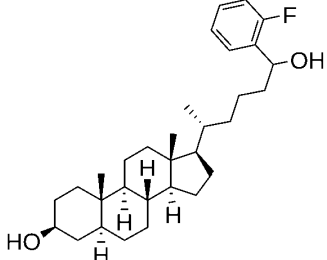
206		0.464
207		3.088
208		1.925
210		0.837
211		0.395
216		0.379

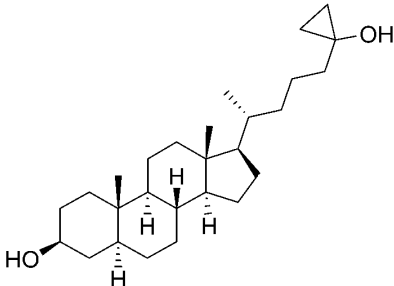
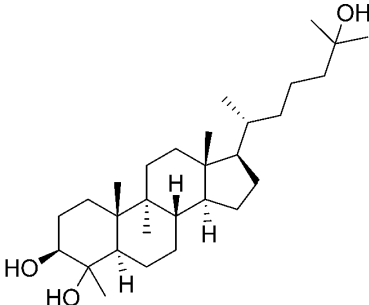
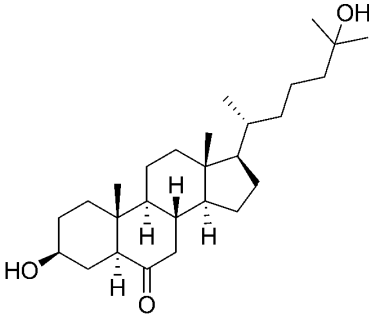
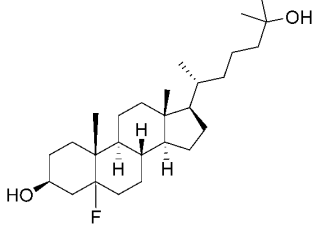
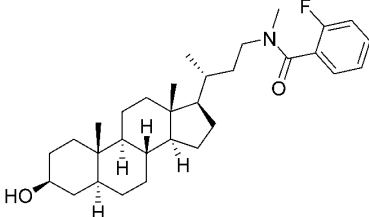
217		0.329
218		0.296
224		>10
225		0.667
226		46.64
227		1.33

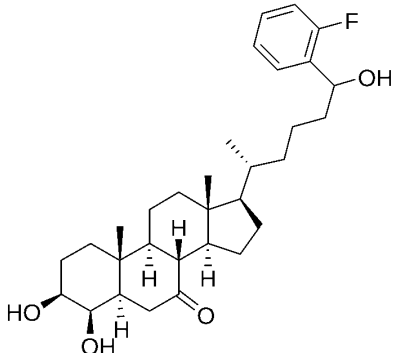
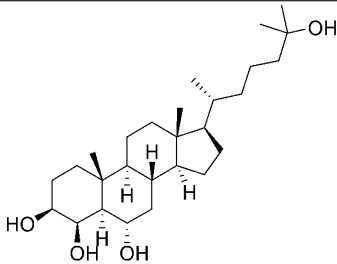
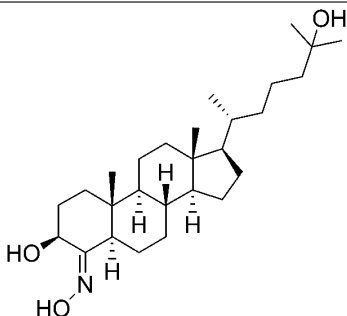
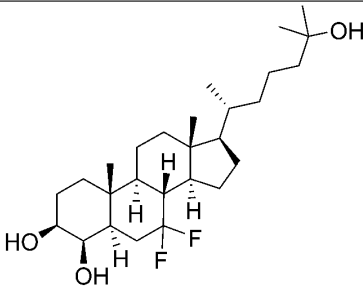
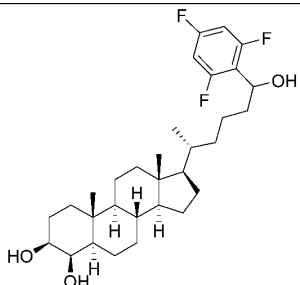
231		1.026
232		0.084
233		0.2317
234		0.3598
235		10.76

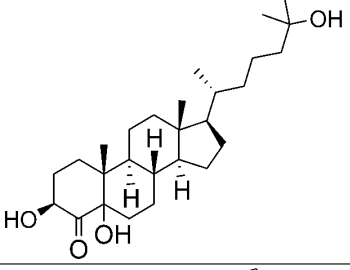
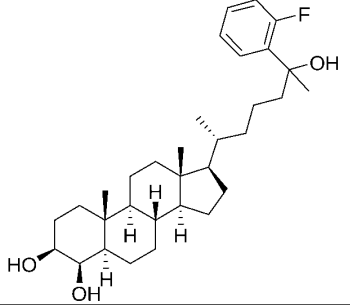
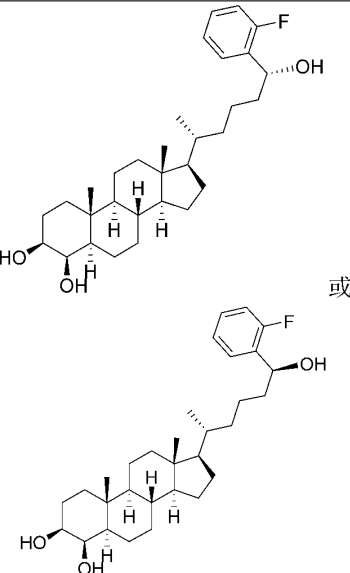
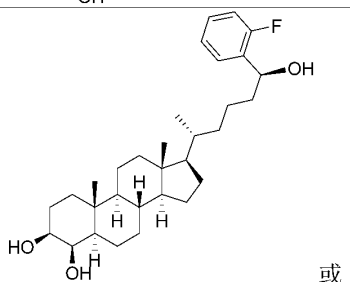
237		7.045
238		0.049
239		0.106
240		0.67
241		0.328

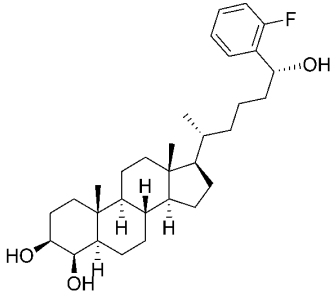
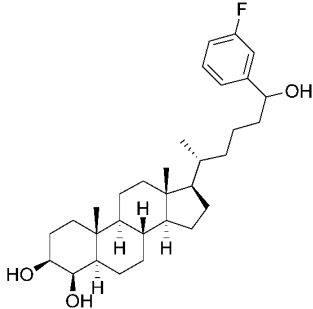
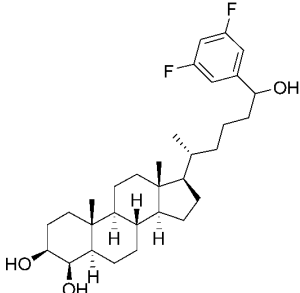
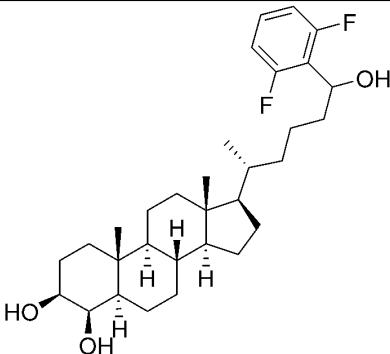
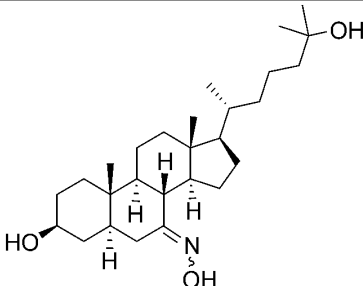
242		0.556
244		3.761
245		0.192
246		0.9878

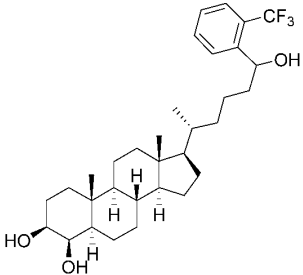
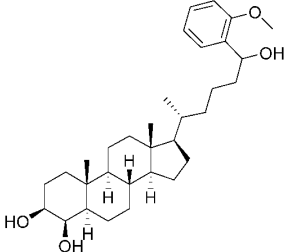
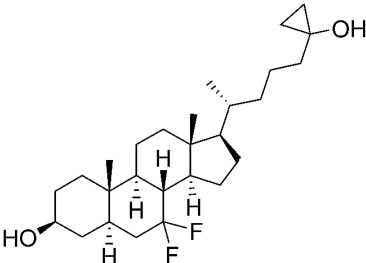
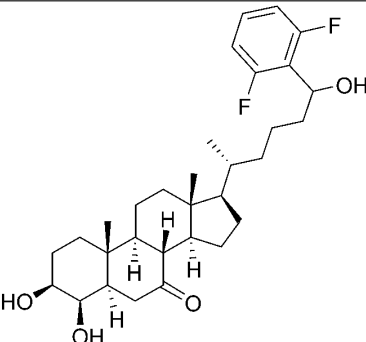
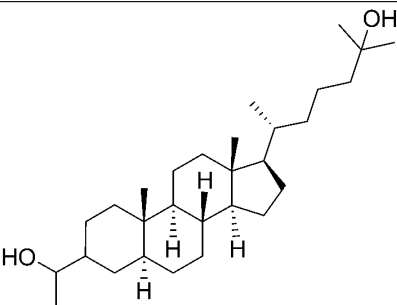
248		0.7655
249		0.7039
250		0.245
251		0.3205

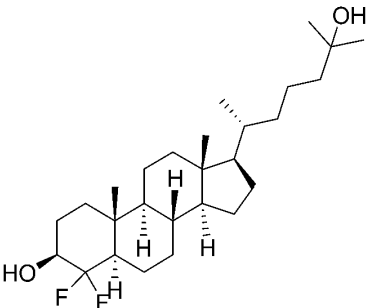
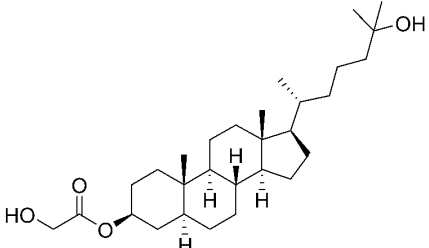
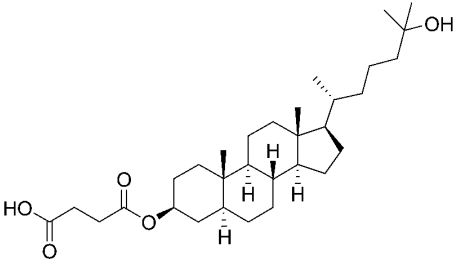
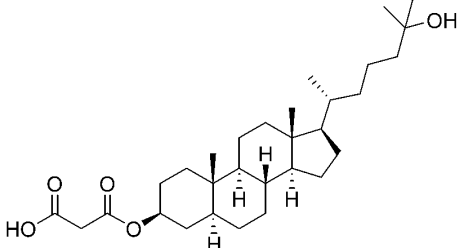
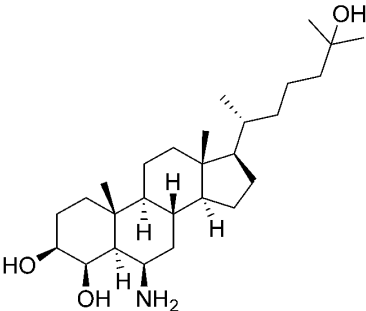
253		0.1873
254		6.19
255		0.452
266		0.1755
268		0.825

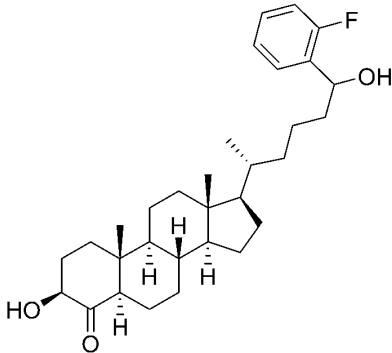
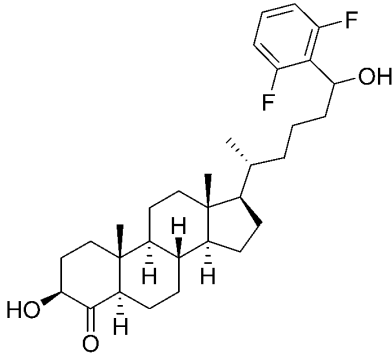
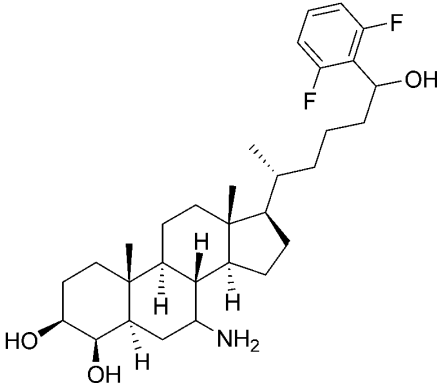
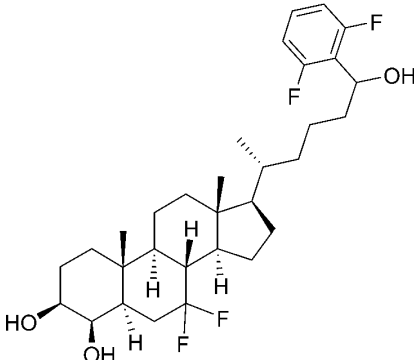
271		0.139
272		20.14
273		0.279
274		0.313
275		0.141

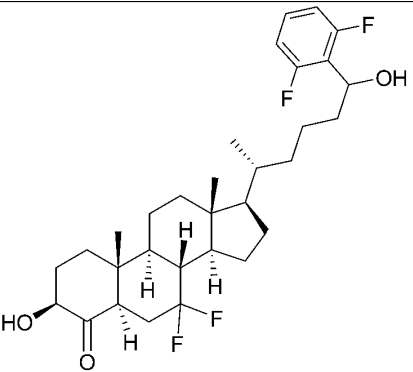
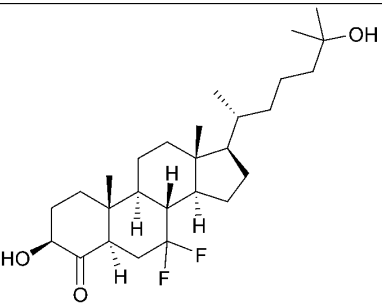
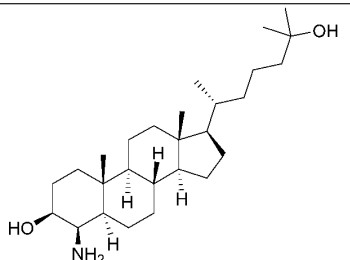
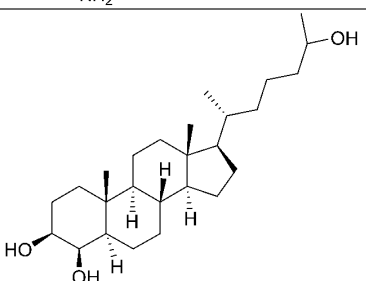
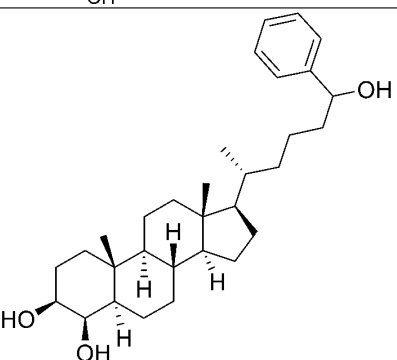
276		0.5219
278		0.1063
279		0.1956
280		0.1176

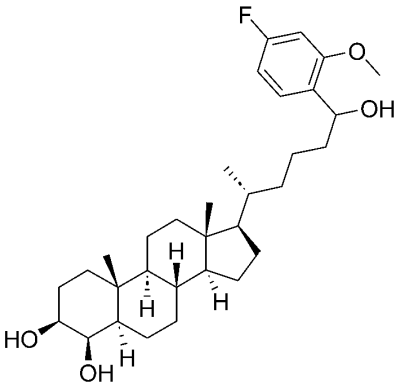
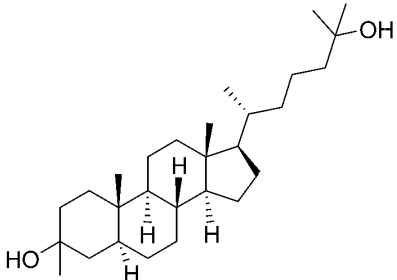
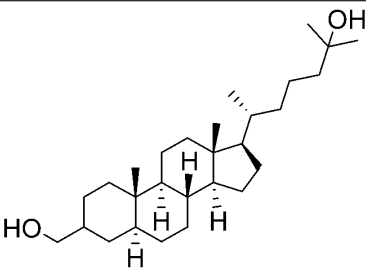
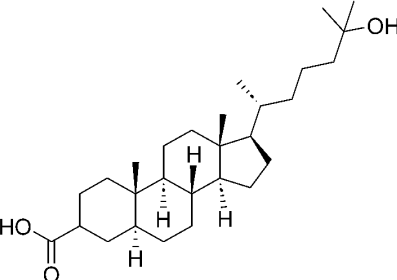
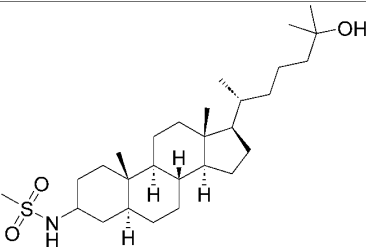
		
281		0.111
282		0.1165
284		0.0874
285		0.793

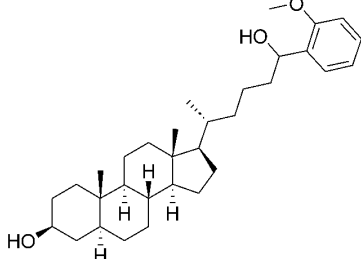
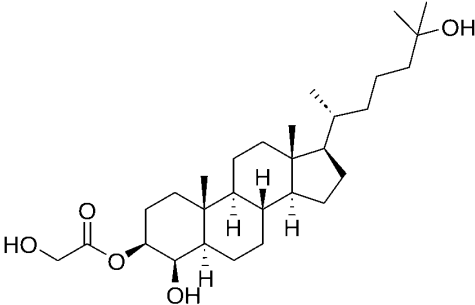
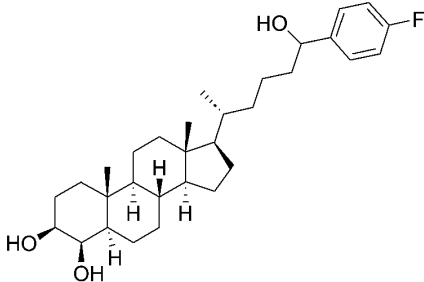
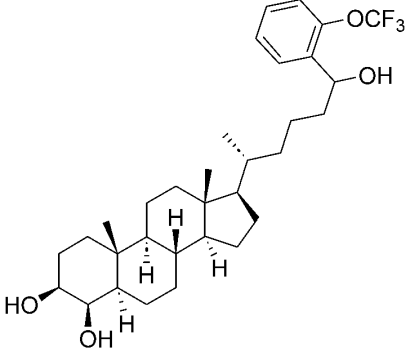
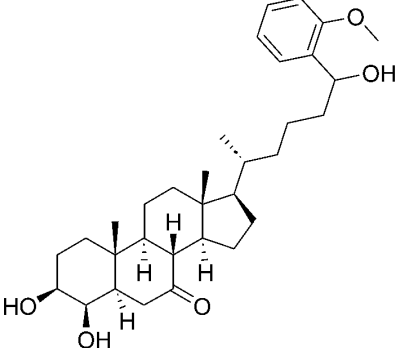
286		0.5752
287		0.159
288		0.308
289		0.117
290		0.699

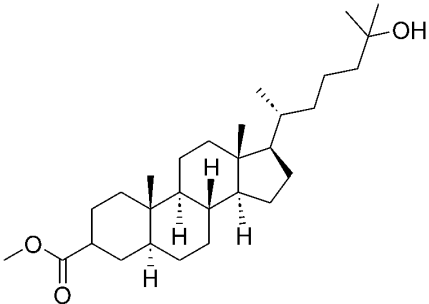
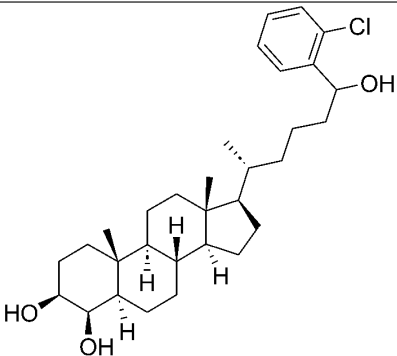
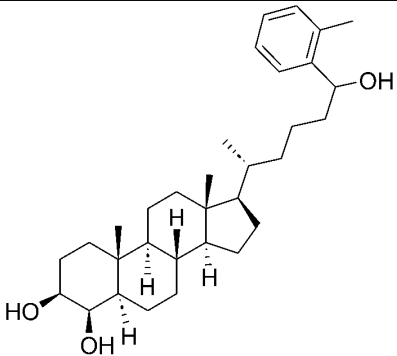
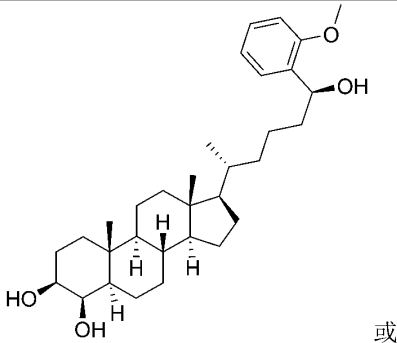
291		0.065
292		0.171
293		0.136
294		0.139
295		>10

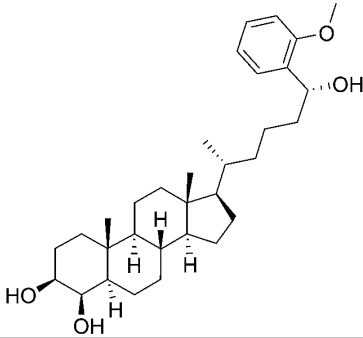
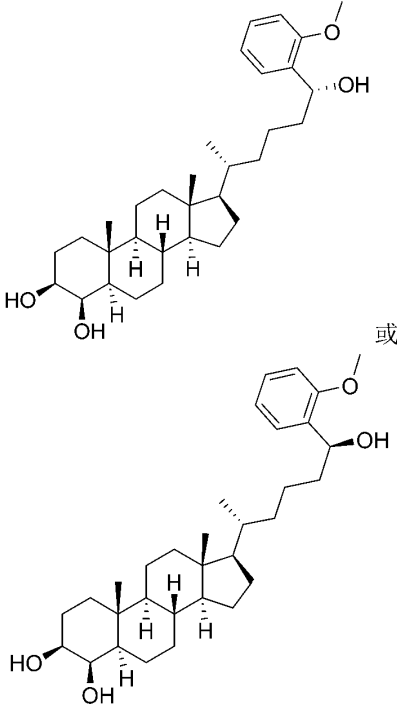
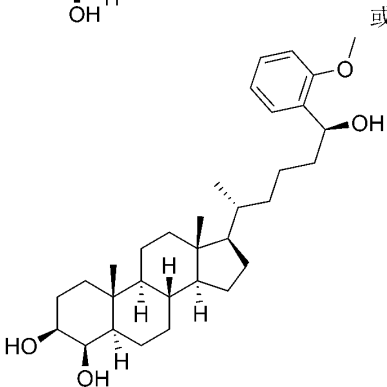
296		0.035
298		0.028
299		4.83
300		0.036

301		0.040
302		0.035
303		7.083
304		0.173
305		0.119

306		0.08
307		0.588
308		0.979
309		8.96
310		1.41

312		0.18
313		0.07
316		0.10
317		0.14
320		0.16

321		7.20
322		0.61
323		0.25
324	 或	0.36

		
325	 或 	0.09

生物测试实施例 10 25-羟羊毛甾醇降低血脂水平、缓解脂肪肝和肝脏损伤

已知血液脂质水平升高和肝脏脂质蓄积是脂肪肝的高危因素，本发明进而分析了 25-羟羊毛甾醇是否能减缓饮食诱导的小鼠脂肪肝的典型症状：脂质蓄积、肝损伤、炎症和纤维化。

购买 8 周龄的雄性 C57BL/6J 小鼠和雄性 *Ldlr*^{-/-} 小鼠（T001464,江苏集萃药康生物科技股份有限公司），分组并投喂不同的饲料以及给予不同药物处理，小鼠随机分成 4 组，每组 8-9 只小鼠：1 组为 C57BL/6J 野生型小鼠投喂基础饲料（chow diet，CD）溶媒对照组。其它 3 组均为 *Ldlr*^{-/-} 基因敲除小鼠，分别为基础饲料（CD）溶媒对照组，AMLN 饲料（AMLN diet, 含 20% 脂肪，22%果糖，2%胆固醇）溶媒对照组，AMLN 饲料 25-羟羊毛甾醇给药组（25-羟羊毛甾醇的给药浓度为 30 mg/kg/day）。4 组小鼠每天灌胃一次，期间统计不同处理组小鼠的进食和体重变化。8 周后收集小鼠的血液和肝脏，分析血脂、肝脂和肝脏损伤的表型。

结果如图 1-8 所示，其中，图 1 为各组小鼠每周称重的统计结果，图 2 为各组小鼠进食量累积统

计,图3为25-羟基羊毛甾醇降低小鼠血液总胆固醇的含量,图4为25-羟基羊毛甾醇降低小鼠血液总甘油三酯的含量,图5为25-羟基羊毛甾醇降低小鼠肝脏总胆固醇的含量,图6为25-羟基羊毛甾醇降低小鼠肝脏总甘油三酯的含量,图7为25-羟基羊毛甾醇降低小鼠血液谷草转氨酶(AST)水平,图8为25-羟基羊毛甾醇降低小鼠血液谷丙转氨酶(ALT)水平。

图1和图2中,P值采用统计学双因素 two-way ANOVA (Dunnett's multiple comparisons test)方差分析计算;*表示 $P < 0.05$; ns 表示无统计学差异。图3-图8中,数据以平均值 $\pm$ 标准偏差表示。P值采用单因素 one-way ANOVA 方差分析 *表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.01$, ***表示 $P < 0.001$ 。

结果显示,连续给药8周后, *Ldlr*^{-/-} 小鼠在投喂 AMLN 饲料同时给药 25-羟羊毛甾醇组,其体重增加显著低于 AMLN 饲料溶媒对照组。说明 25-羟羊毛甾醇对 AMLN 饮食诱导的体重增加有很好的抑制效果。脂肪性肝病的病理特征主要包括肝脏的脂肪变性、肝脏损伤、炎症浸润和纤维化。4组小鼠给药8周后,我们首先检测了小鼠血液总胆固醇,总甘油三酯等脂质水平的变化以及肝脏总胆固醇和总甘油三酯脂质水平的变化。如图3-4所示:与对照组相比,25-羟羊毛甾醇显著减低血清中总胆固醇和总甘油三酯水平。同时如图5-6所示25-羟羊毛甾醇显著减低小鼠肝脏总胆固醇和总甘油三酯水平。表明25-羟羊毛甾醇具有良好的降低血脂和肝脂的效果。从图7-8中可以看出,血清中的肝损伤标志分子谷草转氨酶AST和丙氨酸转氨酶ALT都被25-羟羊毛甾醇显著降低。表明25-羟羊毛甾醇具有良好的改善肝脏损伤的效果。

生物测试实施例11 25-羟羊毛甾醇减缓脂肪肝和动脉粥样硬化

进一步,我们对各组小鼠的肝脏组织切片进行多种染色或者免疫组化操作,分析其肝脏脂质蓄积和脂肪肝的表型变化。结果如图9-29所示,其中,图9-13为小鼠肝脏切片HE染色结果和NAFLD活动度积分定量结果:25-羟羊毛甾醇减少肝脏的脂肪变性并显著降低NAFLD活动度积分;图14-18为小鼠肝脏切片油红O染色和定量结果:25-羟羊毛甾醇减少肝脏中的脂滴;图19-23为小鼠肝脏切片天狼星红染色和定量结果:25-羟羊毛甾醇减少肝脏中的纤维化;图24-29为小鼠肝脏切片F4/80免疫染色和定量结果,以及偏振光成像指示胆固醇结晶的成像和定量结果:25-羟羊毛甾醇减少肝脏中Kupffer细胞的聚集和胆固醇结晶的形成。

图9-29定量分析采用Image J软件进行,数据以平均值 $\pm$ 标准偏差表示。P值采用单因素 one-way ANOVA 方差分析 *表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.01$, ***表示 $P < 0.001$ 。

结果如图9-13苏木精-伊红染色所示:雄性 *Ldlr*^{-/-} 小鼠在 AMLN 饲料喂养8周后肝脏中含有明显的大泡状脂滴、气泡状变性肝细胞。和对照组相比,25-羟羊毛甾醇显著减少所述表型。同时,图14-18肝脏组织切片的油红O染色结果显示:和对照组相比,25-羟羊毛甾醇显著减少肝脏中包括胆固醇和脂肪酸在内的中性脂类的脂滴堆积。这些结果和图1-8中25-羟羊毛甾醇降低肝脏脂质含量的结果相一致,表明25-羟羊毛甾醇有效改善AMLN饮食诱导的肝脏脂质堆积表型。此外,本发明进一步分析了肝脏中脂肪肝相关的炎症和纤维化表型的变化。图24-29免疫荧光染色结果显示溶媒对照 *Ldlr*^{-/-} AMLN 饲料喂养小鼠中, F4/80 特异性染色显示Kupffer细胞聚集在一起并在胆固醇结晶周围形成冠状结构(图24-27放大图)。25-羟羊毛甾醇显著减少Kupffer细胞形成的冠状结构,说明

25-羟羊毛甾醇可显著减少肝脏的炎症浸润。肝脏切片中胆固醇晶体的偏振光成像结果显示在溶媒对照小鼠中，Kupffer 细胞形成的皇冠状结构内部含有大量的胆固醇晶体。与单纯脂肪变性相比，这些胆固醇晶体和 Kupffer 细胞形成的皇冠状结构是脂肪肝的标志性特征，巨噬细胞被胆固醇晶体吸引并试图清除这些残留的脂滴，与动脉粥样硬化中描述的现象相似。更为重要的是，25-羟羊毛甾醇明显减少了皇冠状结构和胆固醇晶体的数量（图 24-29）。同时，图 19-23 天狼星红染色结果显示 25-羟羊毛甾醇显著减少小鼠肝脏组织切片胶原纤维形成的纤维化表型。以上结果提示 25-羟羊毛甾醇缓解肝脏脂肪蓄积和脂肪肝的症状，可用于预防和/或治疗高血脂和脂肪肝等疾病。

AMLN 喂养的 *Ldlr*^{-/-} 小鼠也是动脉粥样硬化的常用模型，因此我们可以同时研究脂肪肝和动脉粥样硬化。8 周龄雄性 *Ldlr*^{-/-} 小鼠，投喂 AMLN 饲料，同时灌胃给药，每日 1 次，共 8 周。处死小鼠后，分离主动脉并用 4% 多聚甲醛固定。在体视显微镜下去除血管周围脂肪组织，经苏丹红 IV 染色，70% 乙醇漂洗。用体视显微镜（德国蔡司，Axio Zoom V16）对主动脉树进行成像。并用 ImageJ 软件对动脉粥样硬化病变斑块进行定量分析。

结果如图 30-34 所示，图 30-34 为小鼠主动脉树苏丹红 IV 染色和定量结果：25-羟羊毛甾醇减少动脉粥样硬化斑块的形成。

结果显示，连续给药 8 周后，分离各组小鼠的主动脉树，进行主动脉苏丹红 IV 脂质特异性染色，如图 30-34 所示与对照组小鼠相比 25-羟羊毛甾醇显著减少动脉粥样硬化斑块的形成和数量。25-羟羊毛甾醇对动脉粥样硬化的形成具有减缓作用。

图 1-8 至图 9-34 这些数据表明 25-羟羊毛甾醇减少血液脂质水平升高，减少肝脏的脂肪蓄积、胆固醇结晶、肝细胞损伤、炎症浸润和纤维化，减少动脉粥样硬化斑块的形成和数量。说明 25-羟羊毛甾醇针对高血脂、脂肪肝、动脉粥样硬化具有良好疗效。

生物测试实施例 12 利用体外肝脏类器官证明 25-羟羊毛甾醇对脂肪肝的脂质生成和纤维化具有抑制效果

为了区分 25-羟羊毛甾醇的抑制效果是直接基于对肝脏的影响还是全身系统性效应。我们利用 3D 肝脏类器官作为一种体外的脂肪肝的研究模型，分析 25-羟羊毛甾醇对肝脏类器官脂质生成和纤维化标志分子表达的影响。我们给 C57BL/6N 小鼠在 12 周龄时投喂脂肪肝诱导饲料(TrophicDiet, TP2630052A, 含有 10.2% kcal 蛋白质、37.3% kcal 碳水化合物, 52.6% kcal 脂肪)和含果糖的饮用水(23.1 g 果糖和 18.9 g 葡萄糖溶解在 1L 水中, 然后过滤灭菌)共 16 周, 生成脂肪肝模型。从该模型鼠肝脏器官分离并制备肝脏类器官进行体外培养。同时对类器官进行体外给药处理, 奥贝胆酸 (Obeticholic acid, OCA) 是 farnesoid X receptor (FXR) 的激动剂, 该药物在临床三期试验中表现了良好的抗脂肪肝的效果, 本实施例采用此药物作为对照药物。类器官分组并给予相同浓度梯度的奥贝胆酸和 25-羟羊毛甾醇处理 3 天, 收集类器官 RNA 并采用荧光实时定量 PCR 分析脂质合成相关基因 (*Hmgcs*, *Hmgcr*, *SCD1*, *FASN*) 以及纤维化标志分子 (*α SMA*, *Colla1*) 的表达差异。

结果如图 35-53 所示, 其中, 图 35 为 25-羟羊毛甾醇降低肝脏类器官中脂质生成相关基因(*Hmgcs*, *Hmgcr* 和 *SCD1*, *FASN*) 的表达, 且效果优于相同浓度的对照药物奥贝胆酸; 图 36 为 25-羟羊毛甾醇降

低肝脏类器官中和纤维化相关基因(*Colla1*, *αSMA*)的表达, 且效果优于相同浓度的对照药物奥贝胆酸; 图 37-53 为肝脏类器官的明场成像结果, 尼罗红染色和定量结果和纤维化标志蛋白 α SMA 免疫荧光染色和定量结果: 25-羟羊毛甾醇降低肝脏类器官中脂质蓄积同时降低肝脏类器官中纤维化标志蛋白 α SMA 表达。

图 35, 图 36 数据以平均值±标准偏差表示。P 值采用单因素 one-way ANOVA 方差分析 ns 表示无统计学差异, *表示 $P<0.05$, **表示 $P<0.01$, ***表示 $P<0.001$ 。图 47 和图 53 的定量分析采用 Image J 软件进行。数据以平均值±标准偏差表示。P 值采用单因素 one-way ANOVA 方差分析 *表示 $P<0.05$, **表示 $P<0.01$, ***表示 $P<0.001$ 。

结果显示, 相较于奥贝胆酸未能抑制脂质合成基因表达, 25-羟羊毛甾醇能显著抑制脂质合成相关基因 (图 35) 和纤维化相关基因 (图 36) 的表达水平。同时, 尼罗红染色实验检测类器官中性脂质的蓄积情况, 如图 37-53 结果显示 25-羟羊毛甾醇和 OCA 使类器官的脂质积累减少, 纤维化标志蛋白 α SMA 的染色数据显示纤维化蛋白 α SMA 表达显著减少。图 35-53 结果说明 25-羟羊毛甾醇通过抑制脂肪生成和纤维化基因的表达, 直接减少肝脏脂质积累和纤维化, 而 OCA 可能通过促进脂质氧化, 间接抑制肝脏脂质积累。这些数据证明了 25-羟羊毛甾醇直接靶向对肝脏脂质合成途径和纤维化基因的调控。

效果实施例 13：肝微粒体代谢稳定性实验

分别配置 PBS 溶液 (100 mM), $MgCl_2$ 溶液 (100 mM) 和 NADPH 溶液 (20 mM), 然后分别用二甲基亚砜 (DMSO) 配置化合物和睾酮 (阳性对照) 储备液, 用甲醇稀释至 100 μ M 用于样品孵育, -10~ -30℃ 保存。分别取 12.5 μ L 大鼠肝微粒体 (购自 XenoTech, 货号: R1000, 批号: 1310030, 规格: 20 mg/ml)、432.5 μ L PBS 溶液 (100 mM)、25 μ L NADPH 溶液 (20 mM) 及 25 μ L $MgCl_2$ 溶液 (100 mM) 加入 96 孔板中混匀后于 37℃ 预孵育 5 分钟; 加入 5 μ L 底物(待测化合物)溶液启动反应; 分别于各设定时间点 0、5、15、30、45、60 分钟 (阴性组为 0、60 分钟), 取 50 μ L 孵育样品置于加好 100 μ L 冰终止液的终止板中, 涡旋 1 分钟灭活, -60~ -90 °C 保存, 待后续分析。待测化合物和对照化合物睾酮的样品分析采用 LC-MS/MS 方法进行。使用 Analyst 软件对色谱峰进行积分、计算和处理。待测化合物和对照化合物睾酮均采用半定量分析法, 以峰面积比进行计算。结果如下表 2 所示:

表 2：部分实施例的化合物的大鼠肝脏微粒体稳定性结果

实施例 ID	大鼠微粒体代谢半衰期 ($t_{1/2}$) (分钟)
68	8.36
216	23.1
239	>120
302	58.72

274	>186
300	24.15
279	55.3
281	70.1
287	76.28
275	91.15
185	190
204	238
198	71.94
238	75.75
298	18.97
296	30.81
284	>120
306	104.33
317	136.63

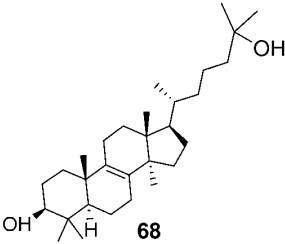
与对照化合物 68 相比，本发明化合物在大鼠肝脏微粒体代谢稳定性明显提高，显著优于 68 化合物。

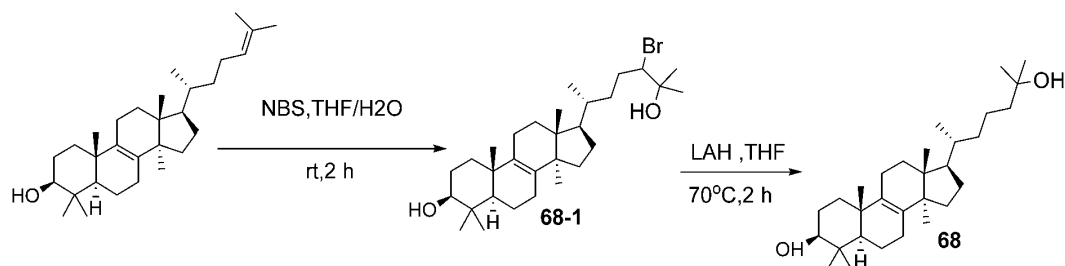
关键中间体的制备

制备实施例

实施例 68

化合物 68 (1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 的制备



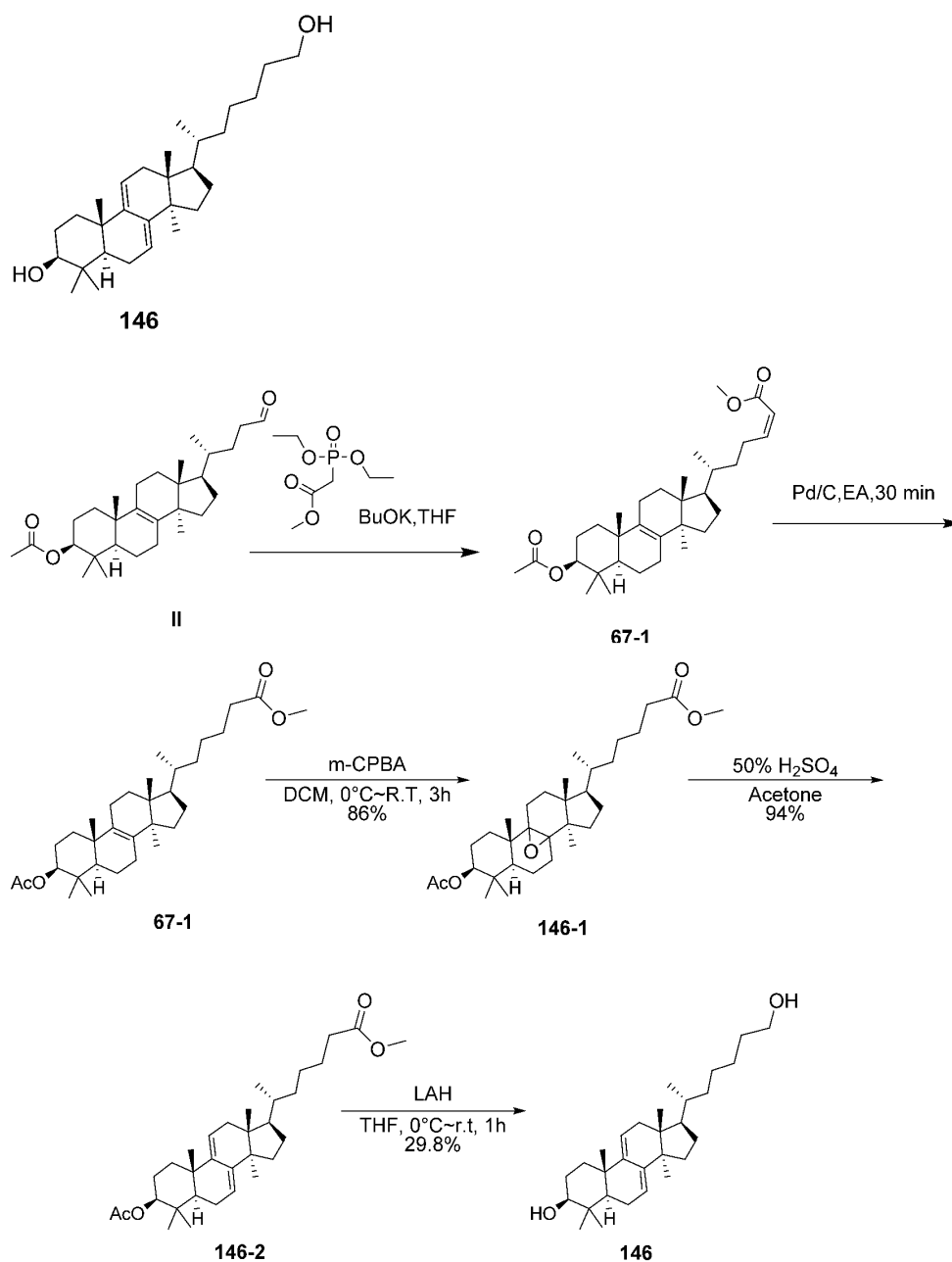


第一步 将原料羊毛甾醇 (3.00 g, 7.03 mmol, 1.0 eq) 溶于 THF (四氢呋喃) (273 mL), 加入水(68mL), 在室温加入 NBS(0.73 g, 4.08 mmol, 0.58 eq), 25 °C 搅拌 2 hrs. TLC(n-hexane : EtOAc = 5 : 1, 磷钼酸) 显示反应已经完成。加入二氯甲烷萃取三次, 硫酸钠干燥, 旋干, 后经柱层析(PE : EtOAc = 50 : 1 to 5 : 1), 浓缩得到(1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-1-[(2R)-5-溴-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 (**68-1**) (1.3 g, 纯度 90%, 收率 35.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (dd, J = 21.0, 12.3 Hz, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 2.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 11.7 Hz, 5H), 1.84 – 1.61 (m, 6H), 1.58 (s, 9H), 1.33 (t, J = 10.8 Hz, 9H), 1.27 – 1.12 (m, 3H), 1.04 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 7.9 Hz, 7H), 0.94 – 0.84 (m, 7H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (d, J = 2.2 Hz, 3H).

第二步 将(1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-1-[(2R)-5-溴-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇(**68-1**) (900 mg, 1.72 mmol, 1.0 eq), 溶于 THF (四氢呋喃) (90 mL), 加入 LAH (433 mg, 12.40 mmol, 7.2 eq)。加完完毕后升温至 70 °C 回流, 搅拌 2 hrs, TLC(n-hexane : EtOAc = 5 : 1, 磷钼酸) 检测反应完成后, 反应体系倒入冰水 (10 mL) 淬灭, 用 DCM(二氯甲烷) (30 mL x 3) 萃取, 用无水硫酸钠干燥, 旋干得到 (1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇(**68**) (0.4 g, 纯度 90%, 收率 48.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 4H), 1.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 24.3 Hz, 7H), 1.58 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.52 – 1.33 (m, 8H), 1.30 (s, 2H), 1.18 (d, J = 25.9 Hz, 8H), 1.01 (dd, J = 22.8, 9.8 Hz, 8H), 0.93 – 0.84 (m, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.68 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 134.38, 78.97, 77.33, 77.01, 76.69, 71.13, 50.49, 50.38, 49.79, 44.46, 44.39, 38.87, 37.00, 36.72, 36.45, 35.57, 30.97, 30.82, 29.31, 29.18, 28.23, 27.95, 27.82, 26.48, 24.26, 21.10, 20.99, 19.13, 18.67, 18.24, 15.74, 15.41

实施例 146

化合物 146 (1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-1-[(2R)-7-羟基庚-2-基]-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,11,11a-十二氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇的制备



第一步 将乙酸(1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-1-[(2R)-4-甲酰基丁-2-基]-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[2,1-i]菲-7-基酯(II)(500 mg, 1.1 mmol)溶解在四氢呋喃(30 mL)中, N₂换气三次, 降温至0°C, 加入叔丁醇钾(253 mg, 2.3 mmol)固体, 并在0°C搅拌30 min, 将化合物(2-甲氧基-2-氧亚基乙基)膦酸二乙酯(500 mg, 1.1 mmol)溶解在THF(5 ml)中, 滴加入上述反应体系中, 自然升至室温, 搅拌2 h。TLC(PE: EtOAc=10:1)无原料剩余, 降温至零度加入1 M/HCl(2 mL), 分液, 用乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱子, 得到, 白色固体(2E,6R)-6-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-7-乙酰基氧基-3a,6,6,9a,11a-五甲基-

2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]庚-2-烯酸甲基酯 (**67-1**) (430 mg, 0.86 mmol, 76.65%)。¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 7.03 – 6.85 (m, 1H), 5.80 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 3.77 – 3.62 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.12 – 1.92 (m, 8H), 1.89 (d, J = 21.3 Hz, 1H), 1.57 – 1.39 (m, 4H), 1.57 – 1.39 (m, 5H), 1.36 – 1.21 (m, 3H), 1.15 (dd, J = 19.7, 10.5 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (dd, J = 14.6, 4.9 Hz, 12H), 0.66 (s, 3H)

第二步 将 (2E,6R)-6-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-7-乙酰基氧基-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]庚-2-烯酸甲基酯 (**67-1**) (380 mg, 0.762 mmol) 溶解在乙酸乙酯 (380 mL) 中, 加入 Pd/C (钯碳) (38 mg, 0.762 mmol), 氢气换气三次, 室温搅拌 30 min. TLC (PE: EtOAc=10:1) 无原料剩余, 点板检测反应完全, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯漂洗, 旋干, 后经柱层析 (PE: EtOAc=100%-20%), 浓缩得到白色固体 (6R)-6-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-7-乙酰基氧基-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]庚酸甲基酯 (**67-2**) (350 mg, 0.629 mmol, 82.56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 7H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.46 (m, 8H), 1.46 – 1.09 (m, 8H), 0.99 (s, 3H), 0.87 (q, J = 2.7, 2.2 Hz, 12H), 0.67 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 134.42, 134.20, 51.46, 50.38, 49.77, 44.43, 37.78, 36.86, 36.25, 35.77, 35.24, 34.18, 30.92, 30.78, 28.18, 27.90, 26.35, 25.90, 25.39, 24.23, 24.15, 21.35, 20.97, 19.17, 18.62, 18.10, 16.52, 15.73, 1.02.

第三步 称取 (6R)-6-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-7-乙酰基氧基-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]庚酸甲酯 (**67-1**) (100 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.), 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 随后在冰浴下加入间氯过氧苯甲酸 (77.61 mg, 0.45 mmol, 2.3 eq.), 加完后恢复至室温继续搅拌, TLC 监测 (PE:EA=10:1, 磷钼酸显色, R_{f1}=0.5, R_{f2}=0.3), 反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5.0 mL), 以二氯甲烷 (5.0 mL*3) 萃取, 有机相干燥浓缩得甲基(6R)-6-((3S, 5S, 10S, 13R, 14R, 17R)-3-乙酰氧基-4, 4, 10, 13, 14-五甲基十四烷氢-11H-8, 9-环氧环戊[a]菲-17-基)庚酸酯(**146-1**)(89 mg, 0.17 mmol, 86%) 白色固体粗品, 未纯化继续投至下一步反应中。

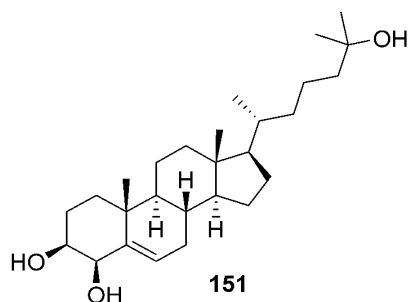
第四步 称取甲基(6R)-6-((3S, 5S, 10S, 13R, 14R, 17R)-3-乙酰氧基-4, 4, 10, 13, 14-五甲基十四烷氢-11H-8, 9-环氧环戊[a]菲-17-基)庚酸酯(**146-1**) (89 mg, 0.17 mmol) 溶于丙酮 (10 mL) 中, 室温下加入浓硫酸 (1 d), 随后在室温下搅拌 5 个小时, TLC 监测 (PE:EtOAc=10:1, 磷钼酸显色, R_{f1}=0.3, R_{f2}=0.6), 反应结束后, 浓缩除去丙酮, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10.0 mL), 再以乙酸乙酯 (8.0 mL*3) 萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩, 柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=30:1~10:1) 纯化得 (6R)-6-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-7-乙酰基氧基-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,11,11a-十二氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]庚酸甲酯(**146-2**) (81 mg, 0.16 mmol, 94%)。¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (s, 1H), 5.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 2.03 (s, 4H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 3H), 1.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 4H), 1.27 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H),

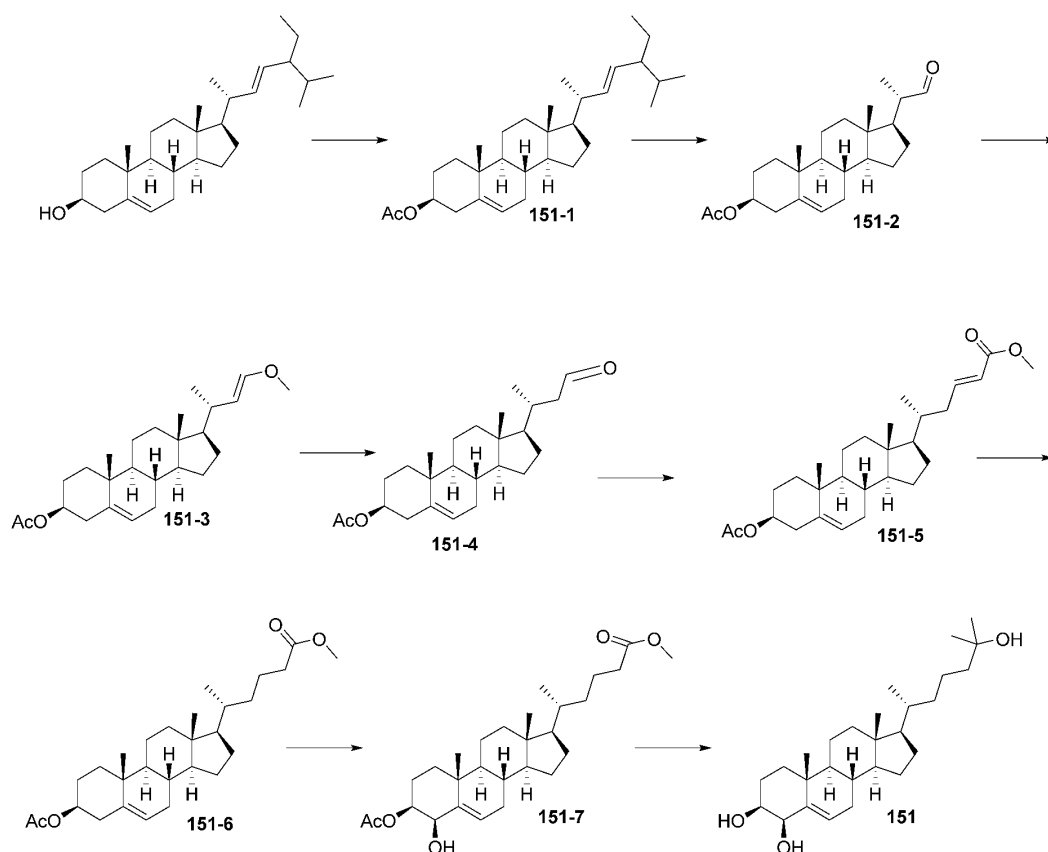
0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 9H), 0.53 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.36, 170.99, 145.53, 142.71, 119.83, 116.53, 80.81, 77.31, 76.99, 76.68, 51.46, 50.91, 50.28, 49.20, 43.68, 37.77, 37.57, 37.19, 36.03, 35.70, 35.35, 34.16, 31.44, 28.06, 27.85, 25.90, 25.50, 25.37, 24.22, 22.76, 21.33, 18.40, 16.91, 15.62, 1.00.

第五步 将 (6R)-6-[(1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-7-乙酰氧基-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,11,11a-十二氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]庚酸甲酯(**146-2**) (50 mg, 0.1 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5 mL) 中, N_2 换气, 降温至零度, 加入四氢铝锂 (41 mg, 1.0 mmol), 在零度反应 1H。TLC (PE: EA=10:1) 无原料剩余, 加入甲醇, 硅藻土过滤, 浓缩, 经制备 HPLC 纯化后得到白色固体 (1R,3aR,5aR,7S,9aS,11aR)-1-[(2R)-7-羟基庚-2-基]-3a,6,6,9a,11a-五甲基-2,3,3a,5,5a,6,7,8,9,9a,11,11a-十二氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇(**146**) (12.8 mg, 0.03 mmol, 29.8%)。 ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3) 5.45 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.23 (dd, $J = 11.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 1.97 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 1.34 (dd, $J = 20.2, 7.5$ Hz, 6H), 1.25 (d, $J = 11.6$ Hz, 3H), 1.06 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 120.13, 116.29, 78.95, 77.31, 77.20, 76.99, 76.67, 63.10, 50.95, 50.29, 49.08, 43.70, 38.68, 37.79, 37.34, 36.13, 36.09, 35.68, 32.86, 31.48, 28.12, 27.90, 27.78, 26.19, 26.14, 25.56, 22.98, 22.73, 18.48, 15.78, 15.62. LC-MS: $[\text{M}-17]^+ = 411$

实施例 151

化合物 **151** 胆甾-5(6)-烯-3 β ,4 β ,25-三醇的制备





第一步 称取(22E, 24S)-豆甾-6(5),22(23)-二烯-3 β -醇 (50.0 g, 0.12 mol, 1.0 eq.)和 4-二甲氨基吡啶(2.96 g, 24.23 mmol)溶于二氯甲烷(500 mL)中, 加入三乙胺(61.90 g, 605.77 mmol),接着在室温搅拌的条件下, 加入乙酸酐(37.11 g, 0.36 mol),随后继续室温搅拌 2 小时, TLC (PE:EtOAc=10: 1)监测, 反应结束后, 将反应液浓缩, 所得粗品再加入甲醇 300 mL 搅拌后, 过滤, 滤饼以 20 mL*2 甲醇洗涤后再干燥得乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,3E)-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-i]菲-7-基酯 (**151-1**) (53.8 g, 112.4 mmol, 92.77%)白色固体。¹HNMR(399MHz, Chloroform-d) δ 5.35 (d, J=4.9Hz, 1H), 5.14 (dd, J=15.1, 8.5Hz, 1H), 4.99 (dd, J=15.2, 8.5Hz, 1H), 4.67–4.48 (m, 1H), 2.30 (d, J=7.8Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.84 (d, J=11.3Hz, 2H), 1.68 (dd, J=9.4, 4.8Hz, 1H), 1.48 (dt, J=24.5, 9.2Hz, 7H), 1.28–1.07 (m, 6H), 1.00 (d, J=3.2Hz, 6H), 0.80 (dd, J=20.1, 6.4Hz, 9H), 0.68 (s, 3H).

第二步 称取 乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,3E)-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-i]菲-7-基酯(**151-1**) (5.0 g, 11 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL)和水(20.0 mL)中, 室温下加入吡啶(2.12 mL, 27.5 mmol), N-甲基吗啉氧化物(5.15 g, 43.98 mmol), 钨酸钾(7.3 mL, 1.1 mmol), 室温搅拌过夜, TLC (PE:EtOAc=3:1)检测, 磷钨酸显色, 有部分原料剩余, 有中间体(邻二醇生成), 随后在 0 $^{\circ}$ C 下向该反应液中加入高碘酸钠(9.41 g, 43.98 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC (PE:EtOAc=3:1)检测, 磷钨酸显色, 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(PE:EtOAc=60:1)纯化后得白色固体, 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(**151 -2**) (0.64 g, 1.6 mmol, 14.73%)白色固体。

¹HNMR(399MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.84 (d, J = 11.2Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.49 (d, J = 10.9Hz, 4H), 1.42 – 1.19 (m, 3H), 1.15 (s, 1H), 1.11 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06 (s, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (d, J = 5.8Hz, 1H), 0.71 (s, 3H).

第三步 称取(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(8.7 g, 25.0 mmol)溶于四氢呋喃(38 mL)中, 氮气置换三次, 降温至 0°C, 滴加双(三甲基硅基)氨基钠(12.8 mL, 25.0 mmol), 滴加完毕后, 继续在 0°C 下搅拌半小时, 然后加入乙酸-(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(**151 -2**) (1.9 g, 5.1 mmol)的四氢呋喃(18 mL)溶液, 接着升至室温搅拌 1 小时, TLC (PE:EtOAc=10:1)检测, 磷钼酸显色, 原料反应完全, 随后加入水 30 mL, 乙酸乙酯 15 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(PE:EtOAc=100:1~30: 1)纯化后得乙酸-(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, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯(**151 -3**) (0.75 g, 1.8 mmol, 34.87%)白色固体。¹HNMR(399MHz, CDCl₃) δ 6.22 (d, J = 12.6Hz, 1H), 5.71 (d, J = 6.4Hz, 0H), 5.35 (d, J = 4.1Hz, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.15 (m, 0H), 3.52 (d, J = 10.6Hz, 1H), 3.46 (d, J = 8.7Hz, 3H), 2.59 (d, J = 6.6Hz, 0H), 2.30 (d, J = 7.6Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (d, J = 5.8Hz, 3H), 1.84 (d, J = 10.9Hz, 3H), 1.69 (d, J = 4.6Hz, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.14 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

第四步 称取乙酸-(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, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯(**151 -3**) (0.75 g, 1.87 mmol)溶于四氢呋喃(7.5 mL)中, 加入 5N 盐酸(2.25 mL, 11.2 mmol), 随后升温至 50°C, 搅拌 1 小时, TLC (PE:EtOAc=10:1)检测, 磷钼酸显色, 原料反应完全, 随后加入水 15 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(PE:EtOAc=50:1~20: 1)纯化后得乙酸-(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(**151 -4**) (0.52 g, 1.3 mmol, 68.26%)白色固体。¹HNMR(399MHz, CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H), 5.36 (d, J = 4.4Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.44 (d, J = 16.5Hz, 1H), 2.30 (d, J = 6.7Hz, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (d, J = 14.4Hz, 2H), 1.84 (d, J = 11.5Hz, 3H), 1.57 (dd, J = 19.7, 8.6Hz, 4H), 1.46 (dd, J = 14.2, 10.3Hz, 3H), 1.29 – 1.16 (m, 3H), 1.15 – 1.03 (m, 3H), 1.01 (d, J = 4.5Hz, 6H), 0.96 – 0.89 (m, 1H), 0.70 (d, J = 12.6Hz, 3H).

第五步 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(**151 -4**) (0.52 g, 1.34 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入(三苯基-λ⁵-甲磷亚基)乙酸甲酯(2.25 g, 6.73 mmol), 将反应体系升温至 90°C 搅拌 3 小时, HPLC 检测, 无原料剩余, 随后冷却至室温, 加入水 15 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(PE:EtOAc=50:1~20: 1)纯化后得(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 (**151-5**) (0.44 g, 0.94 mmol, 70.20%)白色固体。¹HNMR(399MHz, CDCl₃) δ 6.99 – 6.86 (m, 1H), 5.80 (d, J = 15.6Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.30 (d, J = 6.7Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 3H), 1.84 (d, J = 10.9Hz, 3H), 1.54 (d, J = 16.6Hz, 5H), 1.50 – 1.37 (m, 3H), 1.33 – 1.17 (m, 2H), 1.16 – 1.02 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.67 (s, 3H).

第六步 称取 (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 (**151-5**) (0.44 g, 1.0 mmol)溶于四氢呋喃(9.0 mL)和甲醇(4.5 mL)混合溶剂中, 加入氯化镍(130 mg, 1.0 mmol),接着在室温搅拌条件下, 加入硼氢化钠(56.92 mg, 1.5 mmol),反应液有大量气泡生成, 室温搅拌 1 小时后, 取样, 浓缩后经核磁监测, 原料反应完全, 加入水 15 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(PE:EtOAc=60:1~20:1)纯化后得(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 (**151-6**) (0.36 g, 0.78 mmol, 77.74%)白色固体。¹HNMR(399MHz, CDCl₃) δ 5.36 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.35 – 2.18 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (d, J = 15.3Hz, 2H), 1.84 (d, J = 10.9Hz, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 4H), 1.39 (d, J = 10.2Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 22.8, 12.0Hz, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 1.08 – 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 1H), 0.91 (d, J = 6.3Hz, 3H), 0.89 – 0.79 (m, 1H), 0.64 (d, J = 12.6Hz, 3H).

第七步 称取 (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 (**151-6**) (0.15 g, 0.34 mmol)溶于氯仿(6.0 mL)混合溶剂中, 加入二氧化硒(52.4 mg, 0.47 mmol),接着搅拌下加入 N-甲基吗啉(102.36 mg, 1.01 mmol),反应体系升温至 70°C 并在该温度下回流搅拌 64 小时, 经 TLC(PE:EtOAc=3:1)监测, 有大极性物质生成, 原料剩余,随后加入水 10 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(PE:EtOAc=100:1~20:1)纯化后得原料: 乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚己基-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(20 mg)和产物: (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(**151-7**) (66 mg, 0.14 mmol, 40.35%)白色固体, 手性构型通过二维谱来确认, 结果如图 54-55 所示。¹HNMR(399MHz, CDCl₃) δ 5.69 (s, 1H), 4.70 (d, J = 11.7Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.25 (dd, J = 16.6, 8.5Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.17 – 1.08 (m, 3H), 0.99 (d, J = 9.5Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.4Hz, 3H), 0.65 (s, 3H).

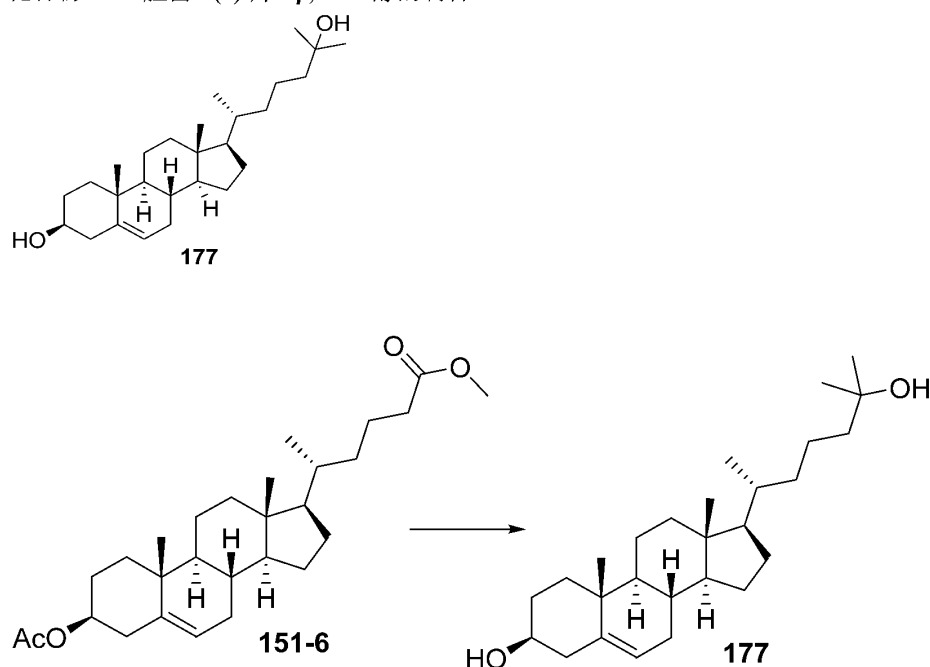
第八步 称取 (5R)-5-[(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-6-羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**151-7**) (30 mg, 0.06 mmol)溶于四氢呋喃(2.0 mL)混合溶剂中, 氮气置换后, 降温至-78°C, 滴加甲基锂(0.2 mL, 0.33 mmol), 随后升至室温, 搅拌 3 小时, 经 TLC(DCM:MeOH=20:1)监测, 原料反应完全,随后加入水 5 mL 淬灭反应, 乙酸乙酯 3 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(DCM:MeOH=500:1~100:1)纯化后得胆甾

-5(6)-烯-3 β ,4 β ,25-三醇(**151**) (13 mg, 0.03 mmol, 45.3%)白色固体。¹H NMR(399MHz, Chloroform-d) δ 5.71 – 5.61 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.16–1.96 (m, 4H), 1.85 (dd, J = 28.6, 13.7Hz, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.55 (d, J = 20.5Hz, 3H), 1.42 (s, 4H), 1.36 (d, J = 11.0Hz, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (d, J = 10.0Hz, 2H), 1.05 (d, J = 10.5Hz, 2H), 0.99 (d, J = 13.0Hz, 2H), 0.91 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 142.69, 134.69, 128.79, 77.31, 77.24, 77.00, 76.68, 72.46, 71.11, 56.86, 55.96, 50.12, 44.38, 42.29, 39.64, 36.86, 36.40, 35.96, 35.71, 32.05, 31.78, 29.35, 29.18, 28.22, 25.38, 24.22, 21.03, 20.72, 20.50, 18.65, 11.85.

化合物 **151** 的二维谱如图 56-57 所示。

实施例 177

化合物 **177** 胆甾-5(6)-烯-3 β ,25-二醇的制备

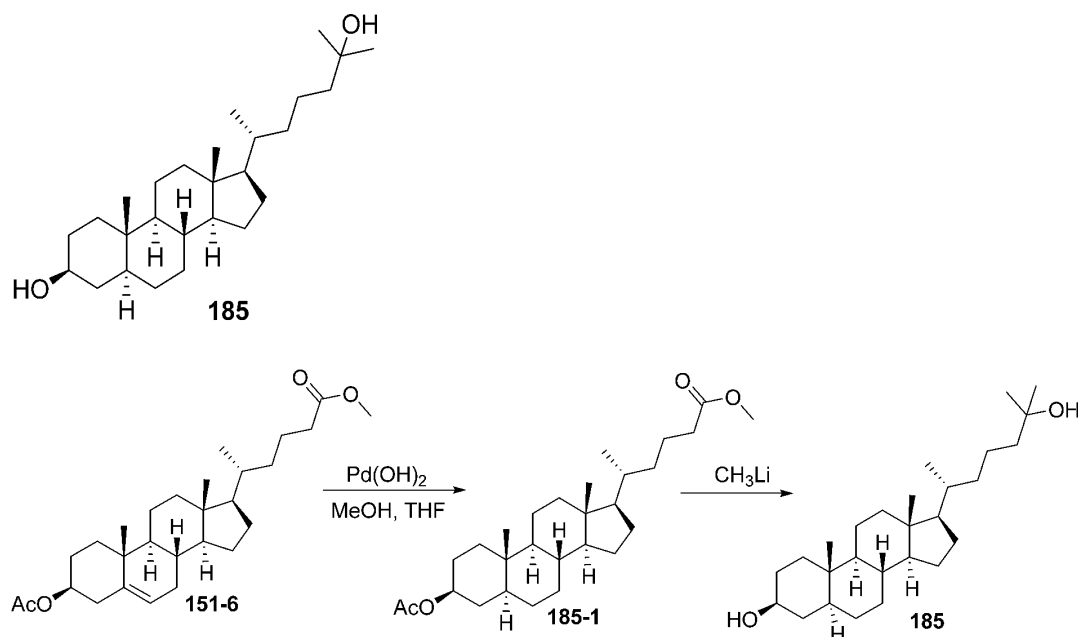


称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯(**151-6**) (77 mg, 0.17 mol, 1.0 eq.)溶于四氢呋喃(2 mL)中, 氮气置换后, 干冰-丙酮降温至-78°C, 加入甲基锂(0.54 mL, 0.87 mmol), 随后升至室温搅拌, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)监测, 反应结束后, 加入 6 mL 水淬灭反应, 乙酸乙酯 5 mL*3 萃取, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经柱层析(DCM:MeOH=300: 1~100: 1)得胆甾-5(6)-烯-3 β ,25-二醇 (**177**) (35 mg, 0.083 mmol, 47.66%)白色固体。¹H NMR(399MHz, CDCl₃) δ 5.32 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 18.6, 10.9Hz, 2H), 1.82 (d, J = 10.3Hz, 3H), 1.53 (d, J = 10.0Hz, 3H), 1.46 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.42 (d, J = 10.1Hz, 3H), 1.36 (d, J = 12.5Hz, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.12 (dd, J = 14.4,

7.2Hz, 2H), 1.03 (m, 4H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 140.72, 121.68, 77.31, 77.00, 76.68, 71.76, 71.11, 56.70, 56.00, 50.05, 44.38, 42.57, 42.29, 42.25, 39.72, 37.20, 36.46, 36.39, 35.72, 31.87, 31.85, 31.61, 29.34, 29.17, 28.70, 28.23, 24.26, 21.04, 20.72, 19.38, 18.66, 11.84. LC-MS: $[\text{M}-\text{OH}]^+ = 385.30$

实施例 185

化合物 185 胆甾-3 β ,25-二醇的制备



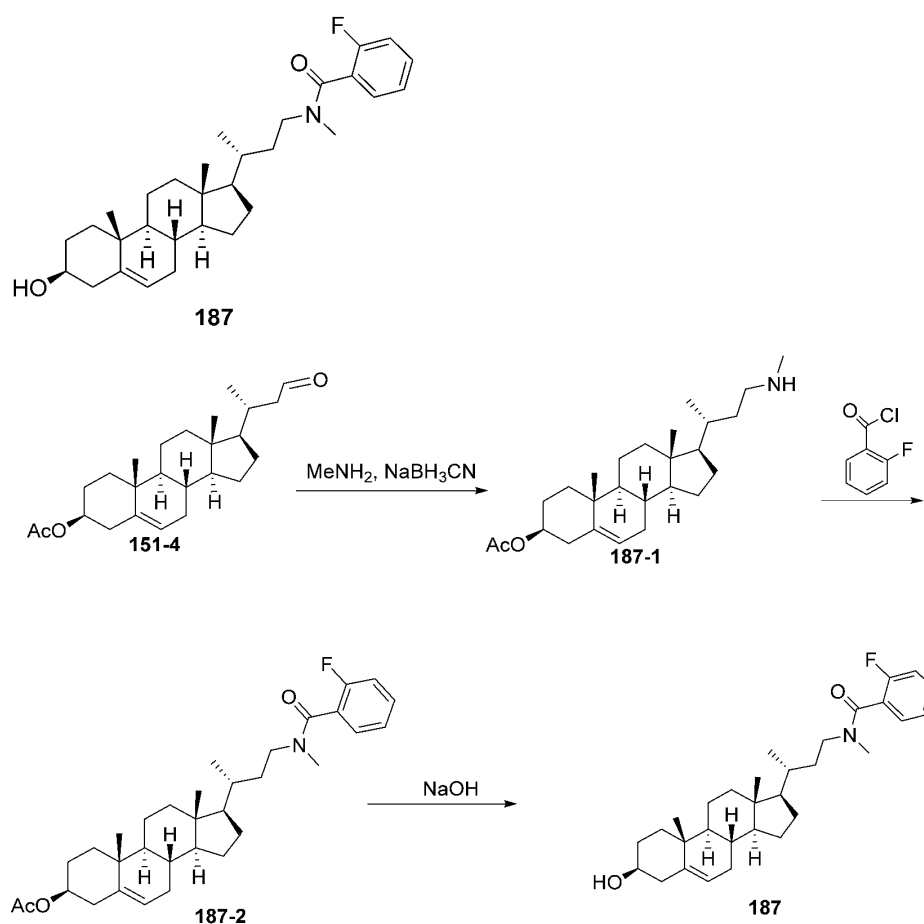
第一步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**151-6**) (80 mg, 0.180 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和甲醇 (1 mL) 中, 加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 mg, 0.142 mmol), 氢气置换三次, 40°C 搅拌 48 小时, HNMR 监测。反应液过滤, 滤液浓缩得乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-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 (**185-1**) (80 mg, 0.170 mmol, 94.57%) 类白色固体。 ^1H NMR (399MHz, CDCl_3) δ 4.74 – 4.58 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 12.7\text{Hz}$, 1H), 1.78 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 3H), 1.53 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 3H), 1.48 – 1.40 (m, 3H), 1.33 (dd, $J = 23.5, 11.4\text{Hz}$, 4H), 1.24 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 4H), 1.20 – 1.12 (m, 3H), 1.10 – 1.02 (m, 3H), 0.96 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 2H), 0.89 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

第二步 将甲基乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-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 (**185-1**) (80 mg, 0.179 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 氮气置换三

次, 降温至-78 °C, 加入甲基锂 (0.560 mL, 0.896 mmol)后, 升至室温搅拌 3 小时。TLC(石油醚 : 乙酸乙酯=10:1)监测。反应液加水(15 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(10 mL *3)萃取, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 80 mg 粗品。柱层析纯化 (DCM: MeOH=300: 1-100: 1) 得到胆甾-3 β ,25-二醇(**185**) (20 mg, 0.040 mmol, 22.08%)。¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (s, 0H), 3.56 (s, 1H), 1.93 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.11 – 1.01 (m, 4H), 0.95 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 77.31, 77.20, 77.00, 76.68, 71.35, 71.10, 56.45, 56.16, 54.30, 44.81, 44.39, 42.58, 40.00, 38.19, 36.97, 36.39, 35.73, 35.47, 35.43, 32.06, 31.50, 30.95, 29.33, 29.18, 28.71, 28.25, 27.19, 24.19, 21.23, 20.74, 18.61, 12.31, 12.06。LC-MS: [M+Na]⁺=427.15

实施例 187

化合物 **187** 2-氟-N-[(3R)-3-[(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]丁基]-N-甲基苯甲酰胺的制备



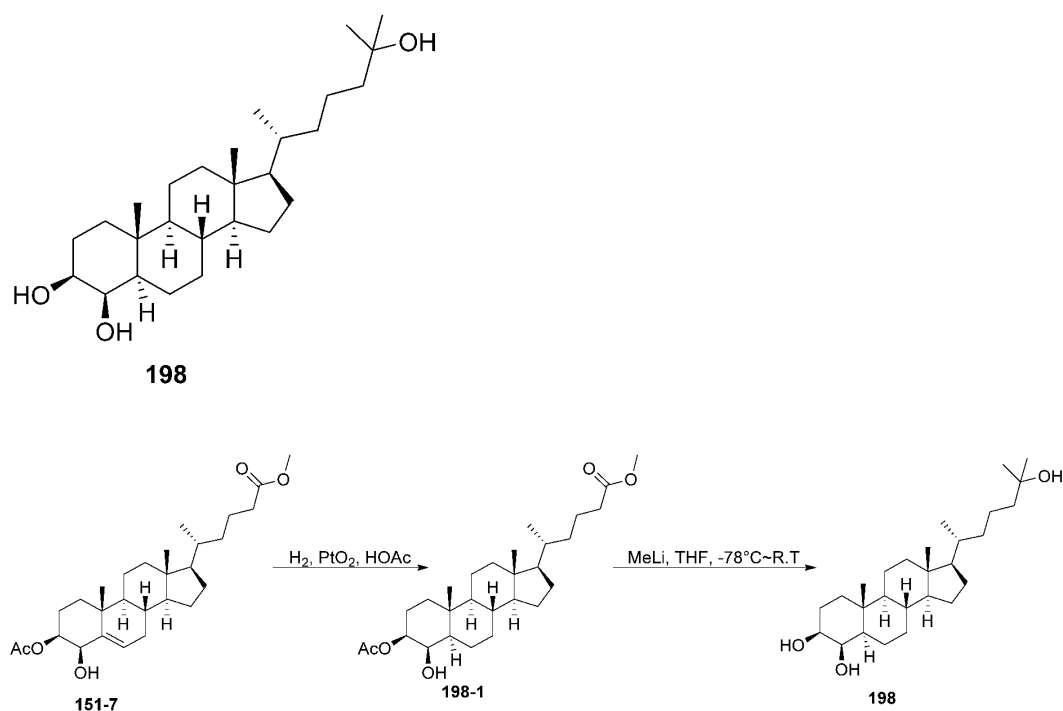
第一步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-1-甲酰基丙-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯(**151-4**) (100 mg, 0.259 mmol)溶于 THF 中, 加入甲胺 (32.18 mg, 1.036 mmol), 氯化锌 (17.65 mg, 0.130 mmol)。搅拌 1 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (81.38 mg, 1.295 mmol), 反应体系室温搅拌过夜。TLC 监测 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1), 无原料剩余。向反应液中加入水(10 mL)和乙酸乙酯 (8 mL*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到乙酸-(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(**187-1**)(120 mg, 0.209 mmol, 80.85%), 不经纯化直接进行下一步。

第二步 将乙酸-(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(**187-1**) (120 mg, 0.209 mmol), 三乙胺 (0.087 mL, 0.627 mmol)溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入邻氟苯甲酰氯 (66.32 mg, 0.418 mmol), 室温搅拌 2 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 和 LC-MS 监测。向反应液中加入水(15 mL)和乙酸乙酯 (10 mL*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 60mg 粗品(**187-2**), 直接进行下一步。

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(**187-2**) (60 mg, 0.115 mmol)溶于四氢呋喃 (2 mL)和甲醇 (1 mL)中, 加入氢氧化钠水溶液 (1 mL, 1.000 mmol), 室温搅拌 8 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测。向反应液中加入水(10 mL)和乙酸乙酯(8 mL*3)萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 60mg 粗品, 制备液相纯化得到 2-氟-N-[(3R)-3-[(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]丁基]-N-甲基苯甲酰胺(**187**) (30 mg, 0.059 mmol, 51.64%), 白色固体。¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.68 (s, 0.5H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 0.5H), 3.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.07 (s, 1.5H), 2.86 (s, 1.5H), 2.23 (d, J = 20.6 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 40.2 Hz, 3H), 1.82 (t, J = 9.7 Hz, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.53 – 1.45 (m, 4H), 1.40 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.32 (s, 2H), 1.15 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H), 0.99 (s, 1.5H), 0.97 (s, 1.5H), 0.91 (dd, J = 17.3, 7.5 Hz, 2H), 0.69 (s, 1.5H), 0.63 (d, J = 5.8 Hz, 1.5H), 0.59 (s, 1.5H). ¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ 140.71, 121.66, 121.57, 77.32, 77.20, 77.00, 76.68, 71.75, 56.72, 56.61, 55.88, 55.52, 50.04, 49.97, 44.89, 42.23, 39.72, 39.58, 37.19, 36.44, 33.77, 33.42, 32.74, 31.87, 31.80, 31.63, 30.95, 28.29, 28.06, 24.26, 24.16, 21.05, 20.97, 19.39, 18.79, 18.49, 11.78, 11.70. ¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ -115.21, -115.37. LC-MS: [M+H]⁺=482.50

实施例 198

化合物 **198 5α-胆甾-3β,4β,25-三醇**的制备



第一步 称取 (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 (**151-7**) (200 mg, 0.43 mol, 1.0 eq.)溶于醋酸(10 mL)中, 加入二氧化铂(40 mg, 0.18 mmol),接着升至 40℃搅拌 16 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)监测。反应结束后, 将反应液过滤后浓缩, 所得粗品 250 mg, 随后经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=20: 1~15: 1)纯化得 (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 (**198-1**) (130 mg, 0.28 mmol, 65.12%)白色固体。

^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 4.70 (ddd, $J = 12.2, 4.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (dt, $J = 8.5, 4.6$ Hz, 2H), 1.74 (dp, $J = 13.0, 5.1, 4.6$ Hz, 5H), 1.54 – 1.48 (m, 3H), 1.38 – 1.33 (m, 6H), 1.09 (t, $J = 4.7$ Hz, 5H), 1.03 (s, 4H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 0.83 (d, $J = 3.5$ Hz, 5H), 0.62 (s, 3H).

第二步 称取 (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 (**198-1**) (100 mg, 0.22 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 石油醚-干冰降温, 随后在低温下滴加甲基锂的四氢呋喃溶液(C:1.6 M, 2.2 mmol, 10.0 eq.),接着升至室温, 搅拌 16 小时, TLC (DCM:MeOH=20:1)检测。反应结束后, 加入水 10 mL, 乙酸乙酯(10 mL*3)萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(DCM:MeOH=300:1~100:1)纯化后得 5 α -胆甾-3 β ,4 β ,25-三醇(**198**)(25 mg, 0.06 mmol, 27.47%)白色固体。

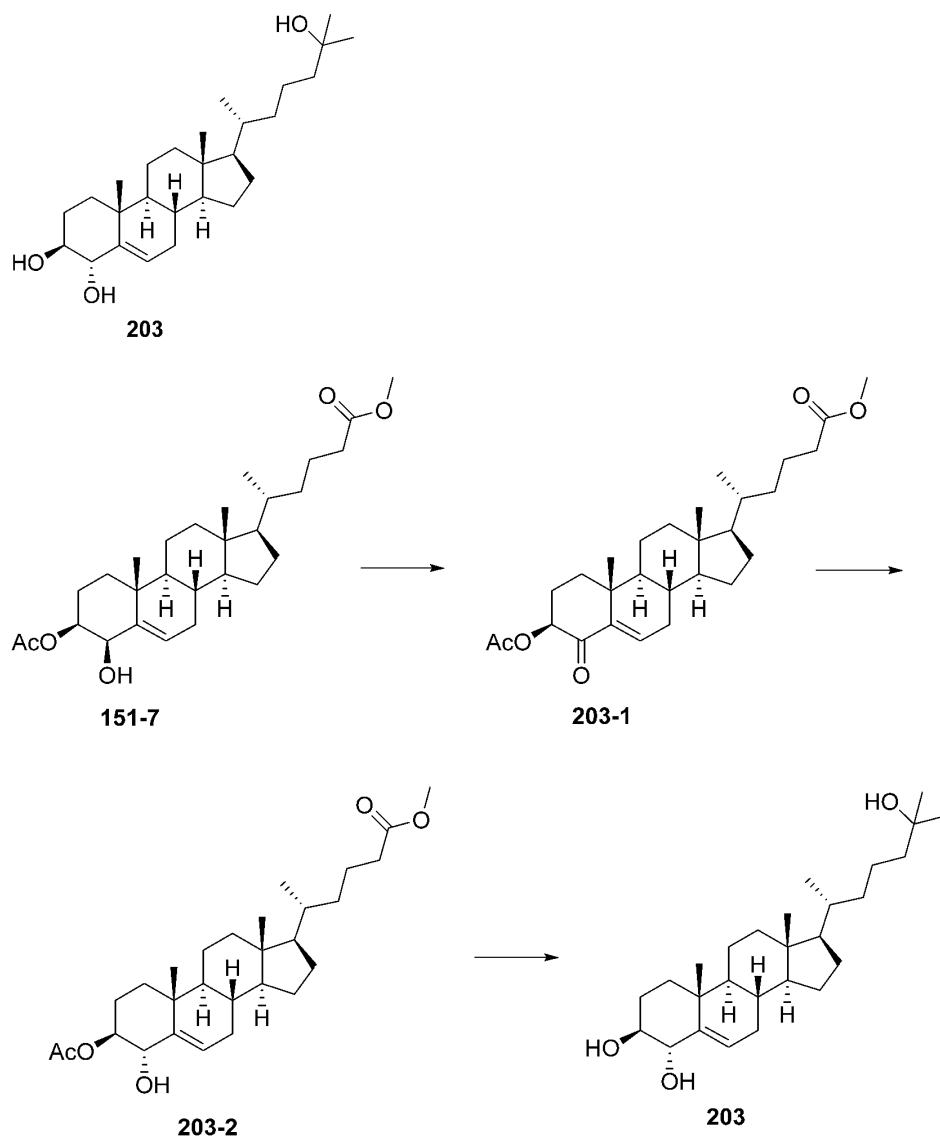
^1H NMR(399MHz, Chloroform- d) δ 3.72 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 1.94 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.73 (s, 4H), 1.68 (s,

3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (d, J = 11.3Hz, 3H), 1.33 (d, J = 11.6Hz, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.09 – 1.02 (m, 4H), 0.99 (s, 3H), 0.97 – 0.92 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.63 (s, 3H), 0.61 – 0.52 (m, 1H).

^{13}C NMR(101MHz, Chloroform-d) δ 77.31, 76.99, 76.68, 74.80, 72.26, 71.13, 56.53, 56.13, 55.21, 50.87, 48.79, 44.38, 42.58, 39.87, 36.84, 36.39, 35.72, 35.46, 35.36, 32.37, 29.32, 29.16, 28.23, 25.95, 25.83, 24.18, 20.74, 20.56, 18.61, 14.65, 12.05. LCMS: $[\text{M}-\text{OH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 385.3$.

实施例 203

化合物 203 胆甾-5(6)-烯-3 β ,4 α ,25-三醇的制备



第一步 称取 (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 (151-7) (780 mg, 1.69

mmol, 1.0 eq.)溶于二氯甲烷(24 mL)中, 加入四丙基高钨酸铵(30 mg, 0.09 mmol), N-甲基吗啉氧化物(290 mg, 2.46 mmol), 3A 分子筛(3.9 g), 室温搅拌。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5: 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=20: 1~10: 1)纯化得(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-6-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 (**203-1**) (540 mg, 1.12 mmol, 66.06%)白色固体。

¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 6.40 – 6.31 (m, 1H), 5.19 (dd, J = 12.6, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.33 – 2.18 (m, 3H), 2.15 (d, J = 0.7 Hz, 4H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.70 (dd, J = 19.2, 10.0 Hz, 2H), 1.53 – 1.29 (m, 5H), 1.27 – 1.18 (m, 2H), 1.17 – 1.00 (m, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H).

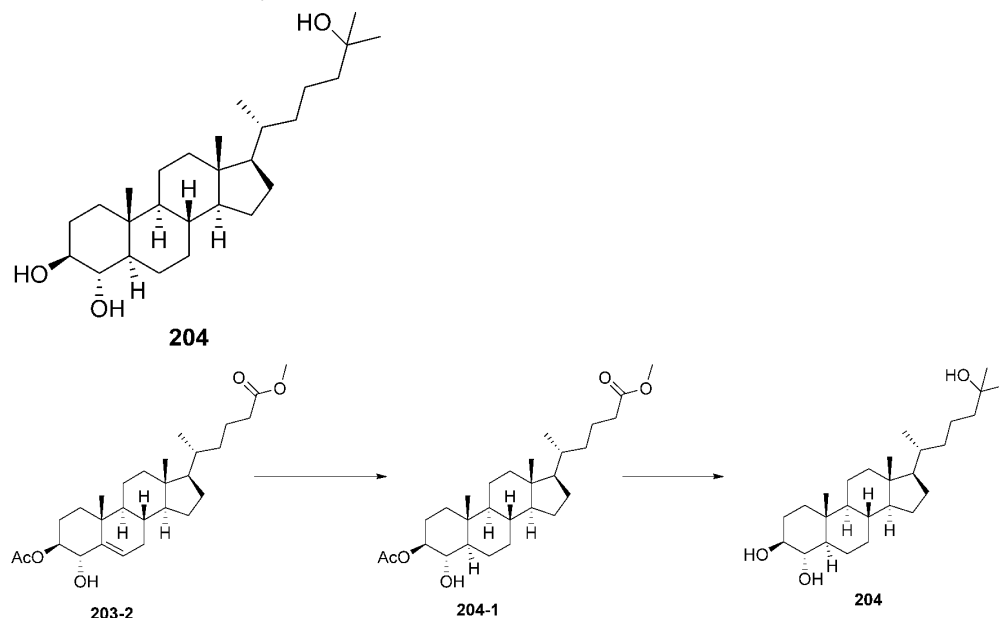
第二步 称取(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-6-氧亚基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯(**203-1**)(80 mg, 0.17 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 室温下加入硼氢化钠(13.2 mg, 0.35 mmol, 2.0 eq.),室温下搅拌 16 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1)检测反应。反应结束后, 加入水 10 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=20: 1~10: 1~5: 1)纯化后得(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,6S,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 (**203-2**) (41 mg, 0.085 mmol, 48.48%)白色固体。

¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 5.87 – 5.80 (m, 1H), 4.48 (dt, J = 10.7, 5.3 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 2.09 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 3H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.52 (s, 1H), 1.43 (dt, J = 20.6, 5.6 Hz, 6H), 1.25 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.17 – 1.02 (m, 5H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (s, 1H), 0.66 (s, 3H).

第三步 称取 (5R)-5-[(1R,3aS,3bS,6S,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 (**203-2**) (12 mg, 0.029 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 石油醚-干冰降温, 随后在低温下滴加甲基锂的四氢呋喃溶液(C:1.6 M, 0.29 mmol, 10.0 eq.),缓慢升至室温, 搅拌 16 小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=20:1)检测反应。反应结束后, 加入水 10 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(二氯甲烷:甲醇=300:1~100:1)纯化后得胆甾-5(6)-烯-3β,4α,25-三醇 (**203**) (5.3 mg, 0.011 mmol, 36.58%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 5.71 (dt, J = 5.0, 2.2 Hz, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.18 (td, J = 10.4, 9.6, 4.4 Hz, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.80 (ddd, J = 18.9, 11.0, 4.2 Hz, 3H), 1.62 – 1.46 (m, 3H), 1.45 – 1.25 (m, 9H), 1.22 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.09 – 0.99 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 141.91, 117.78, 71.04, 56.66, 56.01, 49.87, 49.66, 49.44, 49.23, 49.02, 48.81, 44.25, 42.20, 39.66, 37.89, 36.39, 35.70, 31.50, 31.35, 28.20, 27.89, 24.21, 20.84, 20.73. LC-MS: [M+Na]⁺=441.5.

化合物 **203** 的二维谱如图 58-59 所示。

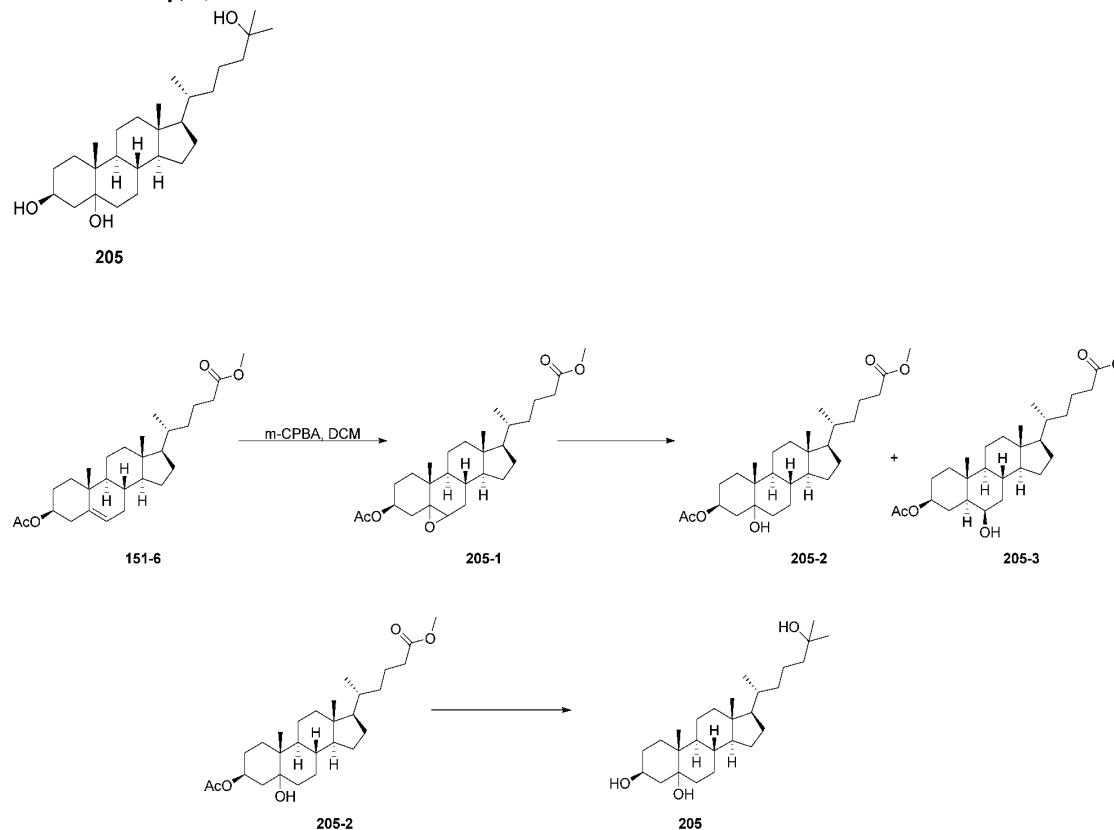
实施例 204

化合物 204 5 α -胆甾-3 β ,4 α ,25-三醇的制备

第一步 称取乙酸-(1R,3aS,3bS,6S,7S,9aR,9bS,11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基己-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 (**203-2**) (64 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) 溶于冰醋酸(10 mL)中, 加入二氧化铂(6.3 mg, 0.03 mmol), 氢气置换, 随后升至 40℃ 搅拌, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 监测反应。反应结束后, 将反应液过滤后浓缩, 得粗品 (5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6S,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 (**204-1**) (80 mg, 0.14 mmol, 99.56%) 白色固体粗品, 未纯化直接投至下一步反应中。

第二步 称取 (5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6S,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 (**204-1**) (60 mg, 0.14 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL)中, 石油醚-干冰降温, 随后在低温下滴加甲基锂的四氢呋喃溶液(C:1.6 M, 1.3 mmol, 10.0 eq.), 接着升至室温, 搅拌 16 小时, TLC (二氯甲烷:M 甲醇=20:1) 检测反应。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 10 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(二氯甲烷:甲醇=300:1~100:1)纯化后得 5 α -胆甾-3 β ,4 α ,25-三醇 (**204**) (12 mg, 0.026 mmol, 19.98%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 3.38 – 3.23 (m, 2H), 1.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.78 – 1.73 (m, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.49 – 1.39 (m, 5H), 1.36 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 1.30 – 1.25 (m, 3H), 1.24 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 1.07 – 1.03 (m, 3H), 0.98 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (s, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.69 – 0.64 (m, 1H), 0.63 (s, 3H) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃+10%CD₃OD) δ 76.05, 75.07, 70.93, 56.30, 56.12, 54.34, 50.60, 49.67, 49.46, 49.24, 49.03, 48.82, 48.60, 48.39, 44.16, 42.42, 39.85, 37.07, 36.12, 35.68, 34.92, 28.15, 28.03, 24.04, 22.54, 20.85, 18.46, 11.91. LCMS: [M+Na]⁺ = 443.55。

实施例 205

化合物 胆甾-3 β , 5, 25-三醇 的制备

第一步 称取乙酸-(6R, 7S, 9aR, 11aR)-6-羟基-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 (**151-6**) (800 mg, 1.8 mmol, 1.0 eq.)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 冰浴下加入间氯过氧苯甲酸(541.41 mg, 2.7 mmol, 1.5 eq.), 随后在室温搅拌 4 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1)监测, 反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL), 二氯甲烷(40 mL*3)萃取, 有机相干燥, 浓缩所得粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=100: 1~5: 1)纯化得(5R)-5-[(3S, 6aS, 6bS, 9aR, 9R, 11aS, 11bR)-3-乙酰氧基-9a, 11b-二甲基-1, 2, 3, 4, 5a, 6, 6a, 6b, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a, 11b-十六氢环戊并[1', 2': 1, 2]菲并[8a, 9-b]氧杂环丙烷-9-基]己酸甲酯 (**205-1**) (600 mg, 1.34 mmol, 74.54%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 4.97 – 4.87 (m, 1H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 2.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.77 (ddd, J = 14.8, 9.3, 5.6 Hz, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 3H), 1.33 (ddd, J = 12.8, 9.8, 6.1 Hz, 4H), 1.25 – 1.14 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 – 0.92 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 3H), 0.59 (d, J = 11.7 Hz, 3H).

第二步 称取(5R)-5-[(3S, 6aS, 6bS, 9aR, 9R, 11aS, 11bR)-3-乙酰氧基-9a, 11b-二甲基-1, 2, 3, 4, 5a, 6, 6a,

6b, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a, 11b-十六氢环戊并[1', 2': 1, 2]菲并[8a, 9-b]氧杂环丙烷-9-基]己酸甲酯(100 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 室温下加入溴甲酚绿(2.4 mg, 0.22 mmol), 氰基硼氢化钠(66 mg, 1.06 mmol, 5.0 eq.), 氮气保护的条件下, 升温至 50℃, 搅拌下加入三氟化硼乙醚(0.11 mmol), 溶液颜色由绿色变为黄色, 滴加保持氰基硼氢化钠慢慢消耗, 加热回流过夜, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测反应。反应结束后, 降至室温, 加入水 10 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=100: 1~30: 1~5: 1)纯化后得(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-乙酰氧基-5a-羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**205-2**, 第一组分) (30 mg, 0.058 mmol, 26.88%)白色固体和(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-乙酰氧基-5-羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯(**205-3**, 第二组分)(30 mg, 0.058 mmol, 26.88%)。

205-2 (第一组分): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.77 – 4.66 (m, 1H), 3.78 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.37 – 2.18 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 4H), 1.72 – 1.64 (m, 4H), 1.52 – 1.45 (m, 3H), 1.43 – 1.31 (m, 4H), 1.29 – 1.20 (m, 6H), 1.15 – 1.07 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)

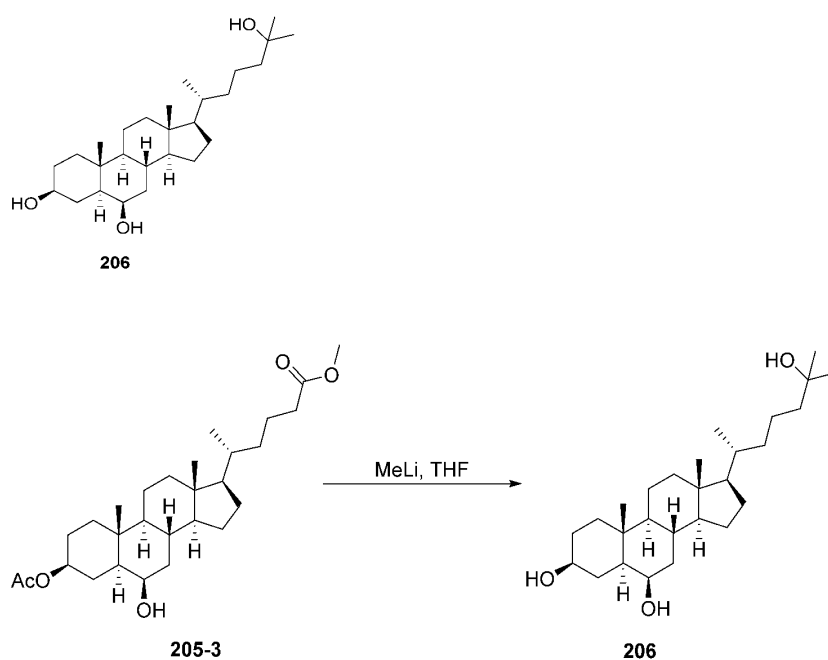
205-3 (第二组分): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.15 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.28 (ddt, J = 25.9, 16.3, 7.8 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.68 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 1.64 – 1.52 (m, 7H), 1.48–1.33 (m, 8H), 1.24 (s, 10H), 1.06 (q, J = 9.8 Hz, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 – 0.79 (m, 1H), 0.63 (s, 3H).

第三步 称取(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-乙酰氧基-5a-羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**205-2**) (30 mg, 0.06 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 石油醚-干冰降温, 随后在低温下滴加甲基锂的四氢呋喃溶液(C:1.6 M, 0.6 mmol, 10.0 eq.),接着升至室温, 搅拌 16 小时, TLC(D 二氯甲烷:甲醇=20:1)监测反应。反应结束, 加入水 10 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(二氯甲烷:甲醇=300:1~100:1)纯化后得胆甾-3β, 5, 25-三醇 (**205**) (6.7 mg, 0.015 mmol, 23.06%)白色固体。

¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (dd, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 5H), 1.42 (dd, J = 25.4, 14.2 Hz, 12H), 1.30 – 1.21 (m, 7H), 1.19 (s, 6H), 1.06 (d, J = 21.4 Hz, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 77.31, 76.99, 76.68, 75.32, 71.10, 67.34, 56.14, 56.13, 45.87, 44.38, 43.85, 42.70, 39.98, 38.76, 36.39, 35.74, 34.68, 34.36, 30.85, 30.77, 29.31, 29.19, 28.24, 25.91, 24.06, 21.32, 20.79, 18.59, 16.23, 12.11, 0.99. LCMS: [M-H₂O-OH]⁺=385.

实施例 206

化合物 胆甾-3β,6,25-三醇 的制备

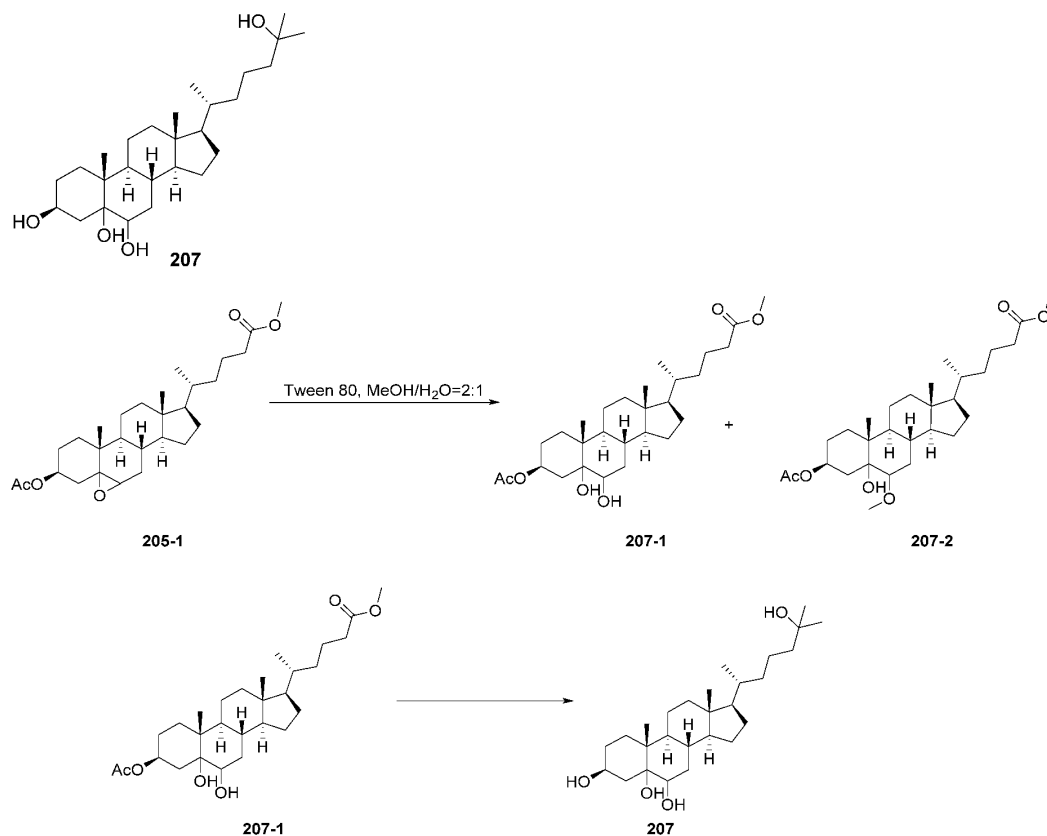


称取(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-乙酰氧基-5-羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**205-3**) (50 mg, 0.11 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 石油醚-干冰降温, 随后在低温下滴加甲基锂的四氢呋喃溶液(C:1.6 M, 1.1 mmol, 10.0 eq.),接着升至室温, 搅拌 16 小时, TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)监测反应。反应结束后, 加入水 10 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(二氯甲烷:甲醇=300:1~100:1)纯化后得胆甾-3 β ,6,25-三醇 (**206**) (8.2 mg, 0.019 mmol, 17.59%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 1.97 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 1.66 (dd, J = 23.5, 12.0 Hz, 5H), 1.50 (d, J = 28.4 Hz, 6H), 1.42 – 1.29 (m, 8H), 1.23 (s, 5H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 77.32, 77.00, 76.68, 72.07, 71.71, 71.12, 56.17, 56.15, 54.20, 47.33, 44.39, 42.67, 39.90, 39.59, 38.49, 36.40, 35.72, 35.36, 31.49, 30.35, 29.70, 29.36, 29.17, 28.21, 24.21, 21.04, 20.74, 18.64, 15.79, 12.10, 1.01. LCMS: [M-H₂O-OH]⁺=385.

化合物 **206** 的二维谱如图 60-61 所示。

实施例 207

化合物 胆甾-3 β ,5,6,25-四醇 的制备



第一步 称取(5R)-5-[(3S, 6aS, 6bS, 9aR, 9R, 11aS, 11bR)-3-乙酰氧基-9a, 11b-二甲基-1, 2, 3, 4, 5a, 6, 6a, 6b, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a, 11b-十六氢环戊并[1', 2':1, 2]菲并[8a, 9-b]氧杂环丙烷-9-基]己酸甲酯 (**205-1**) (100 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.)溶于甲醇(8 mL)和水(4.0 mL)的混合溶剂中, 加入吐温 80 (50 mg, 0.22 mmol),随后体系升温至 100℃搅拌过夜, TLC (二氯甲烷:甲醇=10: 1)监测, 反应结束后, 降至室温, 过滤后, 浓缩, 加入水 10 mL 稀释, 加入乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 有机相干燥, 浓缩所得粗品经柱层析(二氯甲烷:甲醇=100: 1~10: 1)纯化得 (5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-乙酰氧基-5, 5a-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 (**207-1**, 第二组分) (20 mg, 0.04 mmol, 17.33%)白色固体和(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-乙酰氧基-5a-羟基-5-甲氧基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**207-2**, 第一组分) (30 mg, 0.06 mmol, 25.25%)

207-1(第二组分): $^1\text{H NMR}$ (399 MHz, CDCl_3) δ 5.14 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.25 (ddd, $J = 9.9, 8.6, 6.7$ Hz, 2H), 2.15 (dd, $J = 12.9, 11.3$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.81 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 7H), 1.57 – 1.44 (m, 4H), 1.42 – 1.31 (m, 5H), 1.25 (dt, $J = 18.8, 4.2$ Hz, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (q, $J = 10.4, 10.0$ Hz, 4H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.86 – 0.77 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

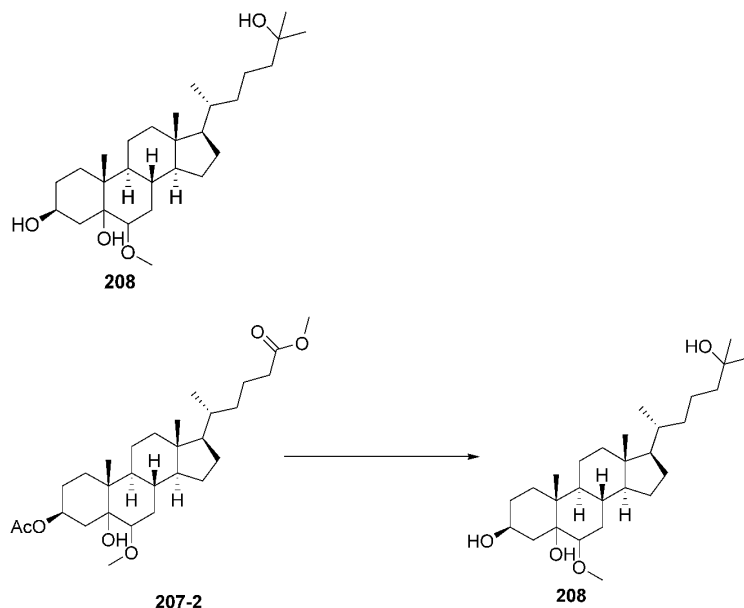
207-2(第一组分): $^1\text{H NMR}$ (399 MHz, CDCl_3) δ 5.10 (dt, $J = 11.0, 5.6$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.33 – 2.12 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 5H), 1.61

– 1.49 (m, 5H), 1.46 – 1.30 (m, 7H), 1.30 – 1.16 (m, 5H), 1.05 (d, J = 11.3 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 – 0.74 (m, 1H), 0.63 (s, 3H).

第二步 称取(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-乙酰氧基-5, 5a-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 (**207-1**) (50 mg, 0.11 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 石油醚-干冰降温, 随后在低温下滴加甲基锂的四氢呋喃溶液(C:1.6 M, 1.1 mmol, 10.0 eq.),升至室温,搅拌 16 小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)检测反应。反应结束后, 加入水 10 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(二氯甲烷:甲醇=300:1~100:1)纯化后得胆甾-3 β ,5,6,25-四醇 (**207**) (8.2 mg, 0.017 mmol, 16.05%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, CD₃OD) δ 3.98 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.71 (dd, J = 19.9, 11.4 Hz, 3H), 1.63 – 1.47 (m, 5H), 1.37 (dd, J = 22.6, 10.3 Hz, 9H), 1.27 (q, J = 9.5, 7.9 Hz, 5H), 1.14 (d, J = 3.7 Hz, 10H), 1.06 (d, J = 21.4 Hz, 4H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (s, 1H), 0.70 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 141.04, 75.38, 75.07, 70.05, 56.04, 48.20, 48.06, 47.99, 47.84, 47.78, 47.63, 47.56, 47.42, 47.35, 47.26, 47.13, 47.05, 46.92, 45.13, 43.87, 42.50, 40.07, 37.86, 35.72, 33.83, 30.18, 27.82, 27.67, 23.78, 20.86, 17.77, 15.89, 11.16. LC-MS: [M-OH-OH]⁺=402.

实施例 208

化合物 **6-甲氧基胆甾-3 β , 5, 25-三醇** 的制备



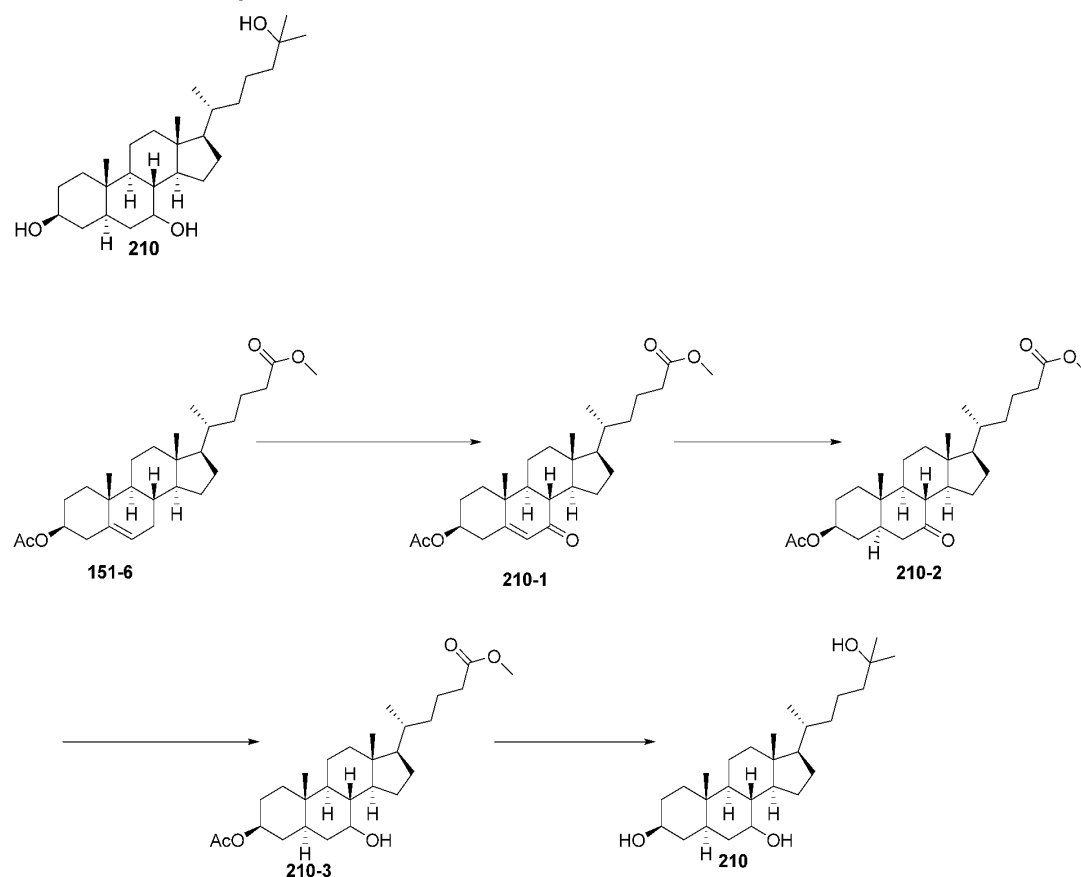
称取(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-7-乙酰氧基-5a-羟基-5-甲氧基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**207-2**) (50 mg, 0.06 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 石油醚-干冰降温, 随后在低温下滴加甲基锂的四氢呋喃溶液(C:1.6 M, 0.6 mmol, 10.0 eq.),升至室温, 搅拌 16 小时。TLC (DCM:MeOH=20:1)监测反应。反应结束后, 加入水 10 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩

后粗品经柱层析(二氯甲烷:甲醇=300:1~100:1)纯化后得 6-甲氧基胆甾-3 β , 5, 25-三醇 (**208**) (8.2 mg, 0.018 mmol, 16.36%)白色固体。

^1H NMR (399 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (dd, $J = 11.4, 5.9$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.93 (s, 1H), 2.10 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.82 – 1.64 (m, 4H), 1.62 – 1.45 (m, 8H), 1.41 – 1.30 (m, 7H), 1.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 85.56, 77.30, 77.16, 76.99, 76.86, 76.67, 76.30, 71.11, 70.67, 67.68, 57.98, 57.94, 56.13, 55.94, 45.94, 44.38, 42.72, 40.98, 39.92, 38.47, 36.39, 35.74, 32.08, 30.87, 30.50, 29.68, 29.30, 28.22, 27.48, 24.13, 21.10, 20.78, 18.60, 16.34, 12.14, 1.01. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{OH}]^+ = 415$.

实施例 210

化合物 **2105a**-胆甾-3 β ,7,25-三醇的制备



第一步 称取 (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 (**151-6**) (500 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq.)溶于丙酮(50 mL)中, 加入醋酸钴(9.95 mg, 0.056 mmol), N-羟基邻苯二甲酰亚胺(18.34 mg,

0.11 mmol), 叔丁基过氧化氢(405.34 mg, 4.5 mmol), 随后在室温搅拌, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5: 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=50: 1~30:1~10: 1) 纯化得 (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 (**210-1**) (240 mg, 0.47 mmol, 41.88%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.58 – 2.32 (m, 3H), 2.23 (dq, J = 18.1, 10.4, 9.2 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (d, J = 16.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 5H), 1.19 (s, 3H), 1.07 (q, J = 8.9 Hz, 4H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H).

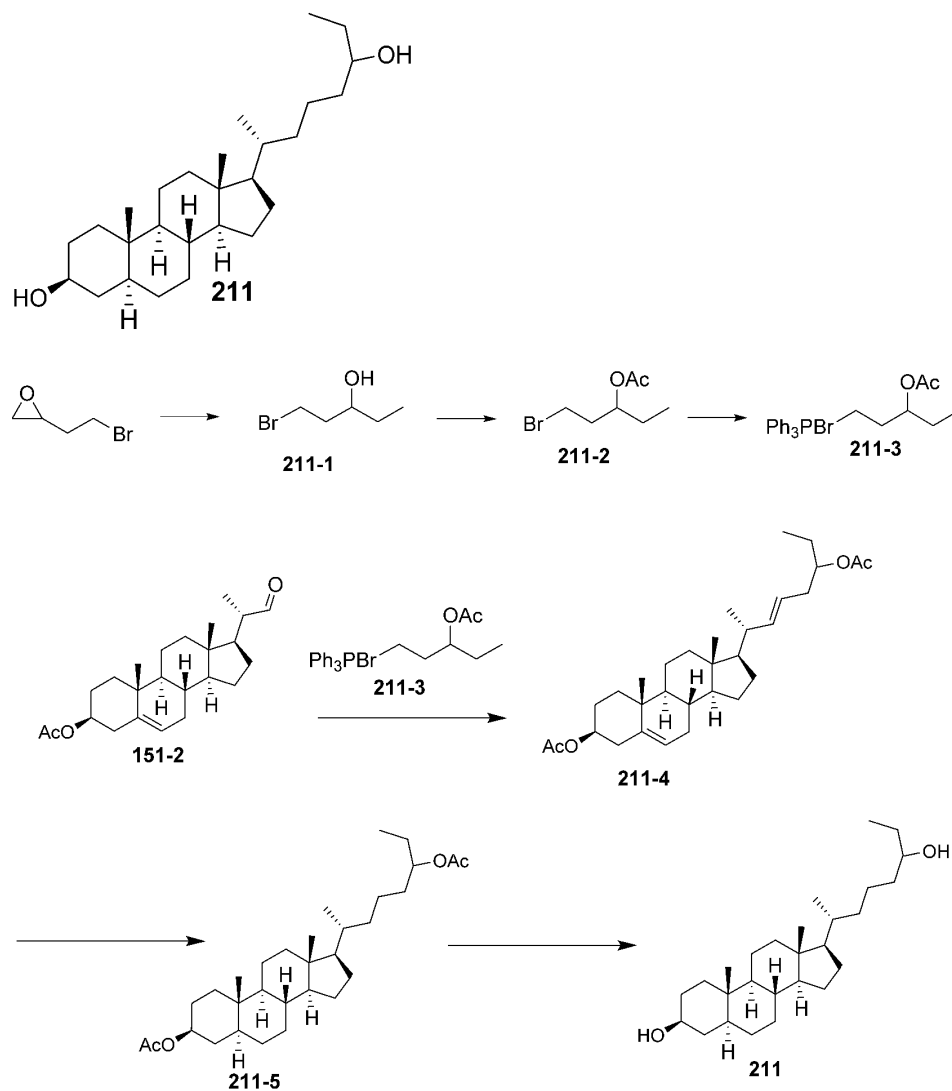
第二步 称取 (5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-4-氧亚基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**210-1**) (64 mg, 0.14 mmol) 溶于甲醇(15 mL)中, 室温下加入钯/碳(1.49 mg, 0.014 mmol, 0.1 eq.), 氢气置换, 接在室温下搅拌 18 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测反应。反应结束后, 过滤除去钯碳, 有机相干燥后, 经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=30: 1~20: 1~10: 1)纯化后得(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,5aR,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(**210-2**)(57 mg, 0.1 mmol, 70.94%)白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (dt, J = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.39 – 2.22 (m, 4H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.78 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.44 (m, 5H), 1.39 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.08 (s, 5H), 1.05 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H).

第三步 称取(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,5aR,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 (**210-2**) (50 mg, 0.11 mmol)溶于四氢呋喃(8 mL)和甲醇(8 mL)的混合溶剂中, 冰浴降温, 随后在 0°C 下加入硼氢化钠(8.21 mg, 0.22 mmol), 接着升至室温搅拌, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测反应。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩得(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6S,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 (**210-3**) (40 mg, 0.07 mmol, 63.72%)白色固体, 未纯化直接投至下一步反应中。

第四步 称取(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6S,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 (**210-3**) (40 mg, 0.09 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 干冰-丙酮降温, 在-78°C 下滴加甲基锂(1.6 M, 18.9 mg, 0.86 mmol), 滴加完后升至室温, TLC(二氯甲烷: 甲醇=20:1)监测, 反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩得粗品经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=100:1~30:1~10:1)纯化得 5 α -胆甾-3 β ,7,25-三醇(**210**)(10.54 mg, 0.023 mmol, 26.44%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 3.70 – 3.52 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.79 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 1.49 (s, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 7H), 1.33 – 1.22 (m, 9H), 1.19 (s, 6H), 1.16 – 0.98 (m, 5H), 0.95 – 0.87 (m, 3H), 0.80 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 8.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 71.10, 50.55, 43.60, 42.65, 39.54, 37.69, 35.53, 34.91, 31.38. LC-MS: [M-2H₂O-OH]⁺=367.5。

实施例 211

化合物 211 (1R,3aS,5aS,7S,9aS,11aR)-1-[(2R)-6-羟基辛-2-基]-3a,9a,11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇的制备



第一步 将碘化亚铜 (355 mg, 2.98 mmol, 1.0 eq)溶解于 THF (四氢呋喃) (7mL)中, 将反应体系冷却至-30 °C 左右, 缓慢加入甲基溴化镁 (355.35 mg, 2.980 mmol, 1.5 eq, 3M in ether) , 并保持温度搅拌 20 min。然后缓慢加入 2-(2-溴乙基)氧杂环丙烷(300 mg, 1.987 mmol, 0.2 eq), 将反应体系置于 0 °C 下搅拌 2 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应。反应完全后, 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, 粗产物用快速色谱法分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 92 : 8 to 90: 10) 得到黄色油状 1-溴戊-3-醇 (211-1) (200 mg, 纯度 90.0 %, 收率 54.23%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 2.08 – 1.89 (m, 2H), 1.59

– 1.45 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

第二步 将 1-溴戊-3-醇 (**211-1**) (200 mg, 1.197 mmol, 1.0 eq) 溶解于 DCM (二氯甲烷) (20 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 (0.04 mL, 3.60 mmol, 3.0 eq), DMAP (29.25 mg, 0.24 mmol, 0.2 eq) 和 TEA (三乙胺) (0.5 mL, 3.60 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。反应完全后, 用甲醇 (20 mL) 萃取, 反应液用饱和碳酸氢钠 (20 mL) 和水 (20 mL) 各洗涤一次, 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 = 97 : 3 to 95 : 5) 得到无色油状乙酸-1-溴戊-3-基酯 (**211-2**) (15 mg, 纯度 90%, 收率 20.75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (dq, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.45 – 3.28 (m, 2H), 2.12 (dt, J = 7.8, 5.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.61 (dt, J = 13.6, 6.9 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

第三步 将乙酸-1-溴戊-3-基酯 (**211-2**) (180 mg, 0.86 mmol) (200 mg, 1.20 mmol, 1.0 eq) 溶解于 乙腈 (10 mL) 中, 加入三苯基膦 (677 mg, 2.583 mmol, 3eq), 反应体系在氮气氛围 90 °C 搅拌 18 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 监测反应。反应完全后, 浓缩反应体系得到粗品。粗产物用快速色谱法分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 95 : 5 to 90 : 10) 得到白色固体乙酸-1-(溴三苯基-λ5-甲磷基)戊-3-基酯 (**211-3**) (132 mg, 纯度 90 %, 收率 29.27%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.63 (m, 15H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

第四步 将原料乙酸-1-(溴三苯基-λ5-甲磷基)戊-3-基酯 (**211-3**) (126 mg, 0.27 mmol, 2.0 eq), 18-冠醚-6 (35 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) 和碳酸钾 (55 mg, 0.40 mmol, 3.0 eq) 溶解在 DCM (二氯甲烷) (5 mL) 中, 反应混合物在氮气氛围 50 °C 反应 1 h。加入将乙酸-(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 (**151-2**) (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 的溶液反应体系回流搅拌 48 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 监测反应。反应体系冷却至室温后, 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 = 93 : 7 to 94 : 4) 得到白色固体乙酸-(5E,7R)-7-[(1R,3aS,7S,9aR,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]辛-5-烯-3-基酯 (**211-4**) (15 mg, 纯度 90%, 收率 20.75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.29 – 5.11 (m, 2H), 4.85 – 4.78 (m, 1H), 4.61 (ddd, J = 15.9, 8.9, 4.2 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 16.1, 9.3, 1.8 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.03 (t, J = 3.3 Hz, 6H), 1.97 (ddd, J = 15.1, 9.2, 4.1 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.70 – 1.43 (m, 10H), 1.26 – 1.07 (m, 5H), 1.03 (s, 4H), 0.97 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.71 (t, J = 8.4 Hz, 3H).

第五步 将原料乙酸-(5E,7R)-7-[(1R,3aS,7S,9aR,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]辛-5-烯-3-基酯 (**211-4**) (20 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq) 溶解在乙醇 (3 mL) 中, 然后加入钨/碳 (5 mg, 0.04 mmol, 45%) 并将反应体系置换成氢气氛围, 反应体系在室温搅拌 18 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1, 磷钨酸烤板) 监测反应。反应完成, 反应液用硅藻土过滤, 滤液真空旋干得到白色固体乙酸-(7R)-7-[(1R,3aS,7S,9aS,11aR)-7-乙酰氧基-

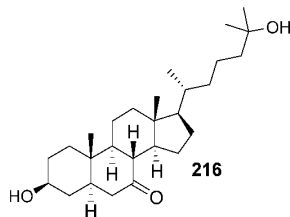
9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]辛-3-基酯 (**211-5**) (15 mg, 纯度 85%, 收率 63.22%)。

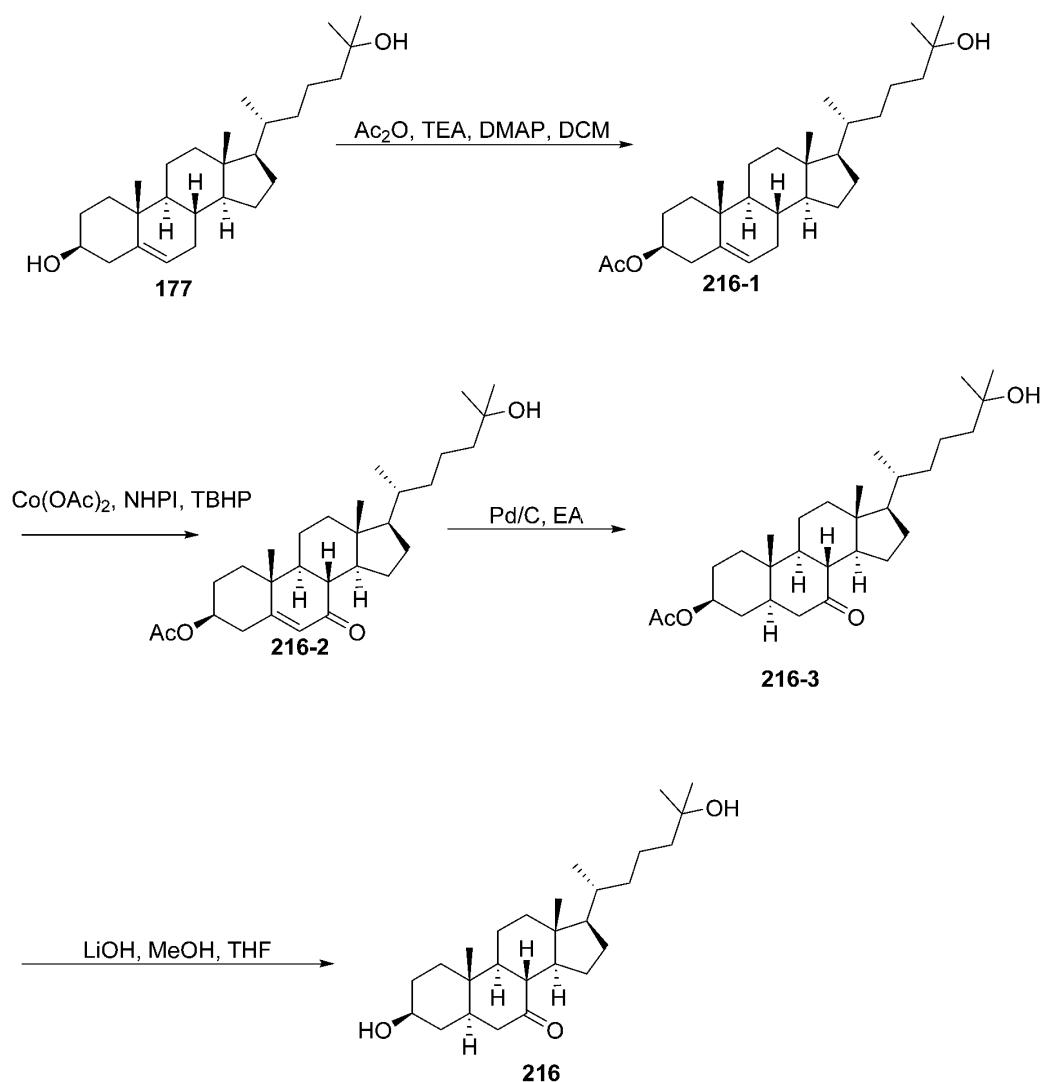
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 – 4.76 (m, 1H), 4.73 – 4.63 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 0.95 (m, 29H), 0.89 (s, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

第六步 乙酸-(7R)-7-[(1R,3aS,7S,9aS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]辛-3-基酯 (**211-5**) (50 mg, 0.10 mmol, 1 eq) 溶解于 THF (四氢呋喃) (1 mL) 和 MeOH (甲醇) (1 mL) 中, 滴加 1N 氢氧化锂 (0.6 mL), 反应混合物在 50 °C 搅拌 2 hrs。TLC (二氯甲烷 : 甲醇 = 20:1) 监测反应。反应完全后, 反应液降到室温, 反应液使用 1 N HCl 酸化至 PH=3~4 后, 浓缩掉乙醇后用 EtOAc (乙酸乙酯) (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 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 (二氯甲烷 : 甲醇 = 95 : 5 to 94 : 6) 得到白色固体 (1R,3aS,5aS,7S,9aS,11aR)-1-[(2R)-6-羟基辛-2-基]-3a,9a,11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 (**211**) (21 mg, 收率 50.43%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.59 (s, 1H), 3.54-3.46(m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.51 – 1.20 (m, 20H), 1.13-0.98(m, 5H), 0.97 – 0.89 (m, 7H), 0.80 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

实施例 216

化合物 **216** 3 β ,25-二羟基-5 α -胆甾-7-酮 的制备





第一步 将胆甾-6(5)-烯-3 β ,25-二醇 (**177**) (300 mg, 0.745 mmol)溶于二氯甲烷 (30 mL)中, 氮气保护, 加入三乙胺(0.52 mL, 3.73 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (18.2 mg, 0.15 mmol), 乙酸酐(0.084 mL, 0.89 mmol), 室温反应 2 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)监测。反应结束后, 加入饱和氯化铵淬灭反应液, 二氯甲烷萃取, 有机相分离, 加入无水硫酸钠干燥, 浓缩反应液所得粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=60: 1~5: 1)后得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (**216-1**) (200 mg, 0.41 mmol, 54.33%)类白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 6.4, 5.3 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 4H), 1.49 – 1.30 (m, 8H), 1.19 (s, 6H), 1.13 – 1.04 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。

第二步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-2, 3, 3a,

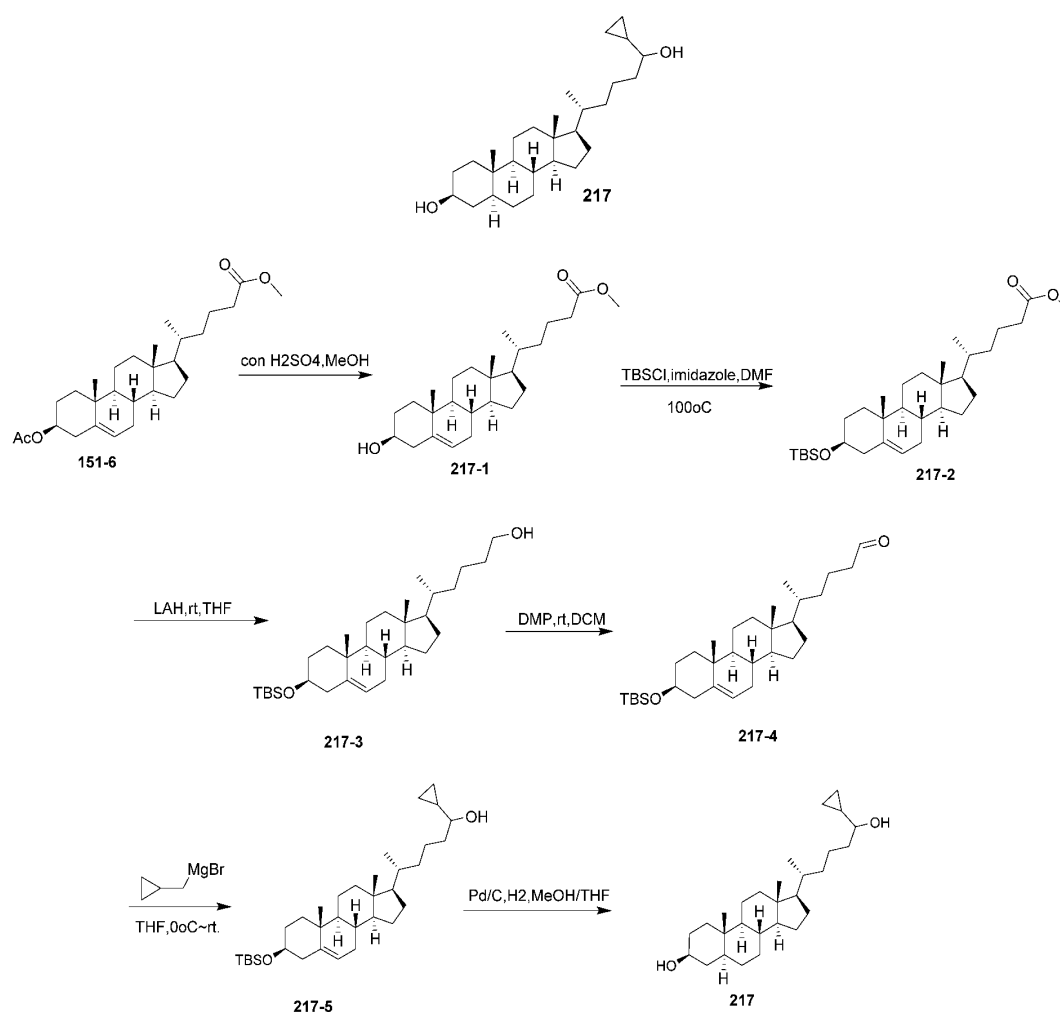
3b, 4, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**216-1**) (280 mg, 0.63 mmol)溶于丙酮(10 mL)中, 室温加入醋酸钴(1.11 mg, 0.006 mmol), N-羟基邻苯二甲酰亚胺(10.27 mg, 0.063 mmol)和叔丁基过氧化氢(226.97 mg, 2.52 mmol), 室温搅拌 40 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测。反应结束后加水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(10 mL *3)萃取, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=60: 1~4: 1)得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-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-i]菲-7-基酯 (**216-2**) (180 mg, 0.37 mmol, 59.21%). ¹H NMR(399MHz, Chloroform-d) δ 5.68 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.57 – 2.34 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (d, J = 13.6Hz, 3H), 1.86 (t, J = 8.9Hz, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.57 (s, 4H), 1.51 (dd, J = 13.4, 6.2Hz, 2H), 1.44 – 1.39 (m, 3H), 1.35 (dd, J = 11.9, 6.3Hz, 3H), 1.28 – 1.25 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.06 (dd, J = 15.2, 9.2Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.66 (s, 3H).

第三步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-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-i]菲-7-基酯 (**216-2**) (140 mg, 0.31 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)中, 室温加入钨/碳(30 mg, 0.28 mmol), 氢气置换, 室温搅拌 1 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)监测。反应结束后过滤旋干得到 150 mg 粗品, 经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=60: 1~5: 1)得到乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**216-3**) (100 mg, 0.21 mmol, 67.56%). ¹H NMR(399MHz, Chloroform-d) δ 4.67 (s, 1H), 2.29 (d, J = 15.5Hz, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.88 (d, J = 19.1Hz, 2H), 1.77 (d, J = 13.7Hz, 1H), 1.64 (d, J = 16.8Hz, 1H), 1.58 (s, 4H), 1.56 – 1.44 (m, 5H), 1.44 – 1.39 (m, 2H), 1.36 (d, J = 10.8Hz, 4H), 1.25 (d, J = 11.1Hz, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.11 (d, J = 7.2Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (d, J = 12.5Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.63 (s, 3H).

第四步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**216-3**) (30 mg, 0.065 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)和甲醇(1.5 mL)混合溶剂中, 室温加入氢氧化锂(0.5 mL, 0.5 mmol), 室温搅拌 2 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)监测。反应结束后浓缩得到 50 mg 粗品, 经柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=80: 1)得到 3 β , 25-二羟基-5 α -胆甾-7-酮 (**216**) (13.8 mg, 0.031 mmol, 48.09%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.63 – 3.54 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 11.7 Hz, 7H), 1.48 – 1.39 (m, 6H), 1.37 (d, J = 10.2 Hz, 5H), 1.19 (s, 6H), 1.06 (s, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, cdCl₃) δ 212.08, 77.30, 77.17, 76.98, 76.66, 71.08, 70.63, 55.19, 54.91, 49.97, 48.85, 46.80, 46.06, 44.35, 42.48, 38.71, 37.85, 36.36, 35.95, 35.59, 31.02, 29.29, 29.20, 28.40, 21.82, 20.70, 18.75, 11.99. LC-MS: [M-OH]⁺=401.35.

实施例 217

化合物 **217** 24-环丙基(羟基)甲基-5 α -胆烷-3 β -醇 的制备



第一步 将反应物 (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 (**151-6**) (2 g, 4.50 mmol, 1.0 eq) 溶解在甲醇 (50 mL) 中, 滴加浓硫酸(98%) (1 mL, 18.76 mmol), 随后加热到回流, 搅拌 1 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 监测反应。反应完全后, 反应液浓缩掉大部分甲醇, 加入乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠洗涤 2 次, 饱和盐水洗涤一次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩干后的粗品, 粗品快速硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 90:10 to 80:20, 磷酸钼烤板) 得到白色固体 (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]己酸甲酯 (**217-1**) (1.8 g, 4.024 mmol, 89.46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37 – 5.33 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 7.7, 3.3 Hz, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 4H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.84 (ddd, J = 12.5, 7.5, 4.3 Hz, 3H), 1.75 – 1.60 (m, 4H), 1.59 – 1.35 (m, 9H), 1.33 – 1.04 (m, 7H), 1.03 – 0.99 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

第二步 将反应物 (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]己酸甲酯 (**217-1**) (1.7 g, 4.38 mmol) 溶解在 DMF (50 mL) 中, 依次加入 TBSCl (3.3 g, 21.9 mmol, 5.0 eq) 和咪唑 (0.30 g, 4.38 mmol, 1.0 eq), 反应加热到 100°C, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 监测反应。反应结束后, 反应液降至室温, 加入乙酸乙酯 (100 mL), 水洗涤 3 次, 有机相再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品快速柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=90: 10) 得到无色蜡状物 (5R)-5-[(1R,3aR,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]氧基]-3b,9a,11a-三甲基-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 (**217-2**) (1.9 g, 3.40 mmol, 77.73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.26–5.18 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.43–3.33 (m, 1H), 2.16 (d, J = 1.9 Hz, 4H), 1.93–1.82 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.39 (d, J = 3.0 Hz, 9H), 0.99 (s, 7H), 0.90 (s, 5H), 0.85–0.79 (m, 21H), 0.57 (s, 3H), -0.00 (s, 6H).

第三步 将反应物 (5R)-5-[(1R,3aR,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]氧基]-3b,9a,11a-三甲基-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 (**217-2**) (1.8 g, 3.58 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (50 mL) 中, 加入四氢铝锂 (0.168 g, 4.269 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌 30 min 后, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 监测反应。反应结束后, 反应液用十水合硫酸钠淬灭, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 随后硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=80:20 to 70:30) 得到白色固体 (5R)-5-[(1R,3aR,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]氧基]-3b,9a,11a-三甲基-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-1-醇 (**217-3**) (1.7 g, 3.22 mmol, 90.01%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.47–3.37 (m, 1H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 13.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.47 (ddd, J = 13.9, 8.7, 4.5 Hz, 7H), 1.37–1.29 (m, 3H), 1.25–1.15 (m, 2H), 1.13–0.97 (m, 5H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 0.84–0.81 (m, 10H), 0.62 (s, 3H), 0.02–0.02 (m, 6H).

第四步 化合物 (5R)-5-[(1R,3aR,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]氧基]-3b,9a,11a-三甲基-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-1-醇 (**217-3**) (1.0 g, 2.11 mmol, 1.0 eq) 溶解在 DCM (100 mL) 中, 加入戴斯马丁氧化剂 (1.068 g, 2.532 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌, TLC (石油醚: 乙酸乙酯= 5:1) 监测反应, 反应结束后, 反应液用饱和亚硫酸钠淬灭, 再用饱和碳酸氢钠洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=90:10 to 80: 20) 得到白色固体 (5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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]己醛 (**217-4**) (0.6 g, 1.142 mmol, 54.23%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.49–3.36 (m, 1H), 2.34 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.25–2.07 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.81–1.60 (m, 4H), 1.48–1.30 (m, 8H), 1.03 (ddd, J = 14.6, 12.0, 6.3 Hz, 7H), 0.94 (s, 4H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.85–0.81 (m, 9H), 0.62 (s, 3H), 0.02–0.02 (m, 7H).

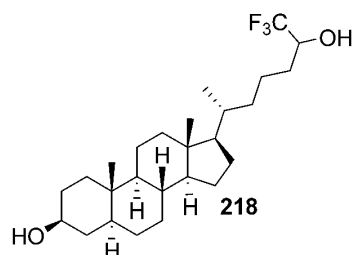
第五步 将 (5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]氧基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己醛 (**217-4**) (100 mg, 0.205 mmol, 1.0 eq) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 冰浴降温至 0°C, 完全溶解后向反应体系中加入环丙基溴化镁

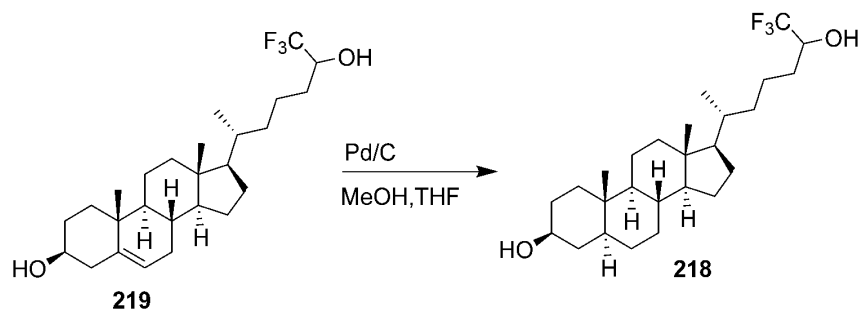
(2.054 mL, 1 mol/L, 2.054 mmol, 10 eq), 加料完毕后在室温下搅拌 2 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯= 5:1) 监测反应完全后, 在冰浴条件下用饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭, 反应液用水 (10 mLx 3) 洗涤, 乙酸乙酯 (10 mLx3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 to 94: 6) 纯化, 得到 (5R)-1-环丙基-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲基硅基]氧基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己-1-醇 (**217-5**) (72 mg, 0.109 mmol, 纯度 80.0%, 收率 53.02%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.82 (m, 1H), 2.27 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.13 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.71 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 11H), 1.41 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.16 – 1.01 (m, 5H), 0.96 – 0.84 (m, 15H), 0.67 (s, 3H), 0.58 – 0.44 (m, 2H), 0.24 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 0.02 – -0.02 (m, 5H).

第六步 (5R)-1-环丙基-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲基硅基]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-1-醇 (**217-5**) (72 mg, 0.136 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (5 mL), 四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入钯碳, 氢气置换三次。HNMR 监测反应, 反应完全后, 硅藻土过滤钯碳, 合并有机相, 硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=90: 10 to 75: 25) 纯化, 得到白色固体 24-[环丙基(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β -醇 (**217**) (17.88 mg, 0.122 mmol, 纯度 94.86%, 收率 89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.63 – 3.54 (m, 1H), 2.85 (td, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 1.96 (dt, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.49 – 1.19 (m, 14H), 1.03 (ddd, J = 22.5, 17.2, 8.7 Hz, 7H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 5H), 0.80 (s, 3H), 0.65 (s, 4H), 0.57 – 0.44 (m, 2H), 0.24 (d, J = 4.7 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 71.40, 64.92, 63.38, 56.51, 56.09, 54.40, 45.03, 42.62, 39.97, 38.29, 37.56, 36.91, 35.76, 35.39, 32.09, 31.44, 28.75, 28.10, 24.22, 21.26, 19.64, 18.67, 18.01, 12.28, 11.99, 3.35, 2.27. LC-MS: [M-OH-H₂O]⁺=381

实施例 218

化合物 **218** 24-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-5 α -胆烷-3 β -醇 的制备

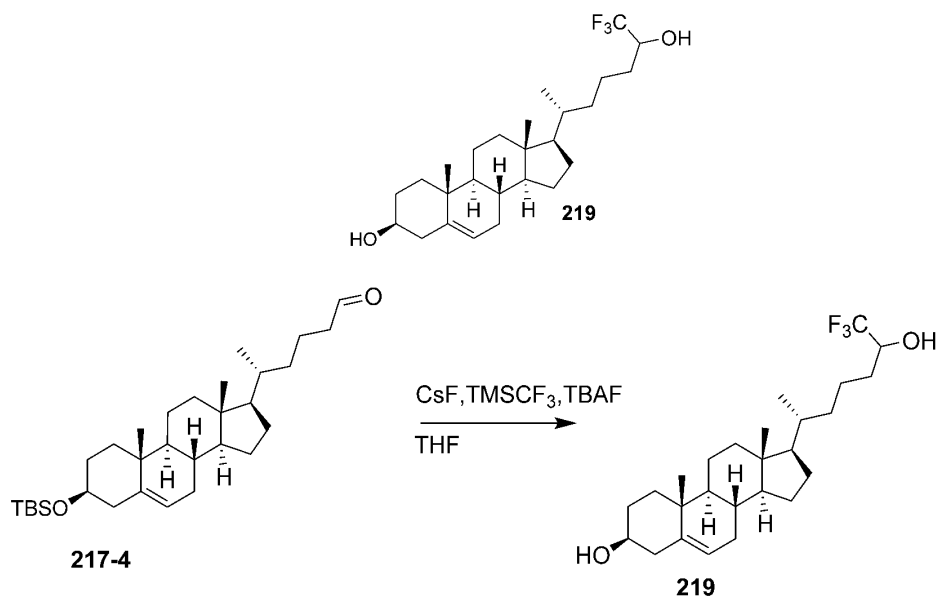




24-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-胆烷-6(5)-烯-3 β -醇 (**219**) (52 mg, 0.093 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(5 mL),四氢呋喃(2 mL)中,加入钯碳,氢气置换三次。HNMR 监测反应,反应完全后,硅藻土过滤钯碳,合并有机相,硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=90:10 to 75:25)纯化,得到白色固体 24-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-5 α -胆烷-3 β -醇 (**218**) (32 mg, 0.066 mmol, 纯度 94.86%, 收率 89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95-3.87 (m, 1H), 3.64–3.54 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.73–1.62 (m, 4H), 1.47 (m, 4H), 1.43–1.32 (m, 5H), 1.30–1.19 (m, 6H), 1.15–0.96 (m, 7H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.65 (s, 3H) ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -80.04.

实施例 219

化合物 219 24-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)胆烷-6(5)-烯-3 β -醇 的制备

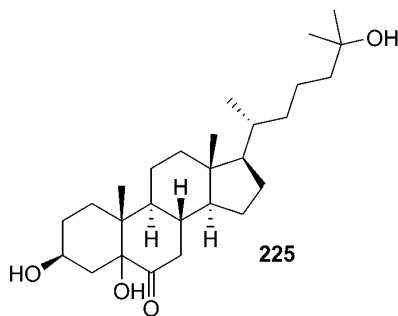


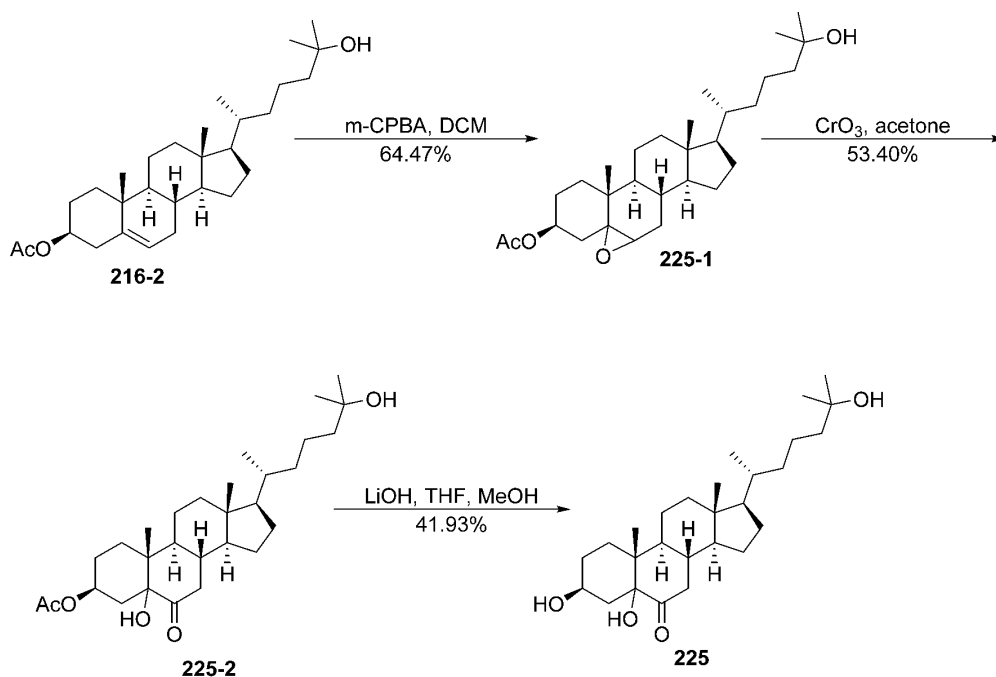
将(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]氧基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己醛 (**217-4**) (100 mg, 0.205 mmol, 1.0 eq)溶解于四氢呋喃 (5 mL)中, 完全溶解后向反应体系中依次加入氯化铯(15.6 mg, 0.103

mmol, 0.5 eq), (三氟甲基)三甲基硅烷 (146.03mg, 0.513 mmol, 5.0 eq) 加料完毕后在室温下搅拌 2 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 监测有大极性点出现后, 加入四丁基氟化铵 (2 ml, 1 mol/L, 10.0 eq), 室温下搅拌 1 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1) 监测有大极性点出现, 在冰浴条件下用饱和氯化铵溶液 (50 mL) 萃灭, 反应液用水 (10 mL × 3) 洗涤, 乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 90: 10 to 75: 25) 纯化, 得到 24-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)胆烷-6(5)-烯-3 β -醇 (**219**) (10.82 mg, 0.075 mmol, 纯度 91.82%, 收率 36.37%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37 – 5.33 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.52 (ddd, J = 15.7, 11.0, 4.5 Hz, 1H), 2.27 (tdd, J = 12.8, 8.9, 6.6 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.84 (dd, J = 14.1, 3.4 Hz, 3H), 1.61 – 1.42 (m, 15H), 1.35 – 1.19 (m, 5H), 1.10 (dd, J = 18.5, 5.5 Hz, 4H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.09, 121.69, 115.18, 71.82, 69.47, 56.76, 55.91, 50.11, 42.35, 37.25, 35.58, 31.90, 28.24, 19.40, 11.86 ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -80.04 LC-MS: [M-OH]⁺ = 425

实施例 225

化合物 **225** 3 β ,5,25-三羟基胆甾-6-酮 的制备





第一步 将乙酸-(3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (**216-2**) (280 mg, 0.63 mmol)溶于二氯甲烷 (20 mL)中, 室温下分批加入间氯过氧苯甲酸 (249.9 mg, 1.45 mmol), 随后在室温下继续搅拌, 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淬灭反应液, 加入二氯甲烷萃取, 有机相以无水硫酸钠干燥, 浓缩反应液所得粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=30: 1~10: 1~5: 1)后得乙酸-(3S, 6aS, 6bS, 9aR, 11aS, 11bR)-9-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11b-二甲基-1, 2, 3, 4, 5a, 6, 6a, 6b, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a, 11b-十六氢环戊并[1, 2-i]氧杂环丙烷并[2, 3-m]菲-3-基酯 (**225-1**) (220 mg, 0.41 mmol, 64.47%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.92 (dd, J = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.53 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 1.47 – 1.40 (m, 3H), 1.38 – 1.30 (m, 7H), 1.29 – 1.20 (m, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 1H), 0.96 (s, 1H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.62 (s, 1H), 0.59 (s, 3H)。

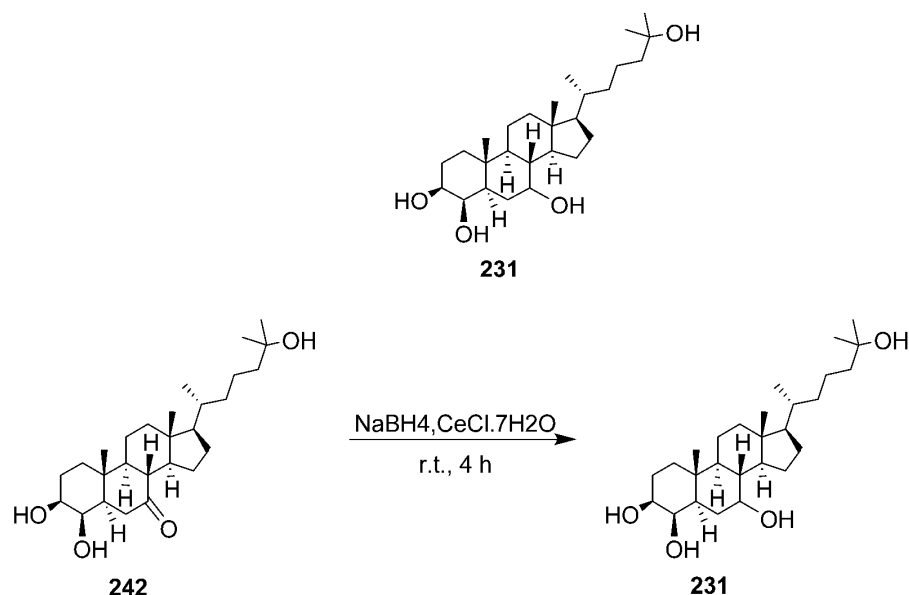
第二步 将乙酸-(3S, 6aS, 6bS, 9aR, 11aS, 11bR)-9-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11b-二甲基-1, 2, 3, 4, 5a, 6, 6a, 6b, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a, 11b-十六氢环戊并[1, 2-i]氧杂环丙烷并[2, 3-m]菲-3-基酯 (**225-1**) (100 mg, 0.22 mmol)溶于丙酮(10 mL)中, 冰浴降温至 0℃, 加入三氧化铬(81.39 mg, 0.81 mmol),加完后, 升至 30℃, 随后搅拌 2 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测。反应结束后加水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL *3)萃取, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-5-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**225-2**) (65 mg, 0.12 mmol, 53.4%)。 ¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.00 (dt, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.73 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 4H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 4H), 1.75

– 1.60 (m, 3H), 1.51 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 1.37 – 1.29 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 5H), 1.18 (s, 6H), 1.12 (q, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.03 (dd, $J = 12.1, 6.5$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform- d) δ 110.00, 80.14, 71.16, 70.74, 56.24, 56.09, 44.26, 44.18, 43.10, 42.45, 41.69, 39.53, 37.26, 36.34, 35.71, 32.29, 29.67, 29.49, 29.29, 29.13, 28.06, 26.24, 23.88, 21.35, 21.31, 20.81, 18.55, 13.85, 11.98.

第三步 将乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-5-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2- i]菲-7-基酯 (**225-2**) (65 mg, 0.14 mmol)溶于甲醇(3 mL)和四氢呋喃(3 mL)的混合溶液中,室温下加入氢氧化锂水溶液(1M, 0.21 mL, 0.21 mmol),加完后继续在室温下搅拌, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)监测。反应结束后加水 and 二氯甲烷(10 mL *3)萃取, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1~5:1~2:1)得 $3\beta,5,25$ -三羟基胆甾-6-酮 (**225**) (26 mg, 0.06 mmol, 41.93%)。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 3.88 (dt, $J = 11.4, 6.1$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.92 (dtd, $J = 25.2, 13.0, 5.0$ Hz, 3H), 1.81 – 1.59 (m, 5H), 1.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 6H), 1.33 – 1.21 (m, 6H), 1.18 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.15 (s, 6H), 1.12 – 1.00 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, cd_3od) δ 213.88, 79.75, 70.03, 66.42, 56.38, 56.06, 48.19, 47.98, 47.77, 47.55, 47.34, 47.13, 46.92, 44.30, 43.83, 42.89, 42.16, 41.37, 37.48, 36.30, 35.63, 35.13, 29.78, 29.55, 27.82, 23.53, 20.41, 12.92, 10.98. LCMS: $[\text{M}-\text{OH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 399.25$.

实施例 231

化合物 **231** $3\beta,4\beta,7,25$ -四醇 的制备

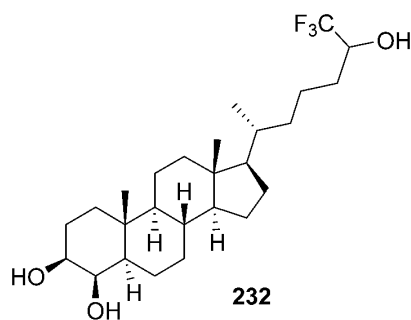


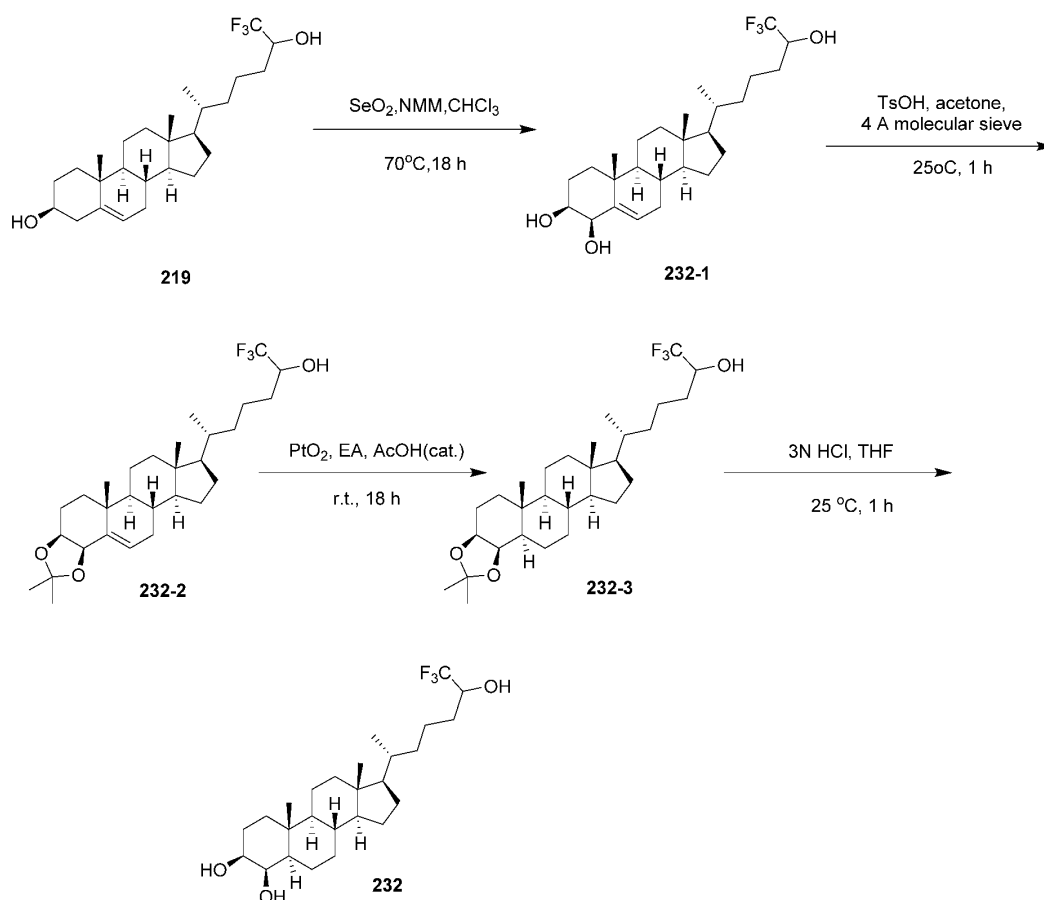
在 50 mL 圆底烧瓶中, 将 25-羟基-4 β -羟基-3 β -羟基胆甾-7-酮 (**242**) (40 mg, 0.092 mmol)溶解于四氢呋

喃(2 mL)，在室温下加入七水和氯化铯(86 mg, 0.23 mmol)，硼氢化钠(8.7 mg, 0.23 mmol)和甲醇(0.2 mL)，将混合物在室温下搅拌 2 小时。TLC(乙酸乙酯/石油醚=2/1)监测反应完成。反应结束后，向反应液加入冰水(30 mL)中，用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取，用饱和食盐水(20 mL)洗涤萃取的有机溶液，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化分离(洗脱剂：乙酸乙酯/石油醚=2/1)，得到白色固体胆甾-3 β ,4 β ,7,25-四醇(231)(28 mg, 纯度：92.41%，产率：64.38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.30–4.28 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.00–3.95 (m, 2H), 3.44–3.38 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 3.13–3.02 (m, 1H), 1.92–1.54 (m, 8H), 1.41–1.27 (m, 10H), 1.19–1.14 (m, 4H), 1.05 (s, 6H), 1.01–0.97 (m, 3H), 0.94–0.92 (m, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84–0.80 (m, 1H), 0.61–0.59 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 74.55, 73.98, 72.09, 71.90, 69.23, 56.43, 56.22, 55.43, 53.40, 50.54, 46.16, 44.61, 43.41, 43.20, 42.37, 37.47, 37.16, 36.72, 35.75, 35.64, 35.02, 29.89, 29.70, 29.46, 28.83, 27.20, 26.23, 22.57, 20.91, 20.77, 19.17, 19.03, 15.28, 14.20, 12.55, 12.17. LCMS [M+ H-3H₂O]⁺ = 401

实施例 232

化合物 232 24-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备





第一步 将化合物 24-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)胆烷-5(6)-烯-3β-醇己醛 (**219**) (89 mg, 0.20 mmol, 1 eq) 溶解在氯仿 (10 mL) 中, 加入二氧化硒 (33.46 mg, 0.30 mmol, 1.50 eq) 和 N-甲基吗啉 (60.99 mg, 0.60 mmol, 3.0 eq), 将反应体系 80°C 搅拌 18 小时。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 20 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。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 76: 24) 纯化得到白色固体 24-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-5α-胆烷-3β,4β-二醇 (**232-1**) (40 mg, 纯度 90%, 收率 41%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 3H), 1.74 (dd, $J = 22.2, 13.5$ Hz, 3H), 1.58 – 1.34 (m, 12H), 1.27 – 1.18 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.86 – 0.79 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

第二步 将反应物 24-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-5α-胆烷-3β,4β-二醇 (**232-1**) (40 mg, 0.087 mmol, 1 eq) 溶于丙酮 (8 mL) 中, 加入对甲苯磺酸 (11.61 mg, 0.061 mmol, 0.7 eq) 和 4 Å 分子筛, 反应体系室温搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应完全, 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 = 82 : 18）得到粗品白色固体 (6R)-6-[(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]-1,1,1-三氟庚-2-醇 (**232-2**) (35 mg, 纯度 90%, 收率 72%)。

第三步 将化合物 (6R)-6-[(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]-1,1,1-三氟庚-2-醇 (**232-2**) (16 mg, 0.032 mmol, 1.0 eq) 溶解在乙酸乙酯 (5 mL) 中, 然后加入二氧化铂 (10 mg, 0.044 mmol, 1.0 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) 监测反应进行完全。过滤反应体系, 收集有机相并浓缩, 得到粗品白色固体 (6R)-6-[(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]-1,1,1-三氟庚-2-醇 (**232-3**) (16 mg)。粗品直接在下一步使用。

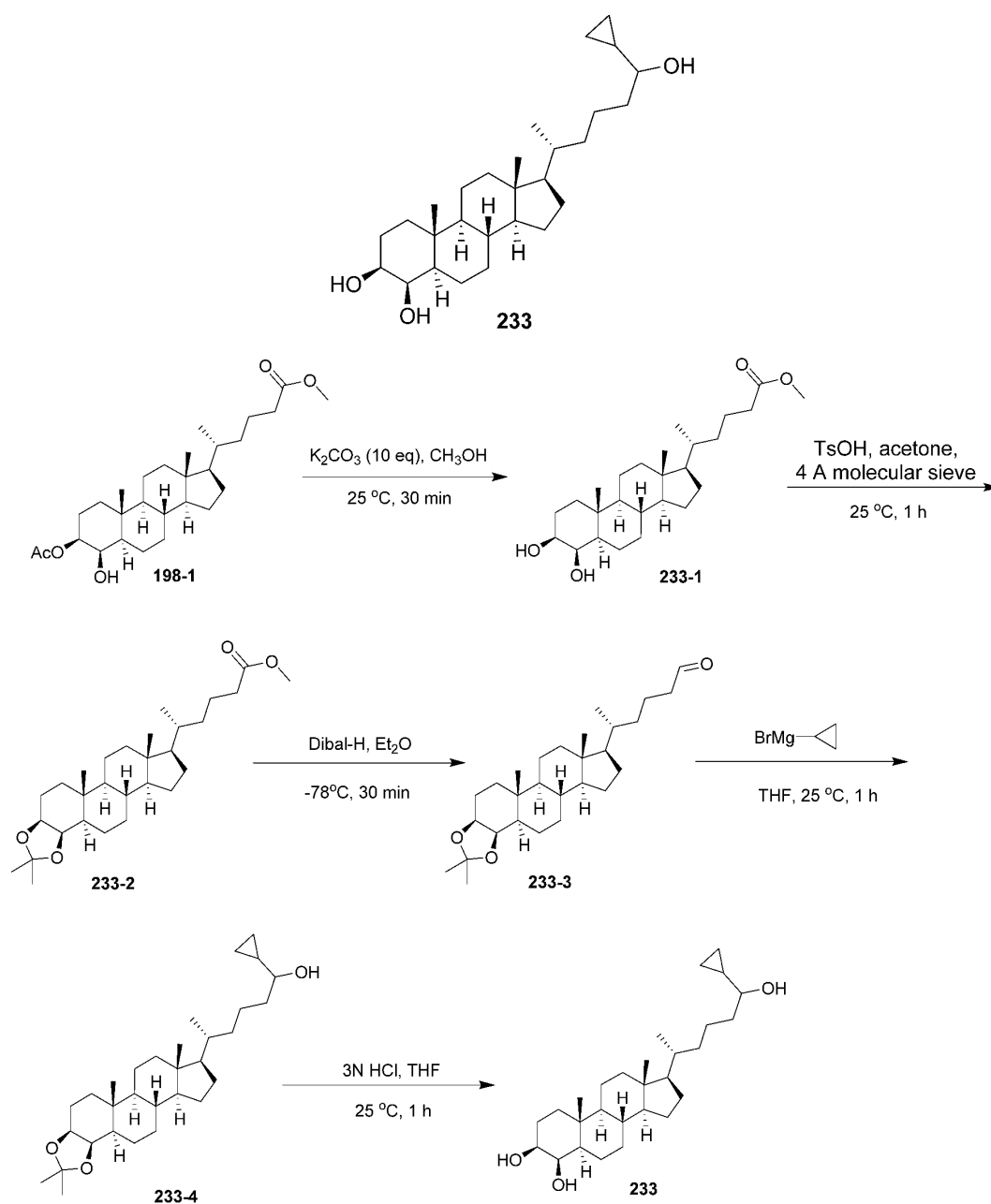
第四步 将反应物 (6R)-6-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1,1,1-三氟庚-2-醇 (**232-3**) (16 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入稀盐酸 (0.2 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 40 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=2:1) 监测反应完全。将水 (10 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=73 : 27) 纯化, 得到白色固体 24-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**232**) (12.01 mg, 纯度 96.9%, 收率 79.06%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 6.2, 4.5 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.81 – 1.49 (m, 7H), 1.44 – 1.15 (m, 15H), 1.11 – 0.99 (m, 4H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.61 (s, 3H), 0.56 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 124.67, 82.56, 74.28, 71.92, 56.59, 56.14, 56.00, 55.16, 42.61, 37.48, 35.57, 35.55, 35.49, 32.67, 28.22, 26.43, 26.19, 24.29, 21.43, 20.64, 19.54, 18.95, 18.90, 15.18, 12.34, 0.57. LCMS [M+H-2H₂O]⁺ = 425.5

实施例 233

化合物 **233** 24-[环丙基(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备



第一步 将反应物(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-6-羟基-3a,9a,11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**198-1**) (200 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 加入碳酸钾 (597.45 mg, 4.323 mmol, 10.0 eq), 反应体系在室温搅拌 30 min。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(3×25 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=77:23 到 75: 25) 纯化, 得到白色固体(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 (**233-1**) (150 mg, 纯度 80%, 收率 66%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 2.27 (dd, J = 16.8, 8.6 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.84 – 1.67 (m, 8H), 1.53 (s, 4H), 1.43 – 1.31 (m, 6H), 1.29 – 1.19 (m, 3H), 1.08 (dd, J = 18.6, 8.9 Hz, 5H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.60 (dd, J = 15.1, 7.3 Hz, 1H)。

第二步 将反应物(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 (**233-1**) (150 mg, 0.36 mmol, 1 eq)溶于丙酮 (8 mL)中, 加入对甲苯磺酸 (47.48 mg, 0.250 mmol, 0.7 eq)和 4A 分子筛, 反应体系室温搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=10:1,) 监测反应完全, 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 (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 (**233-2**) (126 mg, 纯度 90%, 收率 69%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.83 – 1.65 (m, 3H), 1.51 (s, 2H), 1.42 (dd, J = 24.1, 13.0 Hz, 3H), 1.30 (s, 1H), 1.24 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.04 (s, 2H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 0.66 (s, 1H), 0.59 (s, 1H)。

第三步 将化合物 (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]己酸甲酯 (**233-2**) (158 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq) 溶解在乙醚 (20 mL)中, 将反应体系降温至 -78°C, 加入二异丁基氢化铝 (1.029 mL, 1.02 mmol, 1.0 eq, 1mol/L), 反应体系在 -78°C 搅拌 30 min。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应完全。加入乙酸乙酯 (20mL) 稀释反应体系, 用饱和酒石酸钠 (20 ml) 淬灭反应, 使用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 收集有机相用 20 mL 水洗两次, 使用无水硫酸钠干燥, 有机相真空旋干得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 96:4 to 95:5) 纯化得到白色固体 (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]己醛 (**233-3**) (125 mg, 纯度 90%, 收率 76%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 0H), 3.99 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.47 – 2.32 (m, 2H), 1.95 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.85 – 1.61 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (dd, J = 20.7, 12.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 1.09 (dd, J = 15.8, 6.7 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H)。

第四步 将化合物 (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]己醛 (**233-3**) (50 mg, 0.116 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (8mL), 将反应体系冷却至 0°C 后, 缓慢加入环丙基溴化镁 (0.580 mL, 0.580 mmol, 5eq), 反应体系在室温搅拌 1h。通过 TLC 板 (石油

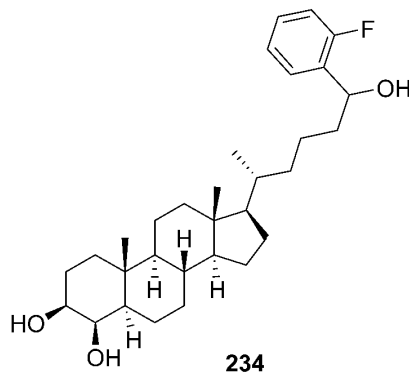
醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 20 mL 水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相用水 (30 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 92 : 8) 得到白色固体(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-环丙基己-1-醇 (233-4) (49 mg, 纯度 90%, 收率 80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.04 – 3.93 (m, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 1.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.66 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.42 (ddd, J = 25.8, 16.4, 9.2 Hz, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.29 – 1.20 (m, 4H), 1.14 – 1.06 (m, 2H), 1.04 (s, 2H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.66 (s, 1H), 0.61 (dd, J = 15.3, 7.5 Hz, 1H), 0.56 – 0.44 (m, 1H), 0.24 (dtd, J = 13.1, 9.0, 4.4 Hz, 1H).

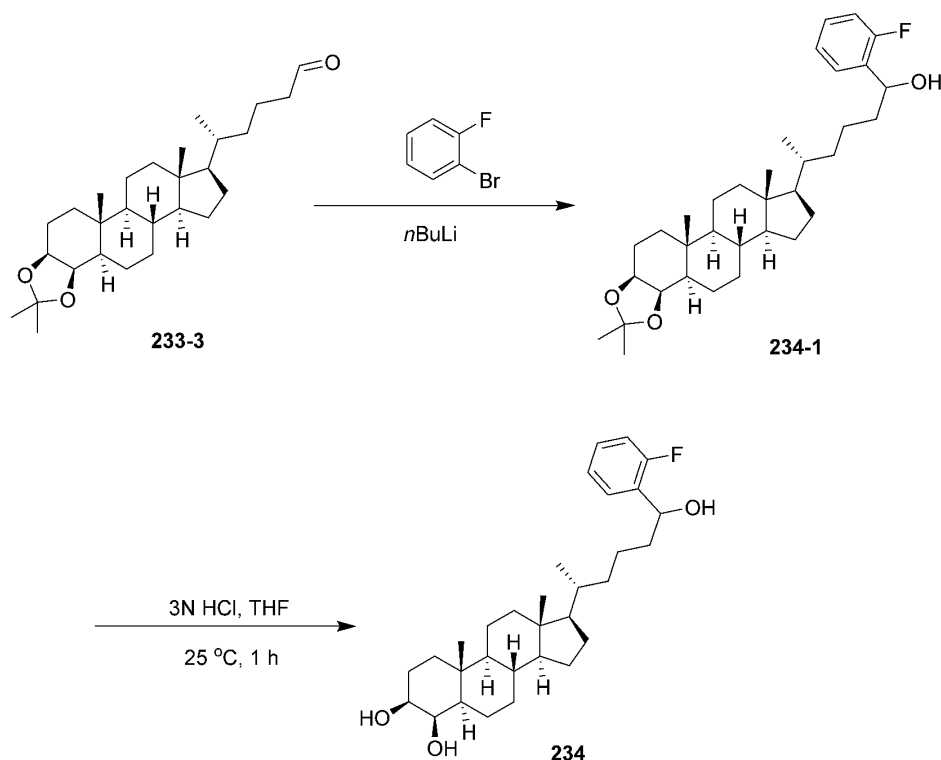
第五步 将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-环丙基己-1-醇 (233-4) (25 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (5 mL)中, 加入稀盐酸 (0.2 mL, 3 mol/L), 反应体系在室温搅拌 40 min。通过 TLC 板 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 监测反应完全。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 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-[环丙基(羟基)甲基]-5α-胆烷-3β,4β-二醇 (233) (3.38 mg, 纯度 95.09%, 收率 14.17%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.32 – 4.25 (m, 2H), 3.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.29 – 3.27 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 7.3, 4.0 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.69 – 1.53 (m, 5H), 1.40 – 1.22 (m, 17H), 1.08 – 0.98 (m, 4H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.61 (s, 3H), 0.58 – 0.50 (m, 1H), 0.36 – 0.26 (m, 2H), 0.23 – 0.07 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 74.28, 73.66, 71.92, 56.60, 56.19, 55.16, 48.91, 35.57, 35.55, 32.53, 30.29, 28.28, 26.44, 26.19, 24.29, 22.22, 20.64, 20.51, 18.99, 18.97, 18.08, 12.30, 0.64. LCMS [M+H-2H₂O]⁺ = 397.5

实施例 234

化合物 234 24-[环丙基(羟基)甲基]-5α-胆烷-3β,4β-二醇 的制备





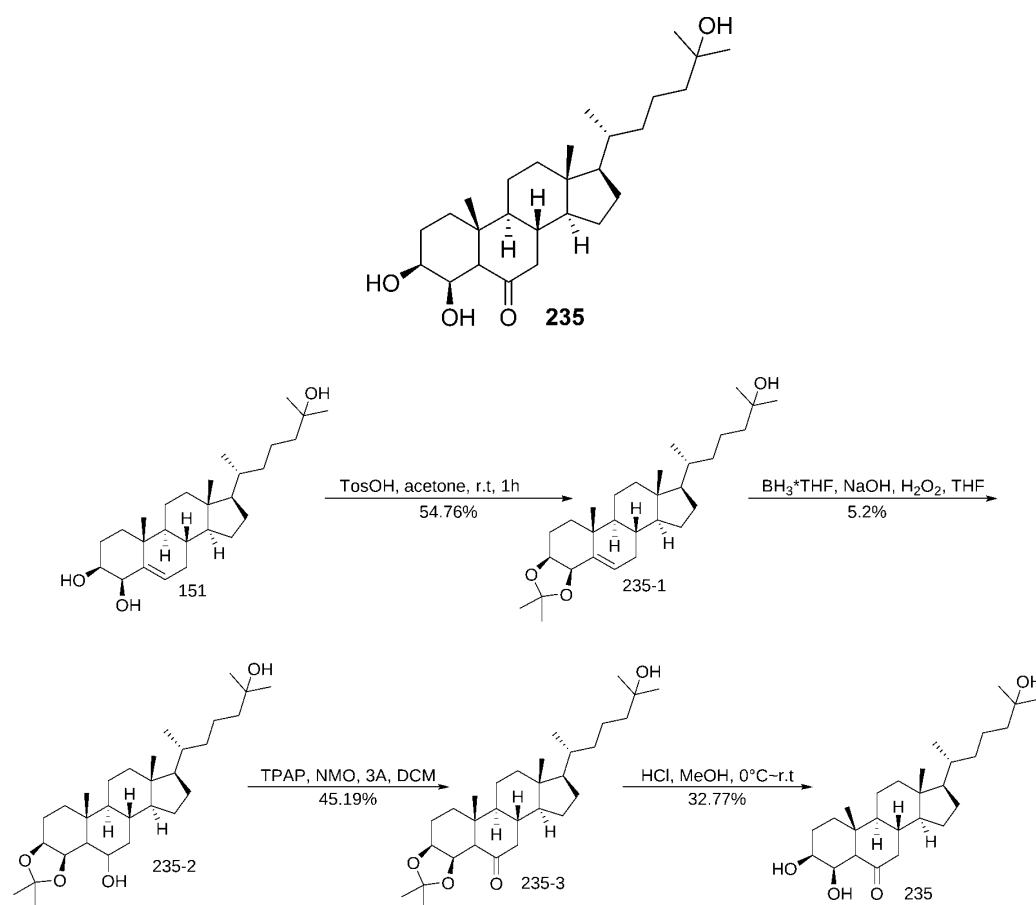
第一步 化合物 2-溴-1-氟苯(163 mg, 0.93 mmol, 10 eq)溶解在四氢呋喃 (5 mL)中, 氮气置换 3 次, 体系干冰浴降温到-78°C, 随后用注射器滴加正丁基锂, 2.5M 正己烷溶液 (0.41 mL, 1.02 mmol, 11 eq), 保温反应 1 小时, 将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 (**233-3**) (40 mg, 0.093 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (1mL), 加入到上述体系中, 保温反应 30 分钟后, 反应自然升至室温。通过 TLC 板 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。将 20 mL 冰水加入 水加到反应体系中, 使用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和盐水 (30 mL) 洗涤, 合并有机相干燥, 浓缩得到粗品。粗品通过快速柱层析 (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)-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-1-醇 (**234-1**) (30 mg, 纯度: 80%, 收率: 49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.75 (m, 5H), 1.67 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 1.51 (s, 4H), 1.41 (dd, J = 23.4, 11.9 Hz, 7H), 1.28 (m, 12H), 1.05 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 0.88 (m, 5H), 0.64 (s, 3H)。

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-氟苯基)己-1-醇 (**234-1**) (25 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (5 mL)中, 加入稀盐酸 (0.3 mL, 3 mol/L), 反应体系在室温搅拌 60 min。通过 TLC 板 (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 (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-[环丙基(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**234**) (19.5 mg, 纯度: 93.21%, 收率: 78.69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.27 (m, 1H), 1.89 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.54 (s, 5H), 1.33 (s, 6H), 1.22 (t, J = 14.2 Hz, 7H), 1.01 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.84 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 0.59 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 160.73, 133.32, 128.00, 124.78, 121.54, 115.12, 74.28, 71.93, 56.58, 56.15, 55.14, 49.99, 48.90, 42.60, 37.47, 35.55, 32.52, 29.43, 28.24, 28.23, 26.43, 26.19, 24.26, 22.04, 21.90, 20.79, 20.64, 18.87, 15.17, 12.28. LCMS [M+H-2H₂O]⁺ = 451

实施例 235

化合物 **235** 25-羟基-4 β -羟基-3 β -羟基-5 α -胆甾-6-酮 的制备



第一步 将胆甾-6(5)-烯-3 β ,4 β ,25-三醇 (**151**) (300 mg, 0.717 mmol)溶解在丙酮 (30 mL), 加入 3A 分子筛 (100 mg, 3.583 mmol), 无水对甲苯甲酸 (7.3 mg, 0.054 mmol), 室温搅拌 1h, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)监测反应完全。加入水, 用乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析石油醚: 乙酸乙酯(100%~20%), 得到化合物(6R)-6-[(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]二氧杂环戊烯-8-基]-2-甲基庚-2-醇 (**235-1**) (200 mg, 0.392 mmol, 54.76%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.78 (dd, J = 4.8, 2.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 15.9, 12.6 Hz, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 4H), 1.55 (s, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.47 – 1.37 (m, 5H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

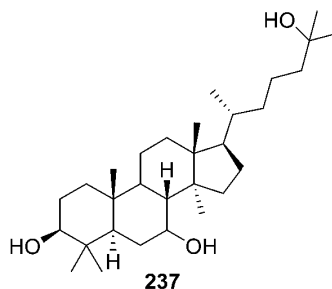
第二步 将(6R)-6-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12bR)-2, 2, 5a, 7a-四甲基-4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7, 8-d][1, 3]二氧杂环戊烯-8-基]-2-甲基庚-2-醇 (**235-1**) (50 mg, 0.109 mmol)溶解在无水四氢呋喃 (5 mL), 氮气保护, 降温至零度, 加入硼烷四氢呋喃 (49.68 mg, 0.654 mmol), 室温搅拌 3h, 降温至 0 度, 加入氢氧化钠 (0.436 mL, 1.308 mmol), 双氧水双氧水(85%) (44.48 mg, 1.308 mmol)室温搅拌 16h, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测反应完全。加入水, 用乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析石油醚: 乙酸乙酯(100%~20%), 得到(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aS, 12bR)-8-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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]二氧杂环戊烯-12-醇 (**235-2**) (3 mg, 0.006 mmol, 5.20%)。 ¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.21 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 4H), 1.47 (s, 4H), 1.43 – 1.33 (m, 6H), 1.31 (s, 5H), 1.27 – 1.22 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.06 – 0.99 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 – 0.76 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

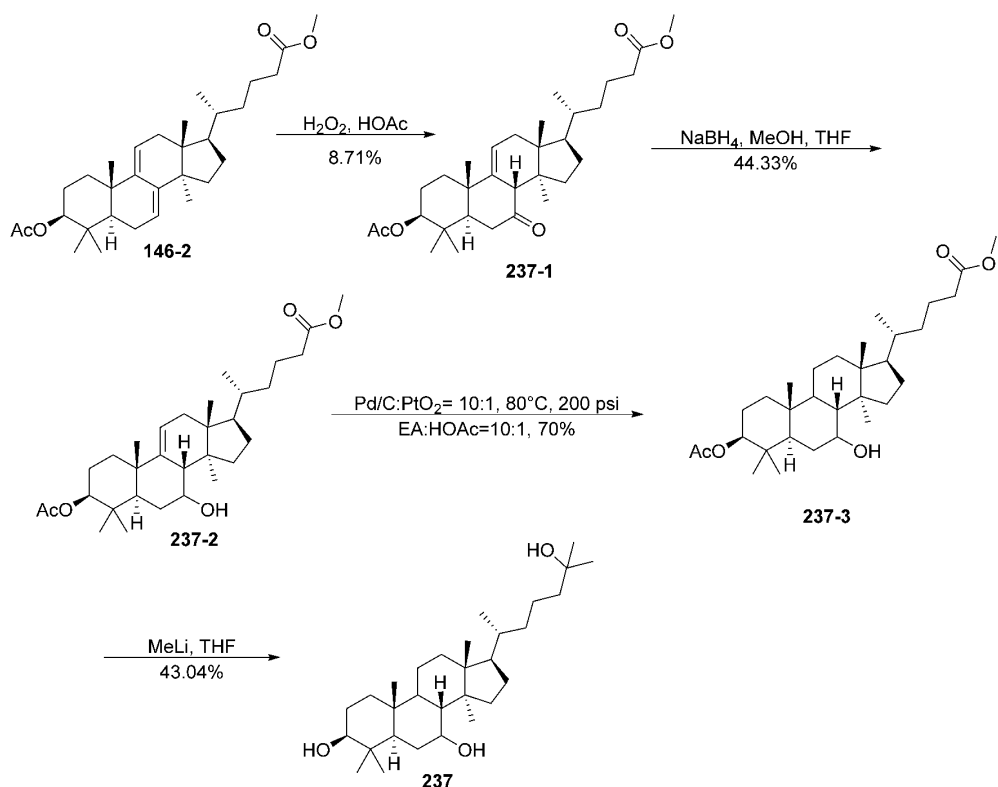
第三步 将(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aS, 12bR)-8-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-2, 2, 5a, 7a-四甲基-4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a, 12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7, 8-d][1,3]二氧杂环戊烯-12-醇 (**235-2**) (20 mg, 0.042 mmol)溶解在二氯甲烷 (5 mL), 氮气保护, 降温至零度, 加入四丙基高钨酸铵 (7.37 mg, 0.021 mmol), N-甲基吗啉氧化物 (4.94 mg, 0.042 mmol), 3A 分子筛 (100 mg, 0.210 mmol)室温搅拌 2h, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测反应完全。直接过滤, 浓缩, 柱层析, 石油醚: 乙酸乙酯 (0-80%), 得到化合物(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-8-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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]二氧杂环戊烯-12-酮 (**235-3**) (10 mg, 0.019 mmol, 45.19%)。 ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 4.40 – 4.22 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 2.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 2H), 1.50 (s, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (dd, J = 19.4, 6.7 Hz, 5H), 1.30 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.13 – 0.98 (m, 4H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).

第四步 将(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-8-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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-12-酮 (**235-3**) (3 mg, 0.006 mmol)溶解在甲醇 (5 mL), 加入盐酸 (0.063 mL, 0.063 mmol), 室温搅拌 1h, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)监测反应完全。用乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析, 石油醚: 乙酸乙酯 (0-80%), 得到化合物 25-羟基-4 β -羟基-3 β -羟基-5 α -胆甾-6-酮 (**235**) (10 mg, 0.002 mmol, 32.77%)。¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 4.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 14.7 Hz, 4H), 1.67 – 1.51 (m, 7H), 1.38 (dt, J = 27.8, 12.6 Hz, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.14 – 0.99 (m, 4H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 1H), 0.64 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 214.09, 77.30, 76.98, 76.66, 71.11, 56.89, 56.07, 44.30, 43.10, 41.07, 40.80, 39.57, 37.15, 36.30, 35.62, 29.16, 28.08, 25.52, 23.92, 23.52, 21.27, 20.73, 18.58, 11.96, 0.99. ELSD-MS: [M+H]⁺ = 435.0.

实施例 237

化合物 **237** (1R, 3aS, 5aR, 7S, 9aR, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-3a, 6, 6, 9a, 11a-五甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-4,7-二醇 的制备





第一步 称取乙酸-(1R, 3aR, 5aR, 7S, 9aS, 11aR)-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-3a, 6, 6, 9a, 11a-五甲基-2, 3, 3a, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a, 11, 11a-十二氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**146-2**) (500 mg, 1.03 mmol) 于 100 mL 单口烧瓶中, 加入醋酸 (10 mL) 溶解, 随后室温下滴入双氧水 (1.6 mL, 14.832 mmol), 加完后继续在室温下搅拌, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 监测反应完全。反应液冻干后, 以饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=7, 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=50:1~20:1) 纯化得粗品混合物 220 mg, 粗品经乙醚 (1 mL) 打浆后, 过滤得乙酸-(1R, 3aS, 5aR, 7S, 9aS, 11aR)-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-3a, 6, 6, 9a, 11a-五甲基-4-氧亚基-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**237-1**) (44.9 mg, 0.09 mmol, 8.71%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.52 – 5.46 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.13 (s, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 3H), 2.05 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 2.00 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 3H), 1.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 4H), 1.24 – 1.15 (m, 1H), 1.09 (d, J = 3.8 Hz, 4H), 1.05 – 1.00 (m, 1H), 0.92 (d, J = 10.3 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 0.61 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.12, 174.29, 170.87, 142.50, 121.71, 80.12, 77.33, 77.01, 76.70, 56.19, 51.42, 50.46, 47.58, 47.15, 47.12, 46.62, 44.57, 42.49, 38.93, 38.54, 38.31, 37.96, 37.83, 37.34, 36.99, 35.83, 35.67, 35.61, 35.57, 35.33, 34.47, 34.34, 28.45, 28.34, 27.52, 27.25, 26.01, 24.77, 24.60, 23.88, 21.70, 21.23, 20.37, 18.36, 18.25, 17.71, 16.99, 16.71, 15.67, 15.14.

第二步 称取乙酸-(1R, 3aS, 5aR, 7S, 9aS, 11aR)-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-3a, 6, 6, 9a, 11a-五

甲基-4-氧亚基-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**237-1**) (91 mg, 0.182 mmol)溶于甲醇 (2 mL)和四氢呋喃 (4 mL)的混合溶剂中, 室温下加入硼氢化钠 (6.88 mg, 0.182 mmol), 随后搅拌过夜, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 检测反应完全。加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1~5: 1) 纯化得乙酸-(1R, 3aS, 5aR, 7S, 9aS, 11aR)-4-羟基-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-3a, 6, 6, 9a, 11a-五甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**237-2**) (45 mg, 0.081 mmol, 44.33%) 白色固体。

¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.29 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.26 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 2.03 (s, 4H), 1.93 (dd, J = 19.6, 8.4 Hz, 3H), 1.82 – 1.59 (m, 6H), 1.49 (d, J = 13.7 Hz, 4H), 1.44 – 1.25 (m, 7H), 1.07 (s, 3H), 1.06 – 0.91 (m, 2H), 0.89 (t, J = 3.3 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

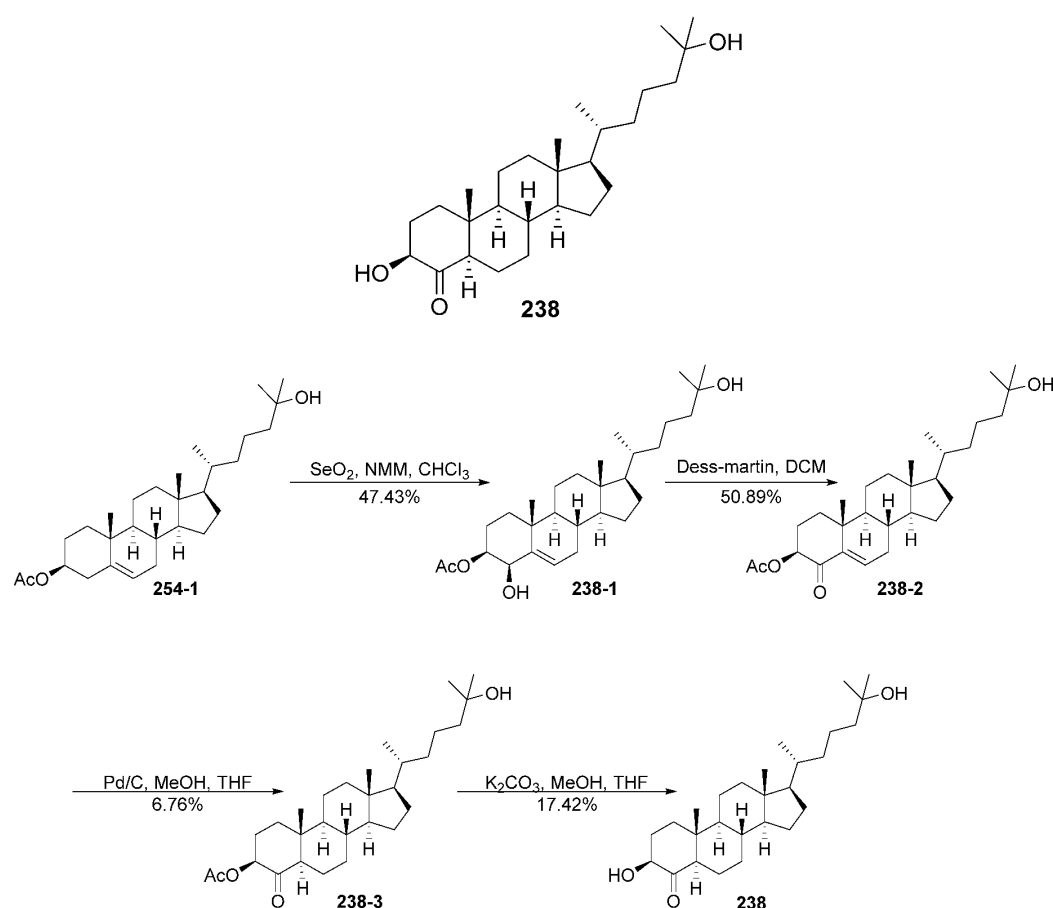
第三步 称取乙酸-(1R, 3aS, 5aR, 7S, 9aS, 11aR)-4-羟基-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-3a, 6, 6, 9a, 11a-五甲基-2, 3, 3a, 3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**237-2**) (20 mg, 0.040 mmol)溶于乙酸乙酯 (3 mL)和醋酸 (0.3 mL)的混合溶剂中, 加入钯碳 10%Pd, 含 40-60%水 (30 mg, 0.282 mmol), 二氧化铂 (3 mg, 0.013 mmol), 随后氢气置换, 升至 80℃, 压力升至 200 psi 搅拌。HNMR 监测反应, 搅拌过夜 (~48 小时*3) 后, 停止加热, 冷却至室温后过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥, 浓缩后得乙酸-(1R, 3aS, 5aR, 7S, 9aR, 11aR)-4-羟基-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-3a, 6, 6, 9a, 11a-五甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**237-3**) (15.6 mg, 0.029 mmol, 70%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 4.50 – 4.40 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.26 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.43 (s, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 0.84 (s, 3H), 0.81 (s, 1H), 0.75 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 174.33, 170.98, 110.00, 47.26, 46.18, 45.96, 37.61, 36.57, 35.73, 34.49, 31.71, 31.49, 23.97, 21.71。

第四步 称取乙酸-(1R, 3aS, 5aR, 7S, 9aR, 11aR)-4-羟基-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-3a, 6, 6, 9a, 11a-五甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**237-3**) (25 mg, 0.050 mmol)溶于 THF (3 mL)中, 冰浴降温冷却, 滴加甲基锂 (0.464 mL, 0.743 mmol), 滴加完后, TLC (二氯甲烷: 甲醇=10:1)检测反应完全。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 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=10: 1~1: 1) 纯化得: (1R, 3aS, 5aR, 7S, 9aR, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-3a, 6, 6, 9a, 11a-五甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-4,7-二醇 (**237**) (12 mg, 0.021 mmol, 43.04%)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 3.45 (td, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.68 – 1.49 (m, 8H), 1.41 (d, J = 13.4 Hz, 7H), 1.27 (q, J = 12.6, 10.3 Hz, 4H), 1.15 (s, 6H), 1.05 – 0.96 (m, 3H), 0.94 (d, J = 4.1 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.86 – 0.82 (m, 1H), 0.79 (d, J = 7.6 Hz, 6H)。¹³C NMR (100 MHz, Methanol-d₄) δ 78.12, 72.24, 70.04, 52.10, 49.88, 45.64, 45.57, 43.86, 38.35, 37.32, 36.81, 36.34, 36.00,

35.87, 31.87, 31.78, 28.14, 27.83, 27.67, 27.23, 26.91, 20.59, 19.95, 17.95, 15.39, 14.82, 13.52, 12.97.
LCMS:[M-2H₂O-OH]⁺ =409.5.

实施例 238

化合物 238 3 β , 25-二羟基-5 α -胆甾-4-酮 的制备



第一步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (254-1) (1.4 g, 3.261 mmol)溶于氯仿 (22 mL), 加入二氧化硒 (455.37 mg, 4.104 mmol)和 N-甲基吗啉 (989.44 mg, 9.782 mmol), 反应体系在 75°C 搅拌过夜, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 监测反应。浓缩反应液得到 2 g 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=20: 1~10: 1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (238-1) (750 mg, 1.547 mmol, 47.43%)淡黄色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.68 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 3H), 1.89 – 1.79 (m, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 3H), 1.55 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.46 – 1.41 (m, 4H), 1.36 (d, J = 12.0 Hz, 5H), 1.25

(d, $J = 12.0$ Hz, 4H), 1.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 9H), 1.17 – 1.08 (m, 4H), 1.08 – 0.98 (m, 4H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 – 0.80 (m, 2H), 0.66 (s, 3H).

第二步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (**238-1**) (750 mg, 1.628 mmol)溶于二氯甲烷 (15 mL)中, 加入戴斯-马丁氧化剂 (1380.96 mg, 3.256 mmol), 室温搅拌 1 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应, 过滤, 滤液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 1g 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=15:1~5:1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-6-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-*i*]菲-7-基酯 (**238-2**) (400 mg, 0.828 mmol, 50.89%)淡黄色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.35 (dd, $J = 5.0, 2.6$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 12.5, 7.1$ Hz, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.06 – 2.00 (m, 3H), 1.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 19.3, 11.2$ Hz, 1H), 1.53 – 1.44 (m, 3H), 1.43 – 1.37 (m, 4H), 1.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.24 (s, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.15 – 1.08 (m, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H).

第三步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-6-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-*i*]菲-7-基酯 (**238-2**) (420 mg, 0.916 mmol)溶于四氢呋喃 (20 mL)和甲醇 (10 mL)中, 加入钯(钯炭) (200 mg, 1.879 mmol), 在氢气环境下室温搅拌 1 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应。过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液浓缩得到 420mg 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (**238-3**) (30 mg, 0.062 mmol, 6.76%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.14 (dd, $J = 12.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.15 – 1.06 (m, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 – 0.77 (m, 2H), 0.73 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).

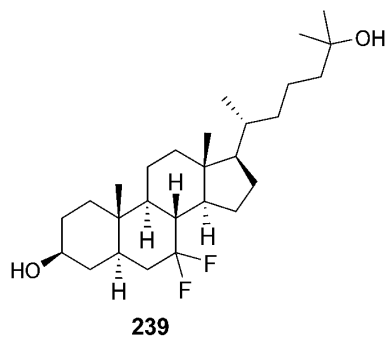
第四步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1, 2-*i*]菲-7-基酯 (**238-3**) (30 mg, 0.065 mmol)溶于四氢呋喃 (1 mL)和甲醇 (2 mL)中, 加入碳酸钾 (45.00 mg, 0.326 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应。过滤反应液, 滤液直接浓缩得到 30mg 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 得到 3 β , 25-二羟基-5 α -胆甾-4-酮 (**238**) (5 mg, 0.011 mmol, 17.42%), 白色固体。

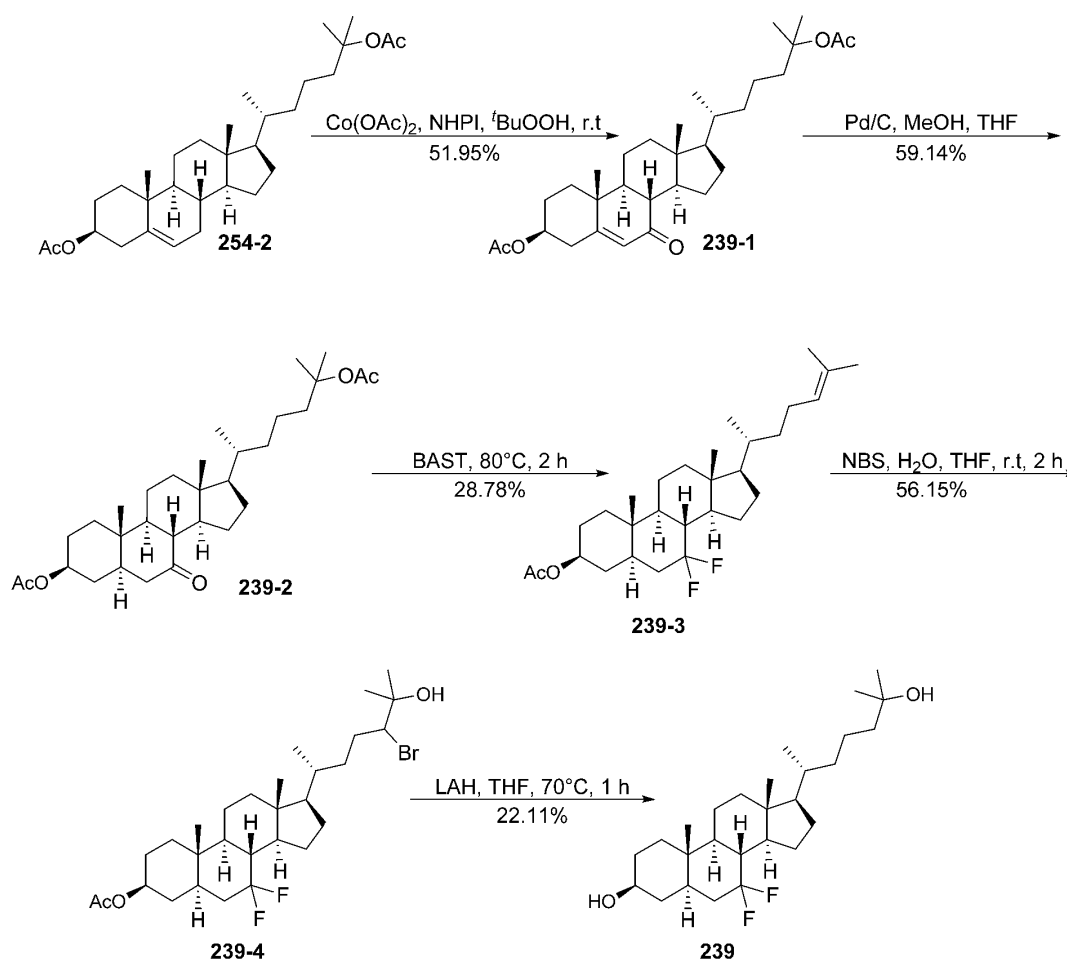
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.79 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.18 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.54 – 1.36 (m, 6H), 1.30 – 1.25 (m, 4H), 1.16 – 1.07 (m, 5H), 1.01 (s, 6H), 0.98 – 0.88 (m, 4H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.83 – 0.67 (m,

3H), 0.58 (d, J = 3.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmsO) δ 212.35, 74.51, 69.22, 56.16, 56.11, 56.05, 53.85, 44.54, 42.61, 42.55, 36.57, 35.70, 35.64, 34.86, 32.56, 31.13, 30.38, 29.83, 29.64, 28.23, 24.19, 21.65, 20.68, 20.62, 18.94, 13.81, 12.30. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419.30$.

实施例 239

化合物 239 乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 的制备





第一步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-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 (254-2) (800 mg, 1.644 mmol)溶于丙酮 (16 mL)中, 加入醋酸钴 (2.91 mg, 0.016 mmol), N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (26.81 mg, 0.164 mmol)和叔丁基过氧化氢 (592.48 mg, 6.574 mmol), 反应体系在室温搅拌 18 小时, TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。反应结束后反应液加水, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 1g 粗品。柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=30: 1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-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-i]菲-7-基酯 (239-1) (450 mg, 0.854 mmol, 51.95%)淡黄色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 2.56 – 2.34 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 3H), 1.56 – 1.49 (m, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.35 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 9.0 Hz, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.09 – 0.96 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.66 (d, J = 2.7 Hz, 3H).

第二步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-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-i]菲-7-基酯 (**239-1**) (400 mg, 0.799 mmol)溶于四氢呋喃 (12 mL)和甲醇 (24 mL)中, 加入钯炭 (200 mg, 1.879 mmol)。反应体系在氢气环境下室温搅拌 1 小时, TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。过滤, 滤液浓缩得到 50g 粗品。柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=30: 1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**239-2**) (250 mg, 0.472 mmol, 59.14%)淡黄色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.64 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 2H), 1.50 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 – 1.09 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.63 (d, J = 2.6 Hz, 3H).

第三步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**239-2**) (250 mg, 0.497 mmol)溶于双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫 (10 mL)中, 升温至 80°C 搅拌 2 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 监测完全。反应液降温至室温, 用乙酸乙酯稀释后加入水中淬灭, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 300 mg 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-4,4-二氟-9a, 11a-二甲基-1-[(2R)-6-甲基庚-5-烯-2-基]十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**239-3**) (70 mg, 0.143 mmol, 28.78%)淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.55 (dt, J = 11.2, 6.1 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.89 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 11.7 Hz, 4H), 1.21 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.04 – 0.97 (m, 2H), 0.93 (s, 1H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.63 – 0.53 (m, 3H).

第四步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-4,4-二氟-9a, 11a-二甲基-1-[(2R)-6-甲基庚-5-烯-2-基]十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**239-3**) (70 mg, 0.151 mmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)和水 (0.75 mL)中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (26.8 mg, 0.15 mmol), 室温搅拌 2 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 监测。反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 100 mg 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-5-溴-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-4,4-二氟-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**239-4**) (50 mg, 0.085 mmol, 56.15%)淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.74 (s, 1H), 4.55 (dt, J = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 22.2, 11.1 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.70 (s, 4H), 1.59 (d, J = 22.7 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 20.7 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 11.9 Hz, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 1.04 – 0.95 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.61 (d, J = 3.8 Hz, 3H).

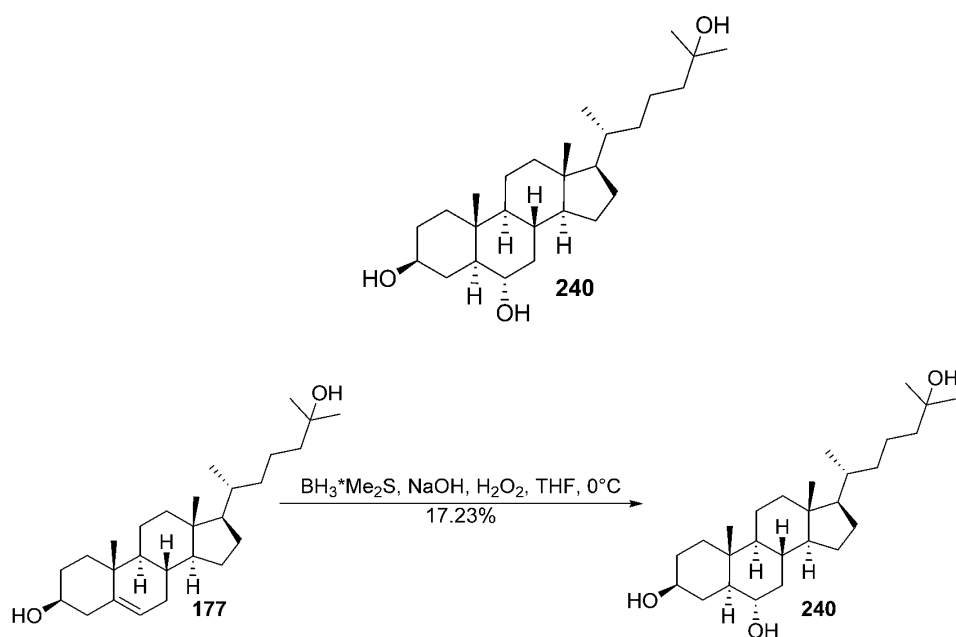
第五步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-5-溴-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-4,4-二氟-

9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**239-4**) (50 mg, 0.089 mmol)溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入四氢铝锂 (33.79 mg, 0.890 mmol), 70°C 搅拌 1 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 监测。反应液加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 60 mg 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**239**) (10 mg, 0.020 mmol, 22.11%), 白色固体。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 5H), 1.50 – 1.38 (m, 2H), 1.35 – 1.29 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 1.15 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 1.12 – 1.03 (m, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.93 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 20.4 Hz, 3H), 0.58 (d, J = 18.8 Hz, 3H). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 69.22, 55.15, 50.26, 48.68, 44.54, 43.11, 37.19, 36.60, 36.27, 35.60, 35.00, 31.45, 29.82, 28.41, 25.60, 21.16, 20.68, 19.02, 12.07, 11.48. LC-MS: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{HF}]^+ = 403.40$.

实施例 240

化合物 **240** 胆甾-3 β , 6 α , 25-三醇 的制备

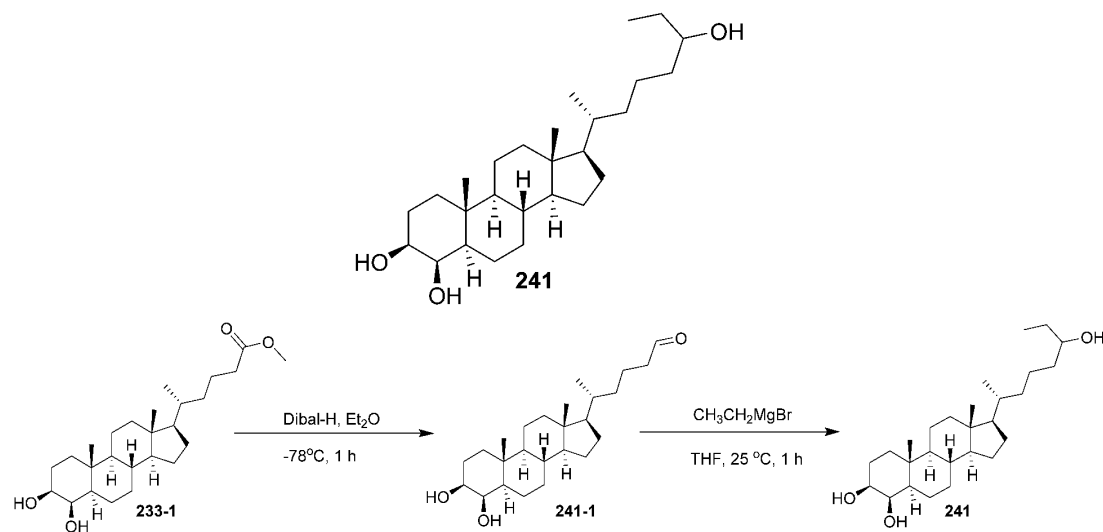


将胆甾-6(5)-烯-3 β , 25-二醇 (**177**) (50 mg, 0.07 mmol)溶解在四氢呋喃 (5 mL)中, 氮气保护, 降温至 -10°C , 滴加硼烷二甲硫醚溶液 1M (0.37 mL, 0.42 mmol)后, 自然升至室温搅拌 3h, 冰浴降温至 0°C , 加入氢氧化钠 (10 M, 57.6 mg, 0.84 mmol), 接着滴入双氧水(31%, 48 mg, 0.84 mmol), 室温搅拌 16 h, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应完全。加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 =30: 1~2: 1)纯化得到化合物胆甾-3 β , 6 α , 25-三醇 (**240**) (10 mg, 0.021

mmol, 17.23%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.56 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.40 (s, 7H), 1.25 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.03 (s, 2H), 1.03 (s, 4H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 71.22, 71.09, 69.40, 56.09, 53.74, 51.64, 43.08, 42.64, 41.64, 37.22, 35.69, 34.25, 31.01, 29.65, 23.99, 20.95, 20.49, 18.18, 0.99. ELSD-MS: [M-H₂O-OH]⁺ = 385.7.

实施例 241

化合物 241 24-(1-羟基丙基)-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备



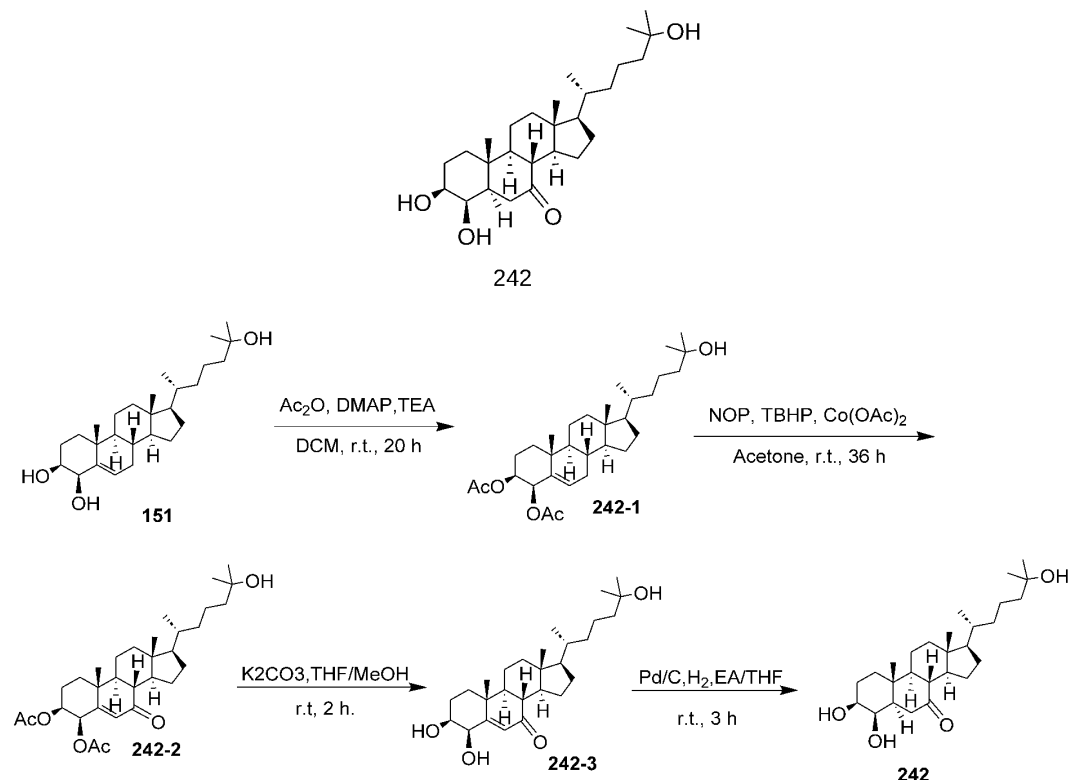
第一步 将化合物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (233-1) (40 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) 溶解在乙醚 (10 mL) 中, 将反应体系降温至-78°C, 加入二异丁基氢化铝 (0.5 mL, 0.5 mmol, 6.0 eq, 1mol/L), 反应体系在-78°C 搅拌 1 h。通过 TLC 板 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应完全。加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释反应体系, 用饱和酒石酸钠 (20 mL) 淬灭反应, 使用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 收集有机相用 20 mL 水洗两次, 使用无水硫酸钠干燥, 有机相真空旋干得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 74:26) 纯化得到白色固体(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]己醛 (241-1) (30 mg, 纯度 40%, 收率 35%)。

第二步 将化合物(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]己醛 (241-1) (30 mg, 0.031 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (8mL), 将反应体系冷却至 0°C 后, 缓慢加入乙基溴化镁 (0.077 mL, 0.154 mmol, 5eq), 反应体系在室温搅拌 1h。通过 TLC 板 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 检测反应完全。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 = 74 :26) 得到白色固体 24-(1-羟基丙基)-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (241) (10.55 mg, 纯度 93.23%, 收率 76%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 5.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 5H), 1.43 – 1.33 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 9.8$ Hz, 8H), 1.19 (s, 3H), 1.08 – 0.99 (m, 4H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 0.61 (s, 3H), 0.54 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 74.86, 73.49, 72.31, 56.57, 56.10, 55.26, 48.84, 42.61, 39.91, 37.50, 36.88, 35.50, 35.40, 32.40, 31.44, 30.20, 29.71, 28.25, 26.00, 25.87, 24.21, 22.10, 20.59, 18.65, 14.68, 12.07, 9.90. LCMS $[\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^+ = 385$

实施例 242

化合物 242 25-羟基-4 β -羟基-3 β -羟基-5 α -胆甾-7-酮 的制备



第一步 在室温下将胆甾-6(5)-烯-3 β ,4 β ,25-三醇 (151) (363 mg, 0.87 mmol)溶解于二氯甲烷(10 mL)的 50 mL 圆底烧瓶中,在室温下加入三乙胺 (702 mg, 6.94 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (106 mg, 0.87 mmol) 和乙酸酐 (265 mg, 2.60 mmol), 随后在室温下搅拌 16 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=8:1)检测反应完全后,用水(50 mL)淬灭,乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3)萃取,有机相饱和盐水 (50 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=8:1),得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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-6-基酯 (242-1) (334 mg, 纯度: 95%, 产率: 72.79%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.89 – 5.73 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.78 – 4.72 (m,

1H), 2.07 (s, 3H), 2.05 – 2.01 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.63 – 1.31 (m, 15H), 1.28 – 1.25 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.09 – 0.96 (m, 4H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 – 0.81 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

第二步 在室温下将乙酸-(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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-6-基酯 (**242-1**) (170 mg, 0.34 mmol)溶解于丙酮(5 mL)的 50 mL 圆底烧瓶中, 在室温下加入 N-羟基邻苯二甲酰亚 (11 mg, 0.068 mmol), 醋酸钴 (6 mg, 0.034 mmol) 和叔丁基过氧化氢 (122 mg, 1.35 mmol), 随后在室温下搅拌 16 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)检测反应完全后, 用水(20 mL)淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 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=5:1), 得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-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-i]菲-6-基酯 (**242-2**) (90 mg, 纯度: 90%, 产率: 46.36%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.80 (dt, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 – 1.80 (m, 4H), 1.51 – 1.24 (m, 16H), 1.21 (s, 6H), 1.20 – 0.98 (m, 5H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.20, 170.06, 169.47, 158.31, 131.14, 73.61, 71.51, 71.12, 54.68, 50.80, 49.91, 45.95, 44.37, 43.06, 38.53, 37.93, 36.42, 35.80, 35.69, 29.31, 29.27, 28.52, 26.20, 22.21, 21.15, 20.99, 20.78, 18.83, 17.91, 11.92.

第三步 在 50 mL 圆底烧瓶中, 将乙酸-(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-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-i]菲-6-基酯 (**242-2**) (50 mg, 0.097 mmol)溶解于四氢呋喃(1 mL)和甲醇 (1 mL) 的 50 mL 圆底烧瓶中, 在室温下加入碳酸钾 (67 mg, 0.48 mmol)和水 (0.5 mL), 随后在室温下搅拌 2 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)检测反应完全后, 用水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 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=3:1), 得到白色固体 2,5-羟基-4 β -羟基-3 β -羟基胆甾-6(5)-烯-7-酮 (**242-3**) (40 mg, 纯度: 90%, 产率: 85.99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (s, 1H), 4.28 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 11.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.06 – 1.88 (m, 5H), 1.78 – 1.71 (m, 4H), 1.58 – 1.35 (m, 7H), 1.37 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.19 – 1.00 (m, 5H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.69 (s, 3H).

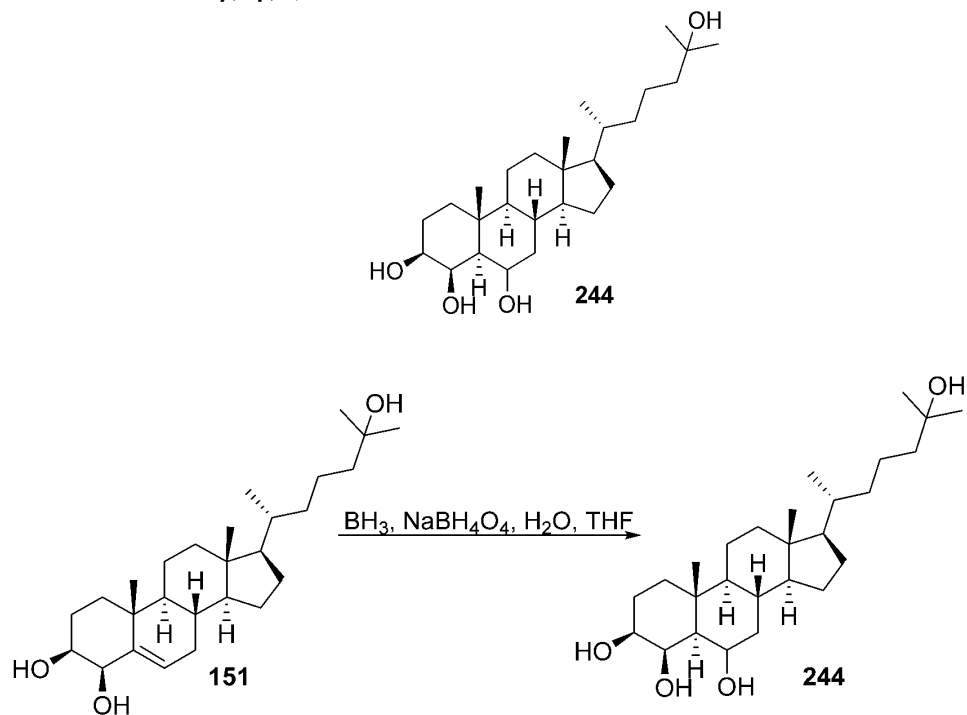
第四步 在 50 mL 圆底烧瓶中, 将 2,5-羟基-4 β -羟基-3 β -羟基胆甾-6(5)-烯-7-酮 (**242-3**) (30 mg, 0.069 mmol)溶解于四氢呋喃(1 mL)和乙酸乙酯(1 mL), 在室温下加入 10%Pd/C(30 mg), 室温下将混合物在氢气氛围中搅拌 3 小时。TLC (乙酸乙酯/石油醚=1:1)检测反应完全。反应结束后, 用乙酸乙酯(20 mL)稀释反应液, 通过硅藻土过滤, 浓缩有机相, 硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得白色固体 2,5-羟基-4 β -羟基-3 β -羟基胆甾-7-酮 (**242**) (23 mg, 纯度: 98.06 %, 产率: 74.78 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.39 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.80 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.92 – 1.89 (m, 1H), 1.83 – 1.76 (m,

2H), 1.72 – 1.55 (m, 3H), 1.45 – 1.41 (m, 3H), 1.34 – 1.28 (m, 6H), 1.25 – 1.23 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.04 (s, 6H), 1.00 – 0.91 (m, 5H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.60 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 212.65, 73.62, 71.66, 69.23, 55.58, 55.04, 50.12, 49.56, 49.40, 44.60, 44.39, 42.60, 38.81, 36.68, 36.49, 36.06, 35.60, 29.88, 29.71, 28.49, 26.02, 25.07, 21.12, 20.74, 19.12, 14.50, 12.37. LCMS ($\text{M} + \text{Na}$) $^{+} = 457.3$

实施例 244

化合物 244 胆甾-3 β , 4 β , 6, 25-四醇 的制备

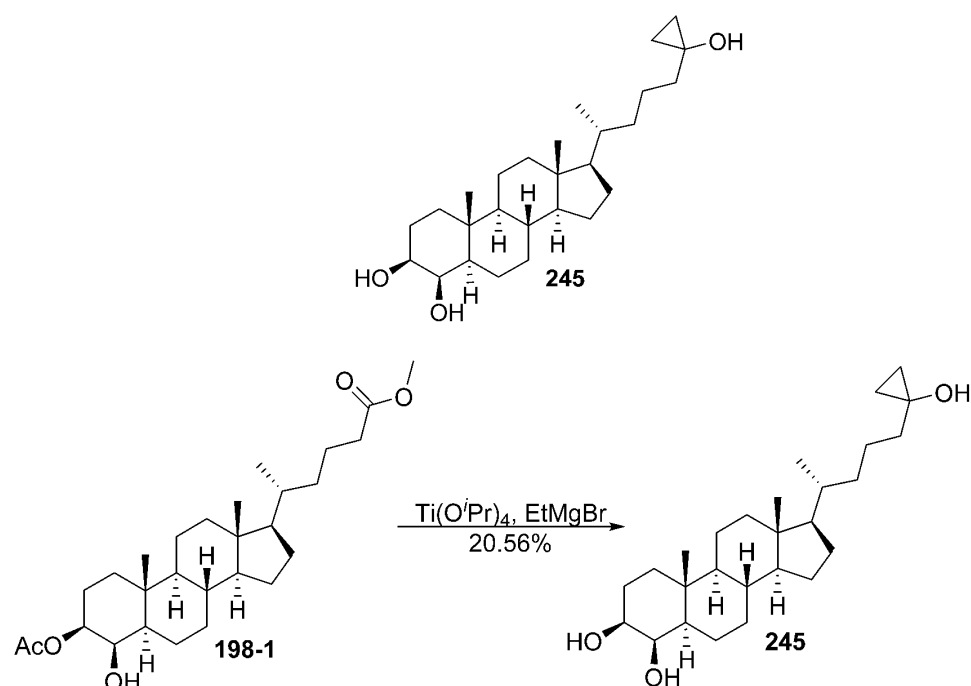


将胆甾-6(5)-烯-3 β , 4 α , 25-三醇 (151) (30 mg, 0.072 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气保护, 降温至 -10°C , 滴加硼烷 (0.717 mL) 后, 自然升至室温搅拌 3h, 0°C 滴加水 (0.2 mL), 加入过氧硼酸钠 (28 mg, 0.717 mmol), 室温搅拌 16 h, TLC (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 监测反应。后加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析(二氯甲烷: 甲醇=100%~20%)纯化得到化合物胆甾-3 β , 4 β , 6, 25-四醇 (244) (10 mg, 0.005 mmol, 24%)。 ^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 4.41 (s, 0.77H), δ 4.25 (s, 0.22H), 3.94 (s, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 1.82 (m, 9H), 1.66 (m, 5H), 1.37 (ddd, $J = 26.5, 13.5, 6.2$ Hz, 8H), 1.23 (s, 2H), 1.19 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.08 – 0.96 (m, 4H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.66 (s, 2H), 0.63 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ , 71.14, 56.46, 56.27, 44.37, 42.65, 35.73, 29.33, 29.12, 28.31, 25.77, 20.81, 18.63, 12.07, 1.00. ELSD-MS: $[\text{M}-\text{OH}]^{+} = 419.3$, $[\text{M} + \text{Na}]^{+} = 459.4$.

实施例 245

化合物 245 (1R, 3aS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 11aR)-1-[(2R)-5-(羟基环丙基)戊-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-

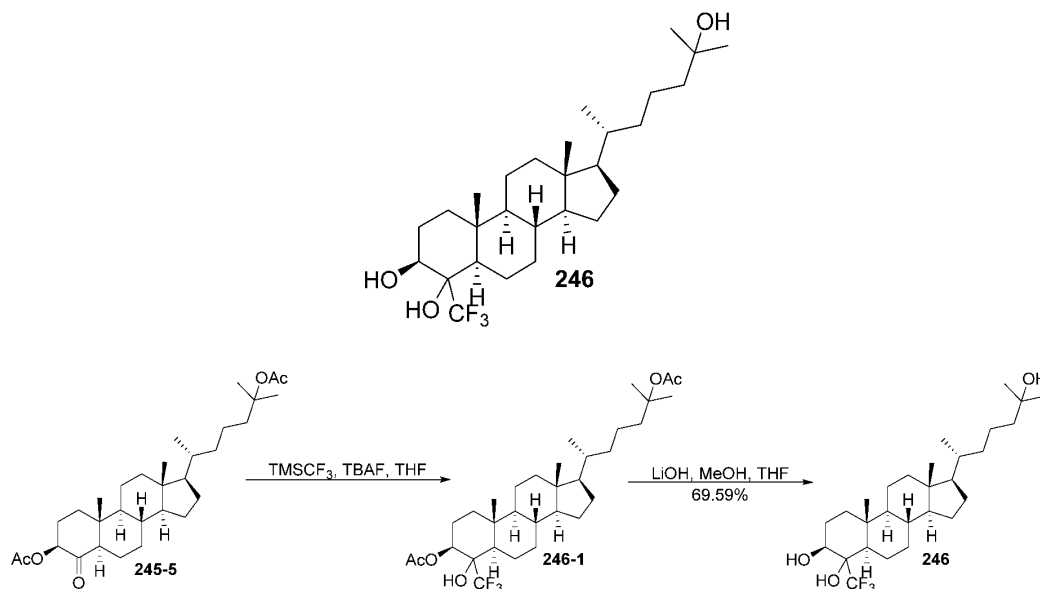
1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 的制备



将化合物乙酸-(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 (**198-1**) (50 mg, 0.112 mmol)溶解在四氢呋喃 (5 mL), 室温加入钛酸四异丙酯(95.6 mg, 0.670 mmol), 氮气换气三次, 在室温滴加乙基溴化镁 (1.080 mL)。室温搅拌 1 h, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测反应完全。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离干燥粗品, 经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=60:1~1: 1)纯化得(1R, 3aS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 11aR)-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 (**245**) (10 mg, 0.022 mmol, 20.56%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.72 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.37 (s, 7H), 1.24 (s, 5H), 1.05 (s, 4H), 1.00 (s, 4H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 0.71 (s, 2H), 0.63 (s, 3H), 0.42 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 76.66, 72.17, 55.93, 42.57, 38.81, 36.86, 35.36, 29.50, 28.37, 25.95, 24.16, 20.28, 13.43, 0.99. LC-MS: [M-H₂O-OH]⁺=383.4.

实施例 246

化合物 **246** 4-(三氟甲基)-5 α -胆甾-3 β ,4,25-三醇 的制备



第一步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-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 (**245-5**) (60 mg, 0.12 mmol)溶于四氢呋喃 (5 mL)中, 加入四丁基氟化铵 (3.12 mg, 0.012 mmol)和(三氟甲基)三甲基硅烷 (339.42 mg, 2.387 mmol), 室温搅拌 1 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应。加水稀释, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 80mg 粗品。柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=50:1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-基]-6-羟基-9a, 11a-二甲基-6-(三氟甲基)十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**246-1**) (40 mg, 0.066 mmol, 55.59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.89 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.56 (td, J = 32.5, 29.8, 9.7 Hz, 5H), 1.32 (s, 6H), 1.27 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.16 – 0.99 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 1H), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.76 (s, 1H), 0.58 (s, 3H)。

第二步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-基]-6-羟基-9a, 11a-二甲基-6-(三氟甲基)十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**246-1**) (40 mg, 0.070 mmol)溶于甲醇 (1 mL)和四氢呋喃 (2 mL)中, 加入氢氧化锂 (1 mL, 1.000 mmol), 室温搅拌 18 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应, 浓缩得到 50mg 粗品, 柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 纯化得到 4-(三氟甲基)-5α-胆甾-3β,4,25-三醇 (**246**) (25 mg, 0.049 mmol, 69.59%)白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.89 (s, 1H), 4.85 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.99 – 1.72 (m, 2H), 1.60 (d, J = 21.0 Hz, 5H), 1.48 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 14.5 Hz, 4H), 1.16 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 1.09 (d, J = 18.4 Hz, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.97 (s, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.81 – 0.68 (m, 2H), 0.58 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 69.19, 69.11, 56.32, 56.09, 55.16, 47.34, 44.54, 42.41, 36.58, 36.37, 36.08, 35.64, 34.60, 32.14, 29.85, 29.64, 28.28, 27.51, 24.10, 20.67, 18.92, 14.50, 12.29。

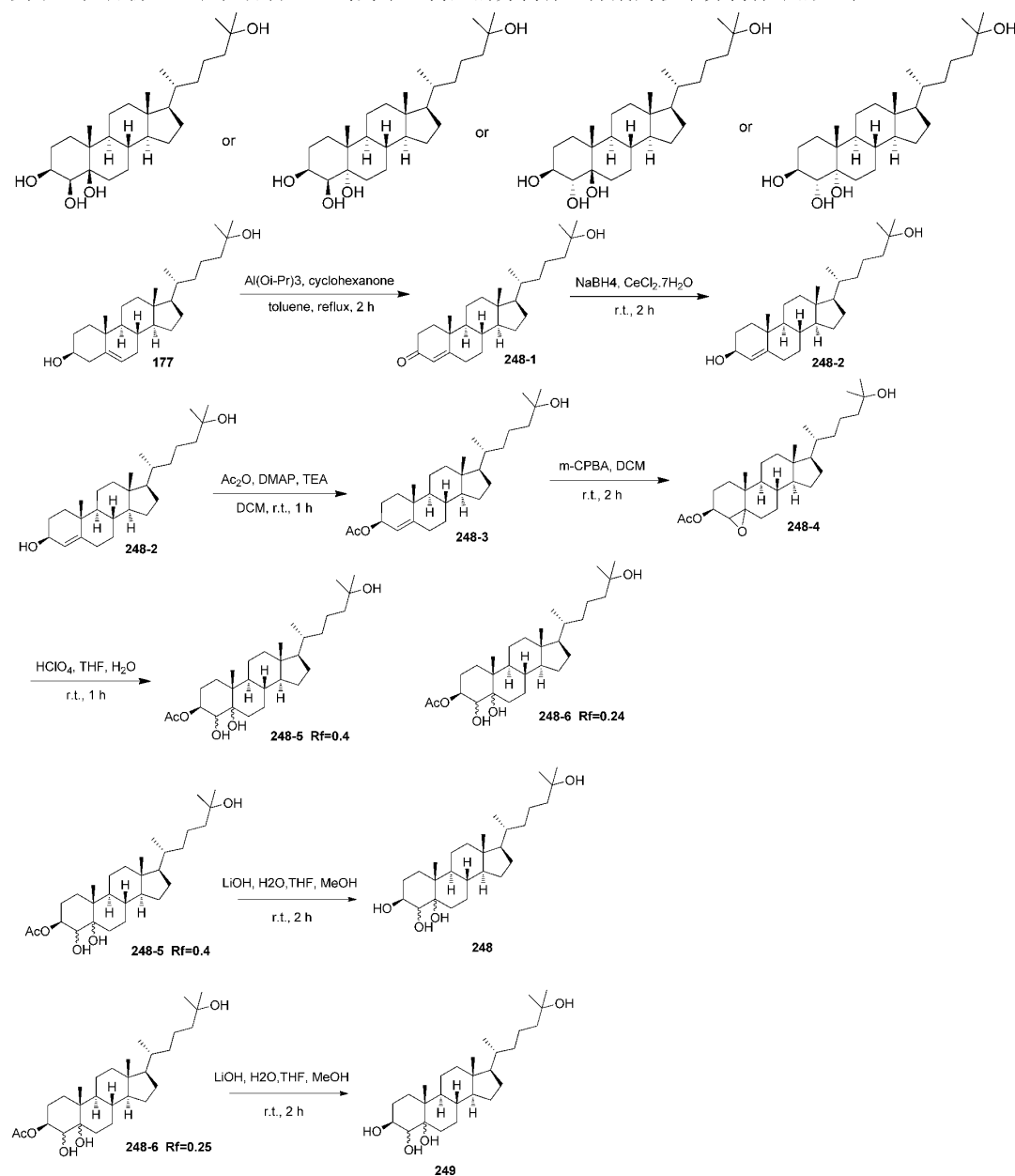
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -70.57. ELSD-MS: $[\text{M}-\text{OH}]^+ = 471.4$.

实施例 248 & 249

化合物 248 胆甾-3 β ,4,5,25-四醇异构体 2 的制备

化合物 249 胆甾-3 β ,4,5,25-四醇异构体 1 的制备

其中, 化合物 248 和化合物 249 均为单一构型的异构体, 分别为以下异构体中的一个:



第一步 在室温下将 (1R,3aS,7S,9aR,11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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-a]菲-7-醇 (177) (1.0 g, 2.48 mmol) 溶解于无水

甲苯 (30 mL) 的 100 mL 圆底烧瓶中, 升温到 110℃, 向其中缓慢滴加环己酮(10 mL)和异丙醇铝(1.7 g, 2.48 mmol)的甲醇溶液, 随后在 110℃下搅拌 3 小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5: 1)监测反应, 反应结束后, 用饱和氯化铵 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯(40 mL×3)萃取, 有机相饱和盐水 (800 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5: 1), 得到白色固体 2, 5-羟基胆甾-5(4)-烯-3-酮 (**248-1**) (767 mg, 纯度: 90%, 产率: 69.38%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (s, 1H), 2.47 – 2.27 (m, 4H), 2.05 – 2.01 (m, 2H), 1.87 – 1.82 (m, 2H), 1.70 – 1.24 (m, 15H), 1.22 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.12 – 1.00 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H).
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.69, 171.71, 123.76, 71.09, 56.03, 55.87, 53.80, 44.39, 42.41, 39.62, 38.60,

第二步 在 50 mL 圆底烧瓶中, 将 25-羟基胆甾-5(4)-烯-3-酮 (**248-1**) (600 mg, 1.50 mmol) 溶解于甲醇 (25 mL), 在室温下加入七水和氯化铯(1.39 g, 3.75 mmol)和硼氢化钠 (141.63 mg, 3.75 mmol), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。TLC(乙酸乙酯/石油醚=1/4)监测反应, 反应结束后, 向反应液加入冰水(50 mL)中, 用二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 用饱和食盐水(60 mL)洗涤萃取的有机溶液, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化分离(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=20%), 在真空中浓缩除去溶剂, 得到白色固体胆甾-5(4)-烯-3β,25-二醇 (**248-2**) (510 mg, 纯度: 80%, 产率: 67.66%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.13 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 4H), 1.86 – 1.69 (m, 6H), 1.43 – 1.35 (m, 12H), 1.21 (s, 6H), 1.14 – 1.05 (m, 5H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)

第三步 在室温下将胆甾-5(4)-烯-3β,25-二醇 (**248-2**) (450 mg, 1.12 mmol) 溶解于二氯甲烷(10 mL)的 50 mL 圆底烧瓶中, 在室温下加入三乙胺 (340 mg, 3.36 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (27.31 mg, 0.224 mmol) 和乙酸酐 (171.14 mg, 1.68 mmol), 随后在室温下搅拌 2 小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应。反应结束后, 用水(50 mL)淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机相饱和盐水 (50 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=5: 1), 得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,5,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**248-3**) (440 mg, 纯度: 90%, 产率: 79.68%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.26 – 5.20 (m, 2H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.68 (m, 4H), 1.62 – 1.27 (m, 16H), 1.21 (s, 6H), 1.18 – 1.08 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 – 0.95 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

第四步 在室温下将乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,5,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**248-3**) (250 mg, 0.562 mmol) 溶解于二氯甲烷(5 mL)的 50 mL 圆底烧瓶中, 在室温下加入间氯过氧苯甲酸 (145.51 mg, 0.843 mmol), 随后在室温下搅拌 2 小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应。反应结束后, 用饱和亚硫酸钠 (20 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭, 二氯甲烷 (20 mL×3) 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=5: 1), 得到白色固体 (2S,

4aR, 4bS, 6aR, 7R, 9aS, 9bS)-7-((R)-6-羟基-6-甲基庚烷-2-基)-4a, 6a-二甲基十六烷氢环戊烷[7,8]菲[1,10a-b]-2-乙酸酯 (**248-4**) (230 mg, 纯度: 90%, 产率: 79.92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.14 – 5.10 (m, 0.57H), 4.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.26 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 3.3 Hz, 0.5H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 1.73H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 5H), 1.69 – 1.33 (m, 32H), 1.21 (s, 9.44H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 1.72H), 1.03 – 0.97 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 4.74H), 0.68 (s, 1.74H), 0.65 (s, 3H)。

第六步 在室温下将(2S,4aR,4bS,6aR,7R,9aS,9bS)-7-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-4a,6a-二甲基-1a,2,3,4,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11-十六氢环戊并[1',2':1,2]菲并[8,8a-b]氧杂环丙烷-2-醇 (**248-4**) (40 mg, 0.087 mmol)溶解于丙酮(2 mL)的 50 mL 圆底烧瓶中, 向反应液中滴加高氯酸的 10%水溶液(0.087 mL, 0.087 mmol), 随后在室温下搅拌 16 小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1: 1)监测反应。反应结束后, 向反应液加入饱和碳酸氢钠(10 mL)中, 用二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 用饱和食盐水(10 mL)洗涤萃取的有机溶液, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩有机相, 硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1: 1), 乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a,6-二羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯异构体 1 (**248-6**) (R_f=0.24) (15 mg, 纯度: 80 %, 产率: 28.87%) (15 mg, 纯度: 80 %, 产率: 28.87%) 和异构体 2 (**248-5**) (R_f值 0.4) (20 mg, 纯度: 80 %, 产率: 38.50%)。 **248-5** (R_f=0.4): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.46 – 5.16 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 3H), 1.76 – 1.70 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 7H), 1.47 – 1.35 (m, 10H), 1.21 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 5H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。 **248-6** (R_f=0.24): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.44 – 3.99 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.50 (m, 11H), 1.47 – 1.31 (m, 12H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.07 – 0.98 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H)。

第七步 在室温下将乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a,6-二羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯异构体 (**248-5**) (R_f=0.4)(15 mg, 0.031 mmol)溶解于四氢呋喃(0.5 mL)和甲醇(0.5 mL)的 50 mL 圆底烧瓶中, 在室温下加入氢氧化锂, 一水合物 (6.57 mg, 0.157 mmol)和水 (0.3 mL), 随后在室温下搅拌 2 小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:2)监测反应, 反应结束后, 用水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机相饱和盐水 (10 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=1:2), 得到白色固体胆甾-3β,4,5,25-四醇异构体 1 (**248**)

248: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.80 – 1.58 (m, 10H), 1.51 – 1.33 (m, 13H), 1.21 (s, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.11 – 0.99 (m, 5H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 78.14, 75.68, 71.16, 68.40, 56.28, 56.14, 46.97, 44.41, 42.77, 39.96, 38.40, 36.43, 35.76, 34.56, 31.51, 30.65, 29.71, 29.34, 29.20, 28.27, 25.84, 25.69, 24.10, 20.81, 20.53, 18.62, 15.59, 12.16。 LCMS: [M+ H-2H₂O]⁺=401

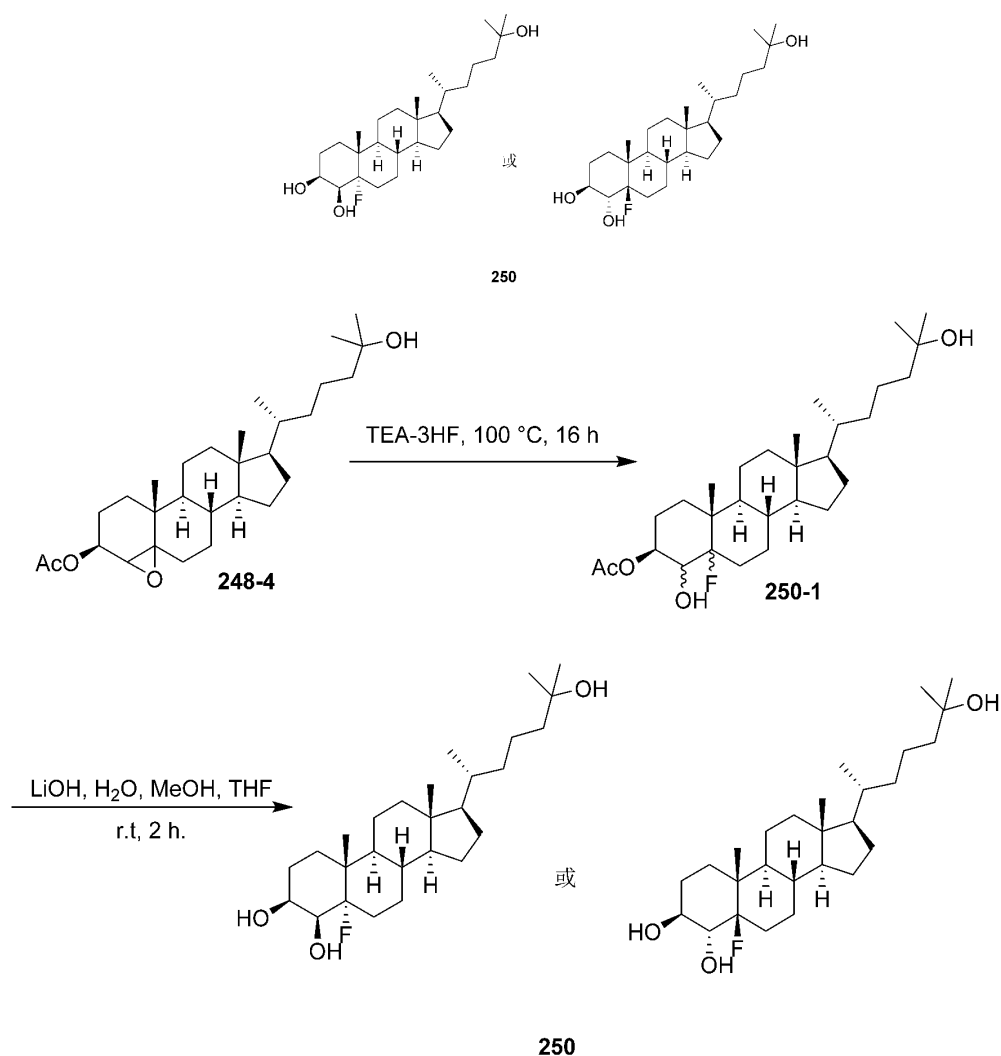
参考实施例 248, 将乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a,6-二羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-

9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯异构体 (**248-5**) ($R_f=0.4$) 换成乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a,6-二羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯异构体 (**248-6**) ($R_f=0.24$) 得白色固体胆甾-3 β ,4,5,25-四醇异构体 2 (**249**)

249: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.19 – 4.12 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.83 – 1.58 (m, 10H), 1.49 – 1.33 (m, 13H), 1.21 (s, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.10 – 0.99 (m, 5H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 78.14, 75.67, 71.15, 68.40, 56.28, 56.14, 46.97, 44.41, 42.77, 39.96, 38.40, 36.43, 35.76, 34.56, 31.51, 31.44, 30.65, 30.19, 29.71, 29.34, 29.21, 28.27, 25.84, 25.69, 24.10, 20.81, 20.53, 18.62, 15.59, 12.16. LCMS: $[\text{M} + \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^+ = 401$

实施例 250

化合物 **250** 5-氟胆甾-3 β ,4,25-三醇 的制备

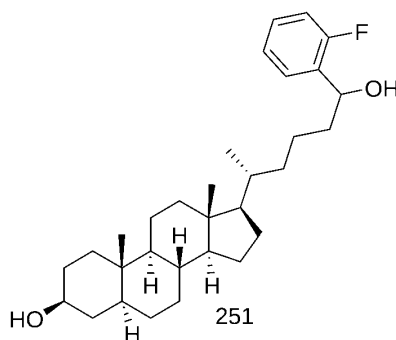


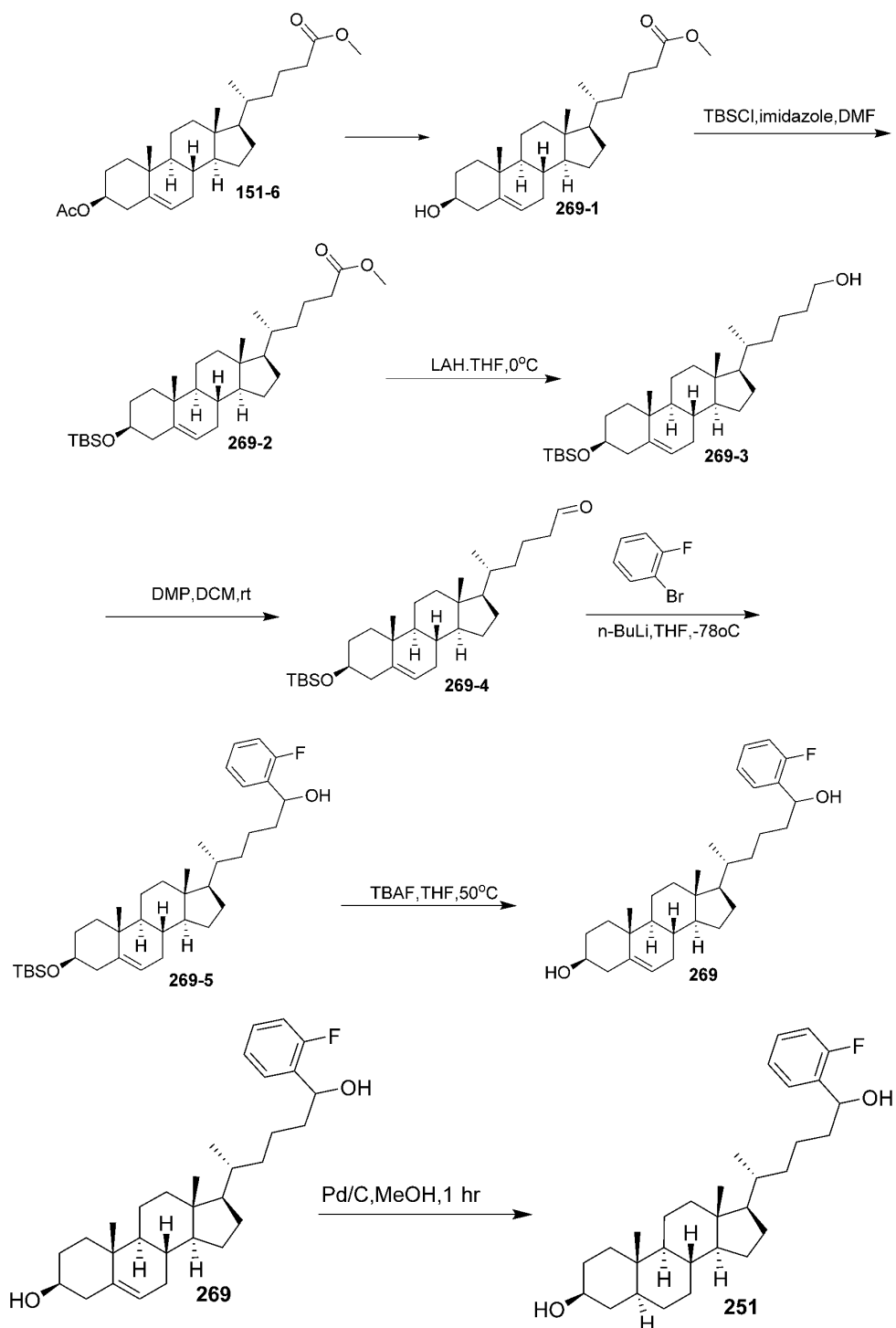
第一步 在室温下将(2S, 4aR, 4bS, 6aR, 7R, 9aS, 9bS)-7-((R)-6-羟基-6-甲基庚烷-2-基)-4a, 6a-二甲基-十六烷氢环戊烷[7,8]菲[1,10a-b]-2-乙酸酯(10 mg, 0.022 mmol)溶解于三乙胺三氢氟酸盐(0.301 mL, 1.845 mmol)的50 mL圆底烧瓶中, 在100℃下搅拌16小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)监测反应。反应结束后, 用水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 有机相饱和盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-氟-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯(15 mg, 纯度: 80%, 产率: 23.00%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 4H), 2.05 – 1.98 (m, 4H), 1.82 – 1.46 (m, 22H), 1.21 (s, 6H), 1.15 (s, 4H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -165.13 (s, 1F).

第二步 在室温下将乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-氟-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯(**250-1**)(12 mg, 0.025 mmol)溶解于四氢呋喃(1 mL)和甲醇(1 mL)的50 mL圆底烧瓶中, 在室温下加入氢氧化锂·水合物(5 mg, 0.125 mmol)和水(0.5 mL), 随后在室温下搅拌2小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)监测反应。反应结束后, 用水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 有机相饱和盐水(10 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=1:1), 得到白色固体5-氟胆甾-3β,4,25-三醇(**250**)(3.5 mg, 纯度:100%, 产率: 31.96%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.74 – 3.69 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 5H), 1.46 – 1.31 (m, 16H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 5H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -165.74 (s, 1F). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 75.60, 71.14, 69.65, 68.45, 57.66, 56.40, 56.10, 55.98, 46.77, 44.41, 42.67, 39.85, 36.41, 35.75, 34.41, 30.86, 30.84, 30.08, 29.87, 29.70, 29.33, 29.21, 28.26, 27.21, 27.10, 26.44, 25.82, 25.79, 25.26, 24.09, 20.80, 20.36, 18.61, 15.31, 15.24, 12.10. LCMS: (M-H₂O-F)⁺=401

实施例 251

化合物 **251** 24-[(2-氟苯基)(羟基)甲基]-5α-胆烷-3β-醇 的制备





第一步 试剂 (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 (**151-6**) (2 g, 4.50 mmol) 溶解在甲醇 (50 mL) 中, 滴加浓硫酸(98%)(1 mL, 18.76 mmol), 随后加热到回流搅拌 1 小时。TLC(石

油醚：乙酸乙酯 = 10:1) 监测反应完全后，反应液浓缩掉大部分溶剂，加入乙酸乙酯(~ 100 mL)，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次(~ 50 mL x 2)，饱和盐水(~ 50 mL) 洗涤一次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩干，粗品快速柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯 = 90:10 to 80:20) 得到白色固体(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]己酸甲酯(269-1) (1.8 g, 4.02 mmol, 收率 89.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37 – 5.33 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 7.7, 3.3 Hz, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 4H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.84 (ddd, J = 12.5, 7.5, 4.3 Hz, 3H), 1.75 – 1.60 (m, 4H), 1.59 – 1.35 (m, 9H), 1.33 – 1.04 (m, 7H), 1.03 – 0.99 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

第二步 化合物(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]己酸甲酯(269-1) (1.7 g, 4.38 mmol, 1.0 eq) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中，依次加入叔丁基二甲基氯硅烷(3.3 g, 21.85 mmol, 5.0 eq) 和咪唑 (1.5 g, 21.85 mmol, 5.0 eq)，反应加热到 100°C，TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应结束后，反应液降至室温，加入乙酸乙酯 (150 mL)，有机相水洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品快速硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=90:10) 得到无色蜡状物 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9bS,11aR)-7-{二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基}氧基]-11a-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(269-2) (1.9 g, 3.40 mmol, 收率 77.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.26 – 5.18 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 2.16 (d, J = 1.9 Hz, 4H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.39 (d, J = 3.0 Hz, 9H), 0.99 (s, 7H), 0.90 (s, 5H), 0.85 – 0.79 (m, 21H), 0.57 (s, 3H), -0.00 (s, 6H).

第三步 化合物(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9bS,11aR)-7-{二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基}氧基]-11a-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(269-2) (1.8 g, 3.58 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (50 mL) 中，加入四氢铝锂 (0.14 g, 3.580 mmol, 1.0 eq)，室温搅拌 30 min 后，TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应，反应结束后，反应液用十水合硫酸钠淬灭，随后过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品快速硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=80:20 to 70:30) 得到白色固体 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9bS,11aR)-7-{二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基}氧基]-11a-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-1-醇(269-3) (1.7 g, 3.22 mmol, 收率 90.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 13.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.47 (ddd, J = 13.9, 8.7, 4.5 Hz, 7H), 1.37 – 1.29 (m, 3H), 1.25 – 1.15 (m, 2H), 1.13 – 0.97 (m, 5H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 0.84 – 0.81 (m, 10H), 0.62 (s, 3H), 0.02 – -0.02 (m, 6H).

第四步 化合物(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,7S,9bS,11aR)-7-{二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基}氧基]-11a-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-1-醇(269-3) (800 mg, 1.69 mmol, 1.0 eq) 溶解在二氯甲烷 (40 mL) 中，加入戴斯马丁氧化剂 (833 mg, 1.96 mmol, 1.2 eq)，室温搅拌。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。反应结束后，反应液用饱和亚硫酸钠溶液淬灭，再用饱

和碳酸氢钠洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品，粗品快速柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=90:10)得到白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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]己醛 (269-4) (500 mg, 0.924mmol, 收率 56.48%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 1H), 2.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.11 (ddd, J = 13.3, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.75 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.66 (dd, J = 12.7, 4.6 Hz, 2H), 1.47 – 1.28 (m, 8H), 1.20 (s, 2H), 1.15 – 0.97 (m, 6H), 0.94 (s, 4H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.85 – 0.82 (m, 10H), 0.62 (s, 3H), 0.01 (m, 6H)。

第五步 化合物 2-溴-1-氟苯(500 mg, 2.86 mmol)溶解在四氢呋喃 (5 mL)中，氮气置换 3 次，体系于冰浴降温到-78°C，随后用注射器滴加正丁基锂 2.5M 正己烷溶液 (1.26 mL, 3.14 mmol)，保温反应 1 小时，反应液直接投入下一步。

化合物固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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]己醛 (269-4) (500 mg, 1.03 mmol)溶解在无水四氢呋喃 (20 mL)中，氮气保护，冰盐浴降温到-10°C。缓缓加入上述制备好的(2-氟苯基)锂(6.26 mL)，随后转至室温搅拌30 min，TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应，反应结束后，反应液用冰水淬灭，乙酸乙酯萃取2次，有机相饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，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-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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]-1-(2-氟苯基)己-1-醇 (269-5) (450 mg, 0.58 mmol, 收率56.37%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 5.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 13.2, 6.1 Hz, 1H), 3.52 (dt, J = 15.8, 5.6 Hz, 1H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 1.98 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.88 – 1.66 (m, 5H), 1.60 – 1.31 (m, 10H), 1.31 – 1.13 (m, 3H), 1.13 – 1.03 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.96 – 0.87 (m, 16H), 0.66 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 0.01 (m, 6H)。

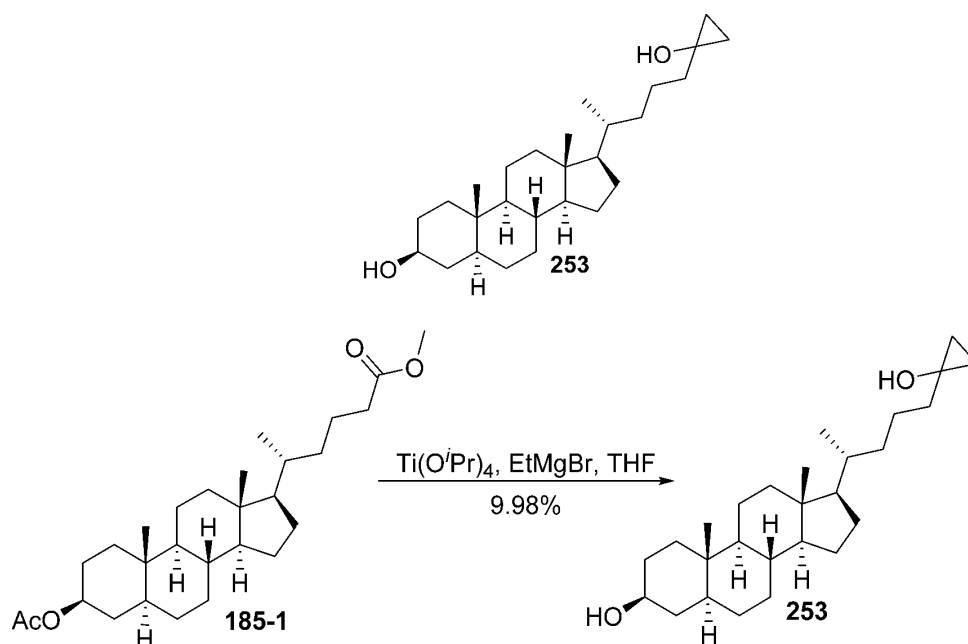
第六步 化合物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-[[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]氧基]-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己-1-醇 (269-5) (250 mg, 0.43 mmol)溶解在四氢呋喃 (10 mL)中，加入 1 mol/L 的四丁基氟化铵 溶液 (1 mL)，反应加热到 50°C，TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应，反应结束后，反应降至室温，乙酸乙酯稀释，饱和盐水洗涤 3 次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩干得到粗品，粗品用快速硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=80:20)得到白色固体，再通过手性制备(Column: Daicel CHIRALCEL IE, 250mm / 30 mm I.D., 10μm, Mobile phase : CO₂/MeOH[0.2%NH₃(7M Solution in MeOH)]= 60/40)纯化得到白色固体 24-[(2-氟苯基)(羟基)甲基]胆烷-6(5)-烯-3β-醇 (269) (50 mg, 0.09 mmol, 收率 21.43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 5.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 13.2, 6.1 Hz, 1H), 3.52 (dt, J = 15.8, 5.6 Hz, 1H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 1.98 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.88 – 1.66 (m, 5H), 1.60 – 1.31 (m, 10H), 1.31 – 1.13 (m, 3H), 1.13 – 1.03 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.96 – 0.87 (m, 4H), 0.66 (t, J = 6.2 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.76,

131.84, 128.72, 127.25, 124.28, 121.73, 115.41, 115.15, 71.86, 68.67, 68.44, 68.38, 56.75, 56.06, 50.11, 42.33, 39.77, 38.63, 38.46, 37.25, 36.50, 35.72, 35.59, 31.90, 31.66, 28.24, 24.28, 22.37, 22.26, 21.08, 19.41, 18.61, 11.86. LCMS $[M+H-2OH]^+ = 433$

第七步 24-[(2-氟苯基)(羟基)甲基]胆烷-6(5)-烯-3 β -醇 (**269**) (25 mg, 0.05 mmol) 溶解甲醇 (5 mL) 中, 氢气置换3次, 室温搅拌一小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。过滤, 滤液浓缩, 粗品快速柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=90:10) 得白色固体 24-[(2-氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β -醇 (**251**) (15.62 mg, 0.03 mmol, 收率49.7%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05–6.98 (m, 1H), 5.00 (dd, J = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.80–1.62 (m, 8H), 1.59–1.47 (m, 4H), 1.4–1.43 (m, 1H), 1.39 (dd, J = 12.5, 4.4 Hz, 3H), 1.34–1.28 (m, 4H), 1.24–1.14 (m, 3H), 1.13–1.04 (m, 4H), 0.97 (dd, J = 11.0, 5.0 Hz, 2H), 0.90–0.87 (m, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.63 (d, J = 1.8 Hz, 3H)。¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 128.75, 127.25, 124.29, 124.24, 115.38, 115.16, 71.40, 68.74, 56.49, 56.24, 54.42, 44.86, 42.62, 40.03, 38.58, 38.47, 38.24, 37.01, 35.65, 35.51, 35.47, 32.08, 31.55, 28.74, 28.24, 24.21, 22.37, 22.26, 21.26, 18.56, 12.32, 12.07。

实施例 253

化合物 **253** 24-(羟基环丙基)-5 α -胆烷-3 β -醇 的制备



将乙酸-(1R, 3aS, 5aS, 7S, 9aS, 11aR)-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 (**185-1**) (50 mg, 0.11 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5 mL), 室温加入钛酸四异丙酯 (95.6 mg, 0.670 mmol), 氮气换气三次, 在室温滴加乙基氯化镁 (0.67 mL), 室温搅拌 1 h, TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。低温加入食盐水淬灭, 加入乙酸乙酯稀释, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(石

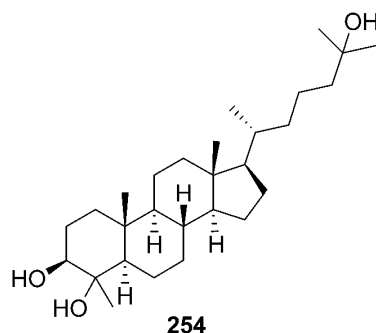
油醚：乙酸乙酯=50：1~1：1)纯化得 24-(羟基环丙基)-5 α -胆烷-3 β -醇 (**253**) (5 mg, 0.006 mmol, 5.55%)。

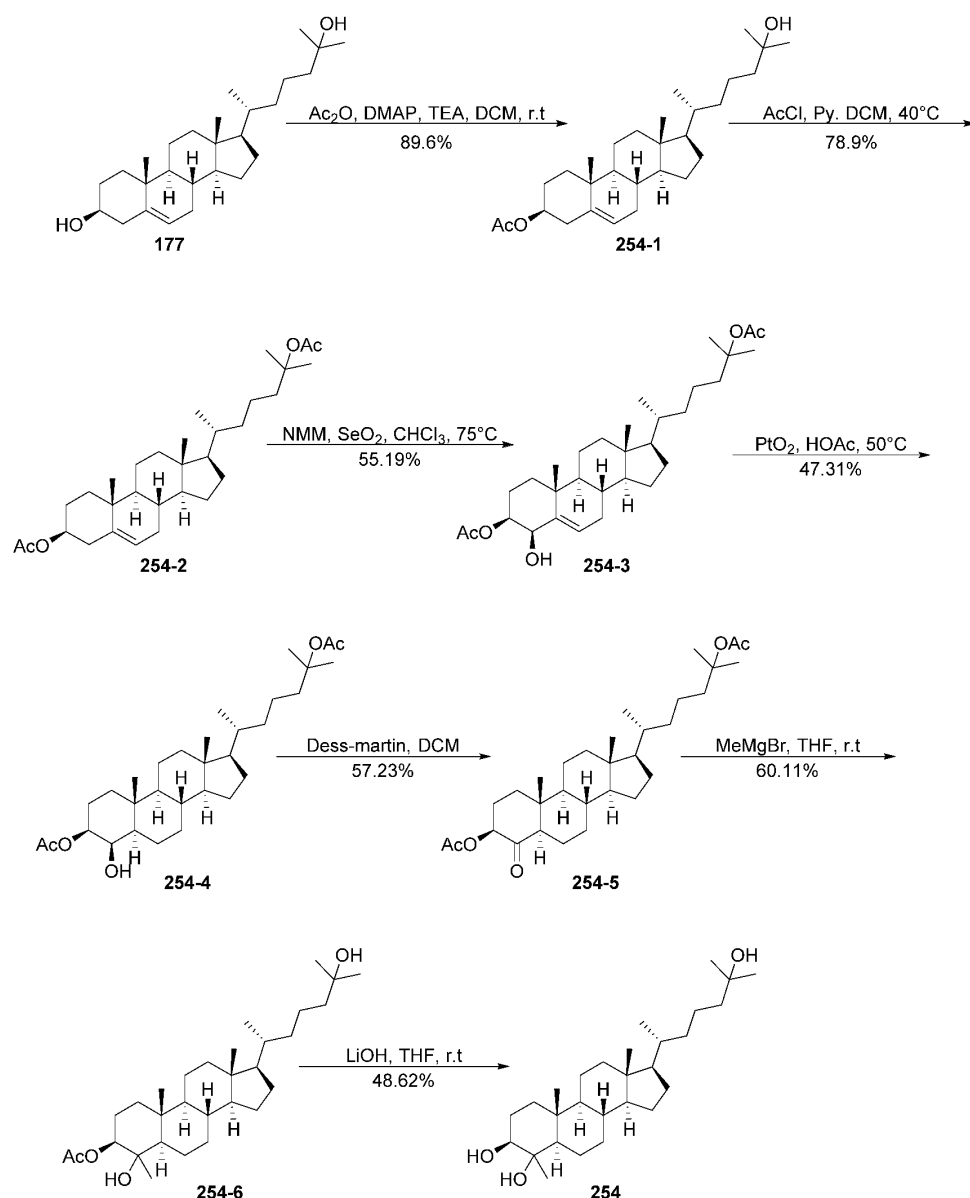
^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 3.57 (dt, J = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 26.7 Hz, 5H), 1.53 – 1.42 (m, 6H), 1.35 (d, J = 12.5 Hz, 5H), 1.22 (d, J = 14.8 Hz, 5H), 1.08 (q, J = 9.3, 8.7 Hz, 5H), 0.94 (s, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.71 (s, 2H), 0.63 (s, 3H), 0.43 (d, J = 5.4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 71.35, 56.46, 56.08, 55.93, 54.31, 44.82, 42.58, 40.00, 38.81, 38.18, 36.97, 35.91, 35.74, 35.48, 35.43, 32.05, 31.50, 28.70, 28.22, 24.18, 22.29, 21.23, 18.61, 13.58, 13.46, 12.30, 12.05, 0.99.

LC-MS: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{OH}]^+ = 367.5$.

实施例 254

化合物 **254** 4-甲基-5 α -胆甾-3 β , 4, 25-三醇 的制备





第一步 将胆甾-5(6)-烯-3 β ,25-二醇 (177) (1.6 g, 2.384 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL), 加入三乙胺(1.6 mL, 11.92 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (29.13 mg, 0.24 mmol)和乙酸酐 (0.45 mL, 4.77 mmol), 反应液在室温搅拌 2 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应。加水淬灭, 用二氯甲烷萃取三次, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 1.6 g 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=15: 1), 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (254-1) (1.0 g, 2.1 mmol, 89.60%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.38 – 5.32 (m, 1H), 4.57 (dt, J = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 1.83 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 1.62 – 1.50 (m, 3H), 1.49 – 1.40 (m, 6H), 1.35 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 2H), 1.13 – 1.02 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.91

(d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H).

第二步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (**254-1**) (330 mg, 0.7 mmol)和吡啶 (0.3 mL, 3.710 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL)中, 室温加入乙酰氯 (0.16mL, 2.2 mmol), 反应体系在 40 摄氏度搅拌 3 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应。加水淬灭, 用二氯甲烷萃取三次, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 500mg 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=60: 1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-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 (**254-2**) (300 mg, 0.586 mmol, 78.90%), 淡黄色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.36 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.99 (m, 3H), 1.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.84 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.76 – 1.58 (m, 3H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 18.8 Hz, 4H), 1.41 – 1.39 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 3H), 1.22 – 1.05 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.67 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

第三步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-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 (**254-2**) (300 mg, 0.62 mmol)溶于氯仿 (6 mL), 加入二氧化硒 (171 mg, 1.54 mmol)和 N-甲基吗啉 (187.03 mg, 1.85 mmol), 反应体系在 75°C 搅拌过夜, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应完全。浓缩反应液得到 500 mg 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) ,得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-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 (**254-3**) (180 mg, 0.34 mmol, 55.19%), 淡黄色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.68 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.87 – 1.79 (m, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 5H), 1.44 (q, J = 4.4, 3.5 Hz, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.35 (s, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 2H), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.87 – 0.84 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

第四步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-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 (**254-3**) (100 mg, 0.2 mmol)溶于乙酸 (3 mL)中, 加入二氧化铂 (33 mg, 0.15 mmol), 在氢气环境下 50°C 搅拌 0.5h, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 监测反应完全。过滤, 浓缩得到 100mg 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=15:1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-基]-6-羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**254-4**) (50 mg, 0.094 mmol, 47.31%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.70 (dt, J = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 4H), 1.64 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.33 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.19 – 1.12 (m, 2H), 1.10 – 1.04 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 – 0.77 (m, 2H), 0.63 (s, 3H), 0.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H).

第五步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-基]-6-羟基-

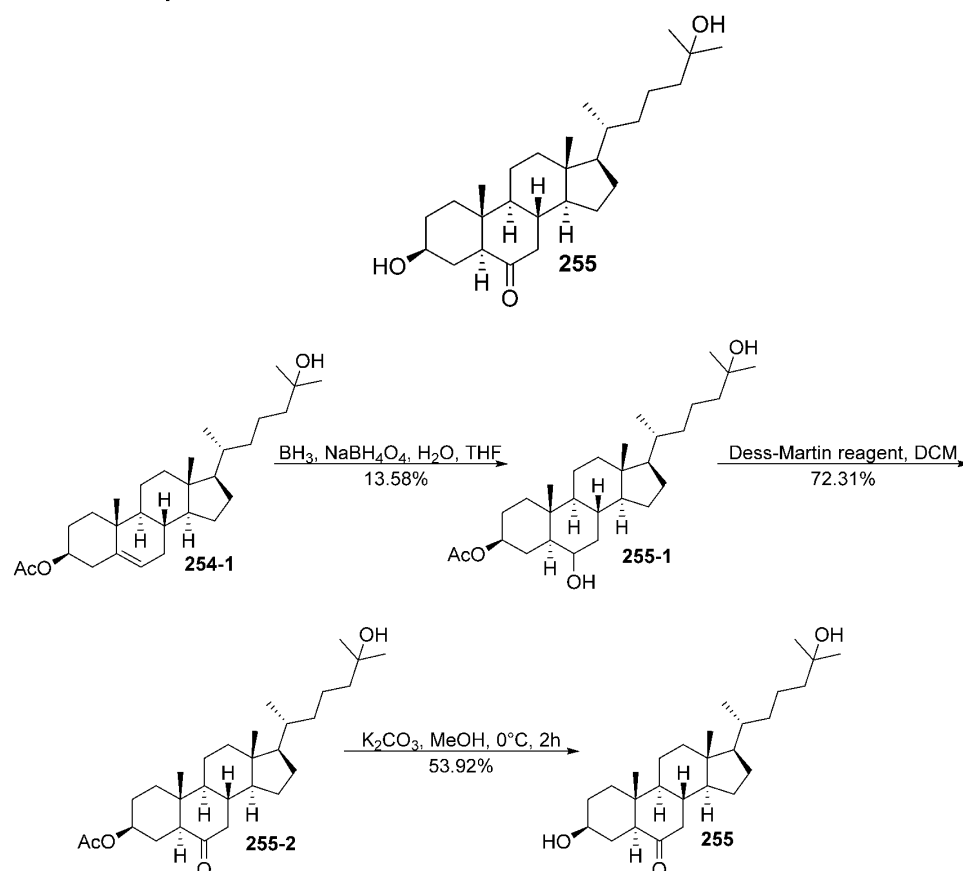
9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**254-4**) (550 mg, 1.09 mmol)溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 加入戴斯-马丁氧化剂 (693.25 mg, 1.634 mmol), 室温搅拌 1h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 监测反应。过滤, 滤液加水稀释, 用二氯甲烷萃取三次, 有机相用盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 10mg 粗品, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=25:1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-基]-6-羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**254-5**) (330 mg, 0.62 mmol, 57.23%)白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.15 (dd, J = 12.3, 7.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 3H), 1.57 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 1.47 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.28 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.10 – 1.01 (m, 2H), 0.94 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 0.60 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

第六步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-基]-6-羟基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**254-5**) (50 mg, 0.1 mmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 在氮气保护下降温至 0°C, 加入甲基溴化镁 (0.33 mL, 1 mmol), 室温搅拌 1 小时,TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应完全。加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 60 mg 粗品。柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=12:1) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-6, 9a, 11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**254-6**) (30 mg, 0.060 mmol, 60.11%)白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.23 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.97 (dt, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.65 (t, J = 12.5 Hz, 3H), 1.55 (t, J = 11.8 Hz, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.27 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 1.15 (s, 2H), 1.12 (s, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.77 – 0.69 (m, 2H), 0.57 (s, 3H), 0.50 (t, J = 11.1 Hz, 1H)。

第七步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-6, 9a, 11a-三甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**254-6**) (30 mg, 0.063 mmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)和甲醇 (1.5 mL)中, 加入氢氧化锂 (1.5 mL, 1.50 mmol), 室温搅拌 18 小时,TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 监测反应完全, 反应液浓缩。柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=8:1) 得到 4-甲基-5α-胆甾-3β, 4, 25-三醇 (**254**) (14 mg, 0.031 mmol, 48.62%), 纯度 94.0%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.64 (d, J = 28.8 Hz, 1H), 1.54 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.48 – 1.32 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 15.8 Hz, 6H), 1.13 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 1H), 1.01 (d, J = 3.9 Hz, 9H), 0.94 (s, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 1H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.73 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 0.57 (s, 3H), 0.51 (d, J = 12.7 Hz, 1H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 73.43, 73.43, 69.20, 55.46, 42.52, 36.27, 29.85, 29.65, 25.41, 18.95, 14.53, 12.33。LCMS: [M+Na]⁺ =457.30, [M+ACN+Na]⁺ =498.30。

实施例 255

化合物 **255** 3 β , 25-二羟基-5 α -胆甾-6-酮 的制备



第一步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (**254-1**) (100 mg, 0.23 mmol)溶解在无水四氢呋喃 (5 mL)中, 氮气保护, 降温至 -10°C , 滴加硼烷四氢呋喃溶液 1M (6.2 mg, 0.07 mmol)后, 自然升至室温搅拌 3h。 0°C 滴加水 (0.2 mL), 加入过硼酸钠(四水) (11.03 mg, 0.07 mmol), 室温搅拌 16 h。 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应。后加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=30: 1~5: 1), 得到化合物乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-5-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**255-1**) (5 mg, 0.010 mmol, 13.58%)。 ^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 4.65 (td, J = 11.4, 5.5 Hz, 1H), 3.37 (td, J = 10.6, 4.5 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 4H), 1.81 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.70 (dd, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 3H), 1.49 – 1.30 (m, 8H), 1.29 – 1.21 (m, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.11 – 0.97 (m, 5H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

第二步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-5-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**255-1**) (15 mg, 0.032 mmol)溶解在无水四氢呋喃 (5 mL)中, 氮气保护, 降温 0°C , 加戴斯马丁氧化剂 (41.25 mg, 0.1 mmol), 自然升至室温搅拌 3h, TLC (石油醚:

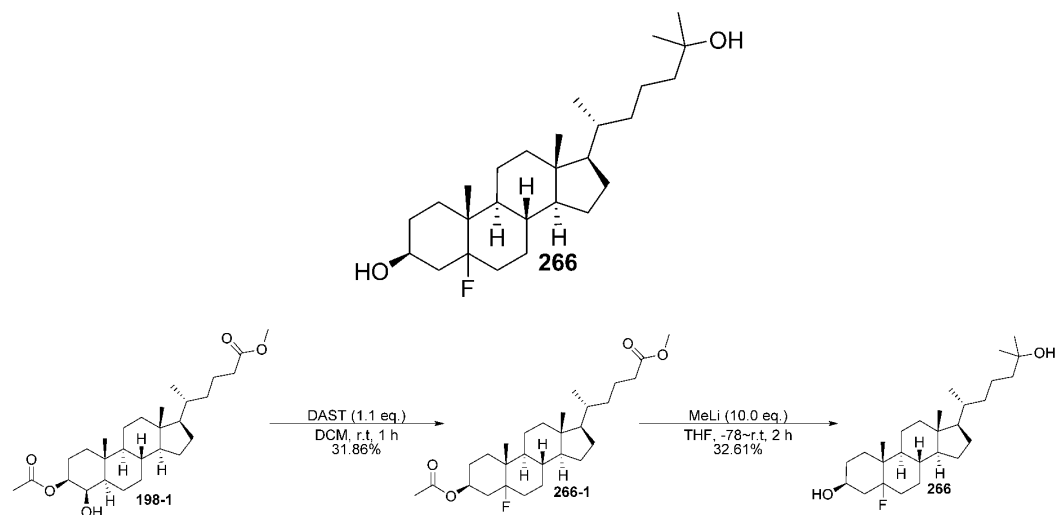
乙酸乙酯=3:1) 监测反应完全。后加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=50: 1~5: 1) 纯化得到化合物乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-5-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯(**255-2**) (12 mg, 0.023 mmol, 72.31%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.65 (dt, $J = 11.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.80 (t, $J = 15.5$ Hz, 3H), 1.42 – 1.30 (m, 6H), 1.19 (s, 6H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).

第三步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-5-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**255-2**) (12 mg, 0.03 mmol) 溶解在甲醇 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (10 mg, 0.065 mmol), 室温搅拌 2h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 监测反应完全。后加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=50: 1~5: 1) 纯化得到化合物 3 β , 25-二羟基-5 α -胆甾-6-酮 (**255**) (7.9 mg, 0.014 mmol, 53.92%)。

¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.55 (dt, $J = 11.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 13.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 1.94 (dd, $J = 27.4, 14.7$ Hz, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 4H), 1.60 – 1.45 (m, 4H), 1.44 – 1.30 (m, 7H), 1.28 – 1.20 (m, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.11 – 0.99 (m, 3H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 210.96, 71.08, 70.67, 56.74, 56.70, 56.00, 53.87, 46.69, 44.32, 42.96, 40.92, 39.46, 37.88, 36.62, 36.31, 35.63, 30.66, 30.00, 29.35, 29.17, 28.03, 23.94, 21.48, 20.70, 18.58, 13.11, 11.99, 0.99. LC-MS: [M-H₂O-OH]⁺ = 383.30.

实施例 266

化合物 **266** 5-氟胆甾-3 β , 25-二醇 的制备



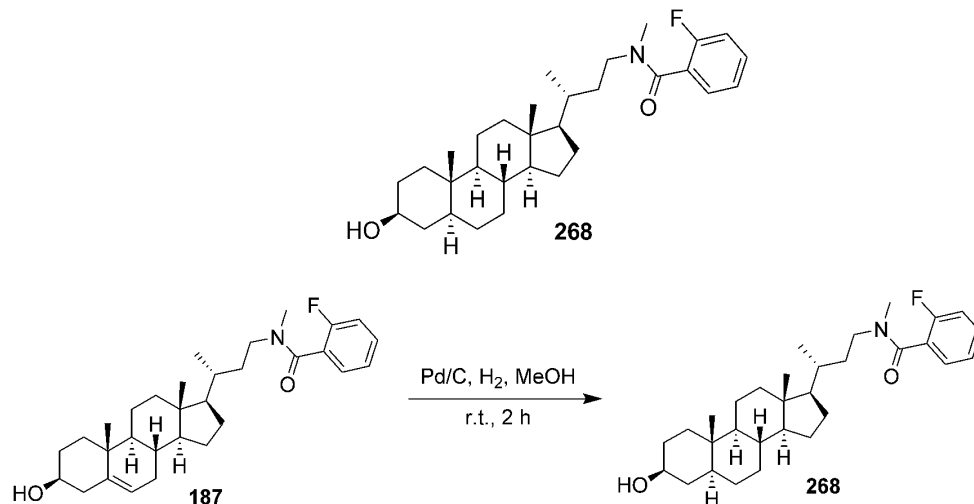
第一步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-甲氧基-6-氧亚基己-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**198-1**) (100 mg, 0.216 mmol) 溶于二氯甲烷中, 冰浴降温, 滴入 DAST (38.32 mg, 0.238 mmol), 搅拌十分钟后, 升至室温, 搅拌, TLC(石油醚: 乙酸

乙酯=5:1)监测反应完全。加入水淬灭反应,随后以二氯甲烷萃取,有机相干燥,浓缩后粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1~30:1~10:1)得乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-5a-氟-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 (**266-1**) (40 mg, 0.069 mmol, 31.86%)。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.08 – 4.97 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.96 – 1.86 (m, 3H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 3H), 1.51 (s, 4H), 1.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 5H), 1.29 – 1.19 (m, 5H), 1.18 – 1.10 (m, 2H), 1.08 – 0.98 (m, 4H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -162.54 (t, *J* = 42.8 Hz).

第二步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-5a-氟-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 (**266-1**) (40 mg, 0.086 mmol)溶于超干的四氢呋喃 (10 mL)中,干冰降温至-78℃,滴入甲基锂 (0.537 mL, 0.860 mmol),滴完后升至室温搅拌, TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1)监测反应完全。加入水淬灭反应,随后以乙酸乙酯萃取,有机相干燥,浓缩后粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1~2:1)得 5-氟胆甾-3 β , 25-二醇 (**266**) (15 mg, 0.028 mmol, 32.61%)。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.99 (s, 1H), 1.96 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 15.1 Hz, 4H), 1.56 (s, 4H), 1.46 – 1.31 (m, 10H), 1.23 (s, 12H), 1.19 (s, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 100.99, 71.11, 56.09, 55.87, 45.91, 44.38, 42.61, 41.77, 41.56, 39.89, 38.77, 38.58, 36.38, 35.72, 34.54, 32.21, 30.99, 30.54, 29.67, 28.22, 24.07, 21.08, 1.01, 0.97. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -161.61 (d, *J* = 42.2 Hz). LCMS: [M-HF-OH]⁺ = 385.20.

实施例 268

化合物 **268** 2-氟-N-[(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]-N-甲基苯甲酰胺 的制备



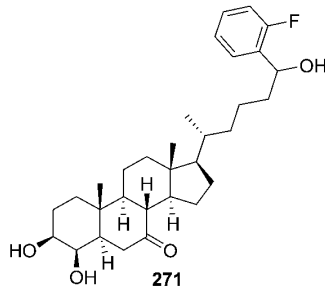
在 50 mL 圆底烧瓶中,将 2-氟-N-[(3R)-3-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-羟基-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]丁基]-N-甲基苯甲酰胺(**187**)(12 mg,

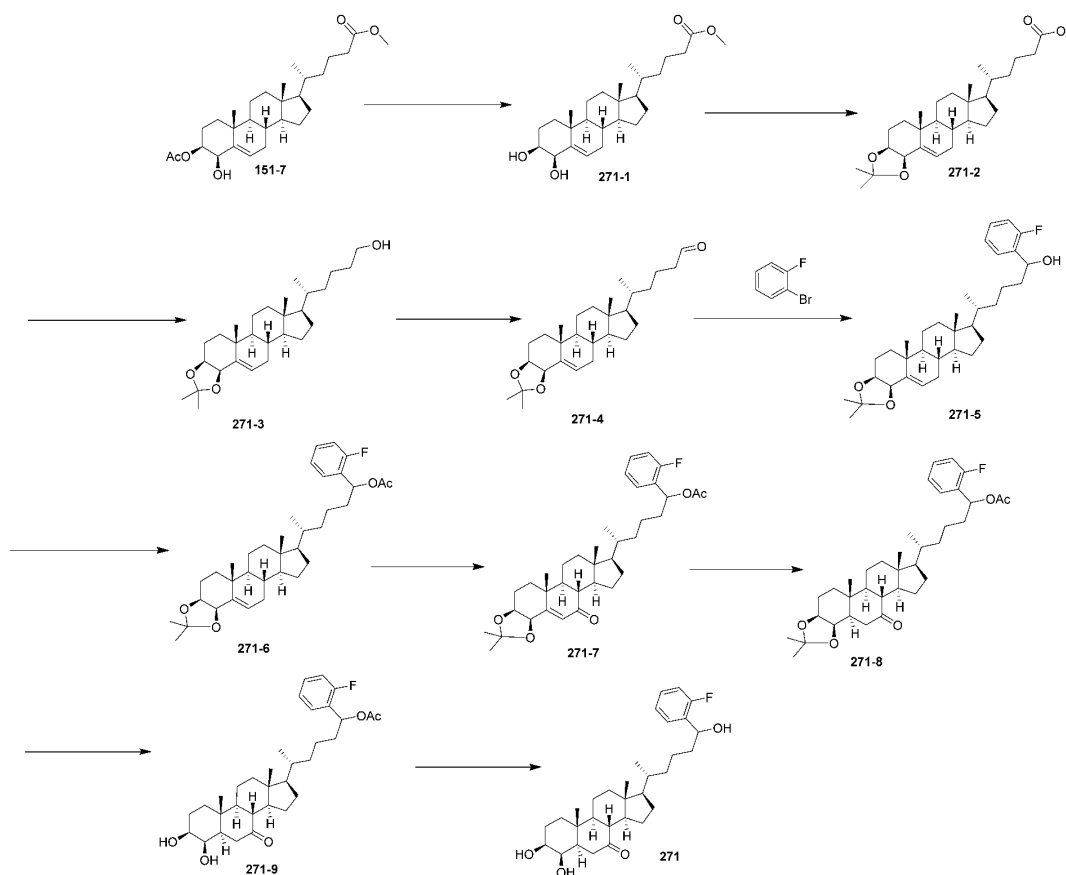
0.025 mmol)溶解于甲醇(1 mL), 在室温下加入 10% Pd/C(12 mg), 室温下将混合物在氢气氛围中搅拌 3 小时。TLC (乙酸乙酯/石油醚=2/1)检测反应, 有新的化合物生成。反应结束后, 用二氯甲烷(10 mL)稀释反应液, 通过硅藻土过滤, 浓缩后得白色固体 2-氟-N-[(3R)-3-[(1R,3aS,3bR,5aS,7S,9aS,9bS,11aR)-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]丁基]-N-甲基苯甲酰胺 (**268**) (7.23 mg, 纯度: 90.57 %, 产率: 59.59 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 3.71 – 3.42 (m, 2H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 3.08 (s, 1.5H), 2.87 (s, 1.5H), 2.02 – 1.33 (m, 19H), 1.19 – 1.07 (m, 4H), 1.05 – 1.01 (m, 3H), 1.00 – 0.86 (m, 4H), 0.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 0.68 (s, 1H), 0.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 0.58 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.84, 166.48, 159.34, 159.29, 156.88, 156.82, 132.06, 131.05, 130.97, 130.93, 130.85, 129.93, 129.89, 128.97, 128.93, 128.67, 125.21, 125.03, 124.82, 124.61, 124.58, 124.47, 124.44, 115.92, 115.80, 115.71, 115.59, 71.40, 71.36, 56.49, 56.39, 56.07, 55.70, 54.33, 54.26, 48.61, 44.99, 44.86, 44.83, 42.72, 42.61, 40.03, 39.88, 38.20, 38.17, 37.00, 36.98, 36.16, 36.13, 35.94, 35.52, 35.47, 35.44, 34.11, 33.83, 33.45, 32.80, 32.76, 32.07, 32.02, 31.91, 31.52, 31.48, 29.78, 29.70, 29.62, 29.53, 29.33, 29.23, 28.73, 28.67, 28.32, 28.09, 27.22, 25.53, 24.21, 24.10, 22.69, 21.26, 21.18, 18.77, 18.48, 14.12, 12.33, 12.30, 12.01, 11.93. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -115.20 (s, 1F). LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 484.3$

实施例 271

化合物 **271** 24-[(2-氟苯基)(羟基)甲基]-4 β -羟基-3 β -羟基-5 α -胆烷-7-酮 的制备





第一步 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 (**151-7**) (1 g, 2.17 mmol, 1.0 eq) 溶解在甲醇 (50 mL), 添加碳酸钾 (3.00 g, 21.71 mmol, 10 eq)。反应 20 min, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 监测反应。加入 10 mL 水稀释反应体系, 体系乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 收集有机相用 30 mL 水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品。粗品加入硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=73:27) 过柱, 得到白色固体 (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 (**271-1**) (760 mg, 1.725 mmol, 纯度: 95%, 收率: 79%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.71 – 5.63 (m, 1H), 4.14 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (dt, $J=11.7$, 4.1 Hz, 1H), 2.36 – 2.19 (m, 2H), 2.14 – 1.79 (m, 6H), 1.76 – 1.62 (m, 6H), 1.59 – 1.51 (m, 3H), 1.49 – 1.33 (m, 5H), 1.25 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (ddd, $J=17.0$, 12.6, 7.8 Hz, 5H), 0.93 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

第二步 将化合物 (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 (**271-1**) (1.8 g, 4.30

mmol, 1.0 eq)溶解在丙酮 (50 mL)中, 加入对甲苯磺酸 (0.57 g, 3.01 mmol, 0.7 eq)和 4A 分子筛, 所得混合液在反应液在 25℃中搅拌 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(3×50 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=90: 10), 得白色固体(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]己酸甲酯 (271-2) (1.6 g, 3.14 mmol, 纯度: 90%, 收率: 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.09 (t, J = 3.9 Hz, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.78 (m, 12H), 1.56 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.00-0.95 (m, 7H), 0.88 (dd, J = 13.7, 7.3 Hz, 4H), 0.66 (d, J = 3.4 Hz, 3H)。

第三步 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 (271-2) (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℃中搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。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 (271-3) (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)。

第四步 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 (271-3) (1 g, 2.32 mmol, 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℃中搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。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 (271-4) (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).

第五步 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]己醛 (271-4) (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。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 (271-5) (400 mg, 0.610 mmol, 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).

第六步 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 (271-5) (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) 监测反应完全。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 (271-6) (400 mg, 0.635 mmol, 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).

第七步 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 (271-6) (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) 监测反应完全。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(271-7)(60 mg, 0.093 mmol, 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)

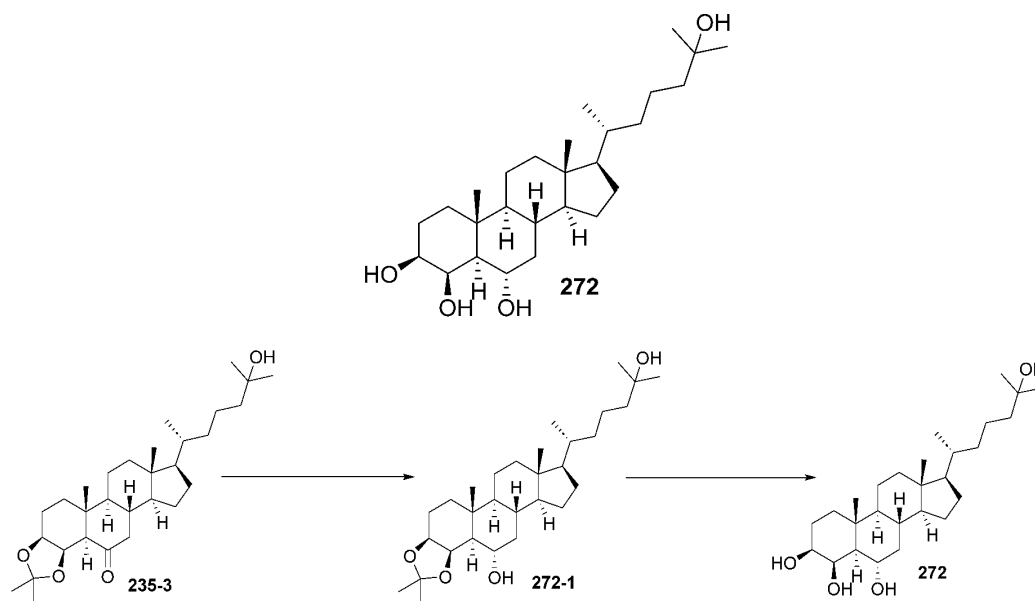
第八步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12b-十四氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2-氟苯基)己基酯(271-7)(60 mg, 0.10 mmol)溶解在甲醇(5 mL)中, 加入钯碳(11 mg, 0.103 mmol), 氢气置换3次后, 所得混合液在反应液在 H₂, 25℃中搅拌1 h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1) 监测反应完全。过滤, 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(271-8)(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).

第九步 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(271-8)(40 mg, 0.069 mmol)溶解在四氢呋喃(1 mL)中, 加入稀盐酸(0.5 mL), 所得混合液在反应液在 25℃搅拌2 h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1) 监测反应完全。将水(1 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(5 mL)洗涤。有机相层用 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=50: 50), 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯(271-9)(25 mg, 0.041 mmol, 纯度: 90%, 收率: 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.12 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.08 (s, 4H), 1.94 (s, 1H), 1.80 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.42 (m, 8H), 1.26 (m, 7H), 1.04 (dt, J = 24.0, 12.1 Hz, 7H), 0.86 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 3.2 Hz, 3H).

第十步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-氟苯基)己基酯(**271-9**)(25 mg, 0.05 mmol)溶解在甲醇 (5 mL)和四氢呋喃(1mL)的混合溶剂中, 加入 1mol 的氢氧溶液 (0.5 mL), 所得混合液在 25℃中搅拌 1 h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应完全, 体系加入乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化钠水 (10 mL) 洗涤。有机相用 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=1: 1), 得到白色固体 24-[(2-氟苯基)(羟基)甲基]-4β-羟基-3β-羟基-5α-胆烷-7-酮 (**271**) (18 mg, 0.035mmol, 纯度: 96%, 收率: 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.00 (dd, J=7.1, 4.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.87 (t, J=13.5 Hz, 1H), 2.38 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.19 (dd, J=6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=12.7, 2.8 Hz, 1H), 1.97 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.73 (m, 4H), 1.41 (m, 8H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (d, J=16.5 Hz, 2H), 0.95 (m, 10H), 0.63 (d, J=2.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 215.07, 162.83, 128.71, 127.79, 127.20, 124.30, 122.12, 79.37, 73.82, 71.97, 58.86, 55.78, 54.96, 50.06, 48.98, 43.80, 42.56, 38.63, 36.10, 35.91, 35.49, 28.41, 26.70, 25.62, 25.01, 22.21, 21.12, 18.69, 14.19, 12.06, 11.54. LCMS [M+H-H₂O]⁺=483

实施例 272

化合物 **272** 5α-胆甾-3β,4β,6α,25-四醇 的制备



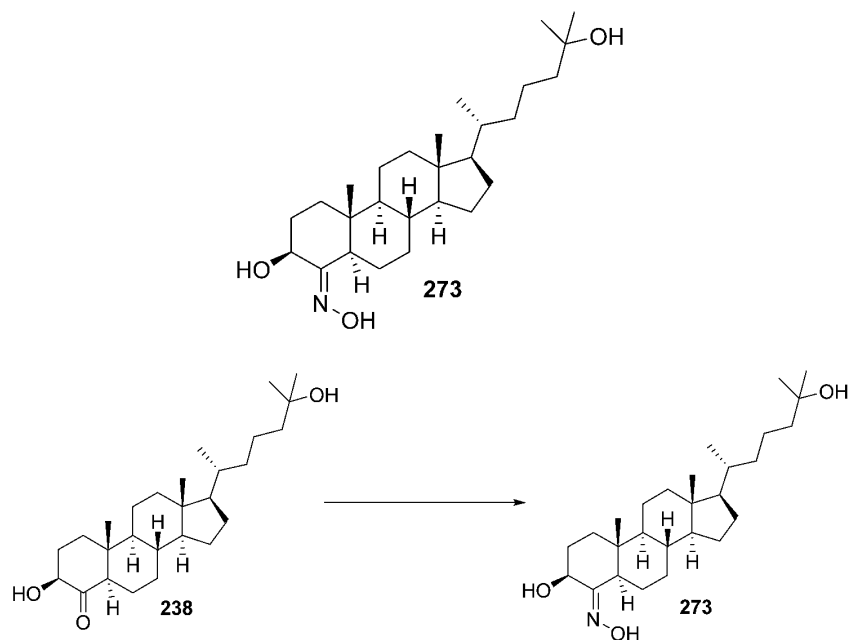
第一步 将(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-8-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-2, 2, 5a, 7a-四甲基-4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a, 12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7, 8-d][1,3]二氧杂环戊烷-12-酮 (**235-3**) (25 mg, 0.053 mmol)溶解在四氢呋喃 (3 mL)和甲醇 (3 mL)中, 加入硼氢化钠 (5.98 mg, 0.158 mmol)室温搅拌 2h。TLC(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测反应完全。加水和乙酸乙酯稀释, 浓缩, 柱层析, 石油醚: 乙酸乙酯 (0-80%), 得到化合物(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS,

12aS, 12bR, 12S)-8-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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-12-醇 (**272-1**) (15 mg, 0.028 mmol, 53.77%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.21 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.82 (dd, J=10.2, 5.8 Hz, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.42 – 1.32 (m, 8H), 1.31 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (t, J=9.1 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.84 (d, J=9.9 Hz, 1H), 0.66 (s, 3H).

第二步 将(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aS, 12bR, 12S)-8-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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-12-醇 (10 mg, 0.021 mmol) 溶解在甲醇 (5 mL), 加入盐酸 (0.210 mL, 0.210 mmol), 室温搅拌 1h, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应完全。用乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析, 石油醚: 乙酸乙酯 (100:1~1:4), 得到化合物 5 α -胆甾-3 β ,4 β ,6 α ,25-四醇 (3 mg, 0.006 mmol, 27.03%)。 ¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.39 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.56 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 3H), 1.79 (d, J=11.8 Hz, 2H), 1.65 (s, 5H), 1.45 – 1.26 (m, 10H), 1.19 (s, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (dd, J=19.0, 9.6 Hz, 6H), 0.90 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 69.92, 69.32, 68.05, 44.36, 42.66, 41.93, 40.01, 36.27, 35.70, 34.47, 30.16, 29.36, 28.28, 25.92, 25.77, 20.83, 18.63, 12.06, 0.99. LCMS:[M-OH]⁺=419.45.

实施例 273

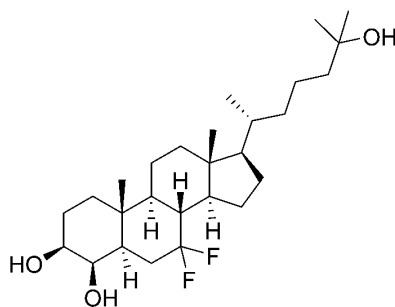
化合物 273 [(1R,3aS,3bS,5aR,6E,7S,9aR,9bS,11aR)-7-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-亚基]羟胺 的制备



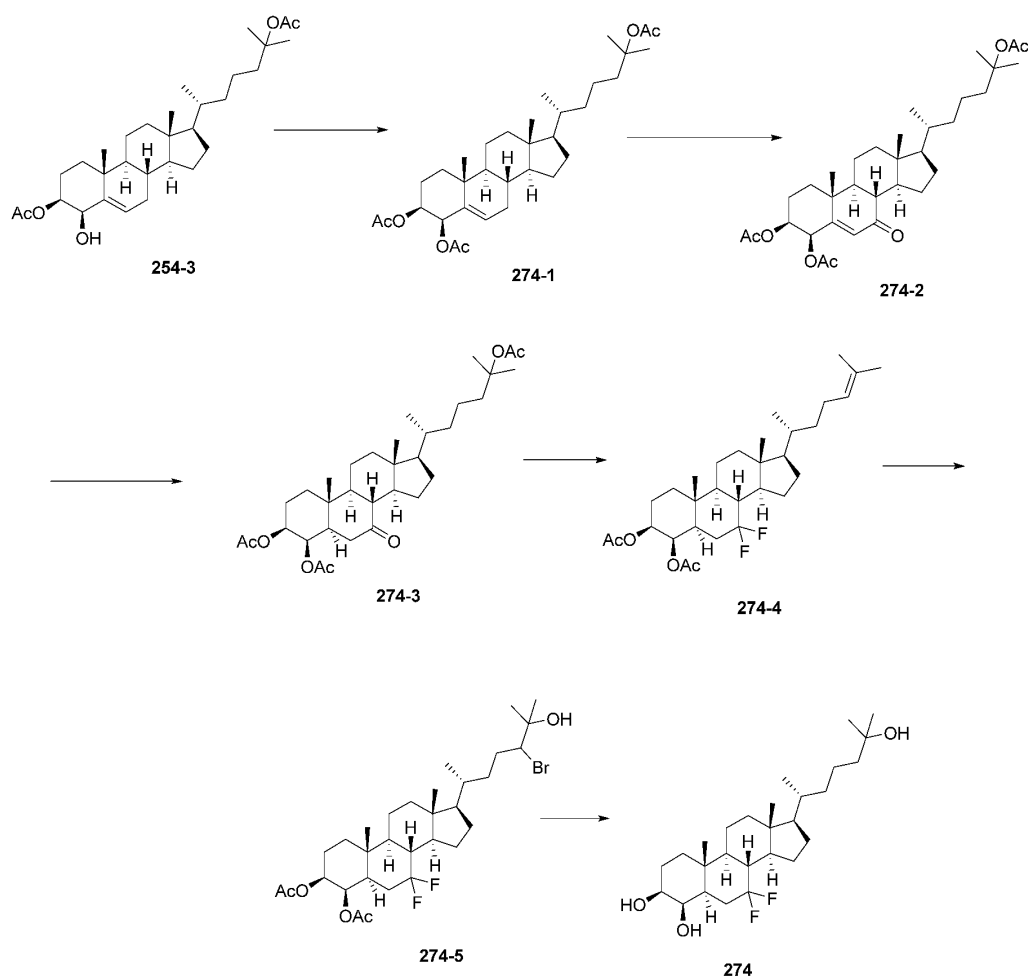
将 3 β ,25-二羟基-5 α -胆甾-4-酮 (**238**) (30 mg, 0.07 mmol)溶于乙醇 (5 mL)中,加入盐酸羟胺 (9.94 mg, 0.14 mmol)和醋酸钠 (23.5 mg, 0.29 mmol), 反应体系在 90°C 搅拌过夜, TLC 监测 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1)。浓缩反应液得到粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=0~30%) 得 [(1R,3aS,3bS,5aR,6E,7S,9aR,9bS,11aR)-7-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-亚基]羟胺 (8 mg, 0.018 mmol, 25.7%)纯度 83.65% 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.33 (dd, J=10.5, 5.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 1.93 (dd, J=26.3, 9.9 Hz, 2H), 1.84–1.73 (m, 3H), 1.65–1.56 (m, 3H), 1.47 (s, 4H), 1.29 (d, J=10.8 Hz, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08–1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 6H), 0.95 (s, 2H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.75 (d, J=12.5 Hz, 2H), 0.69 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 158.63, 74.11, 69.20, 56.18, 56.16, 53.85, 49.87, 44.54, 42.54, 36.58, 35.99, 35.65, 35.14, 32.13, 31.33, 29.84, 29.65, 28.24, 24.18, 23.01, 21.66, 20.69, 18.94, 13.80, 12.30. LCMS: [M+H]⁺=434.45.

实施例 274

化合物 **274** (1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-6,7-二醇 的合成



274



第一步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-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 (**254-3**) (480 mg, 0.96 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入三乙胺(266 mg, 2.63 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (10.7 mg, 0.09 mmol)和乙酸酐 (179 mg, 1.75 mmol), 反应液在室温搅拌 2 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应。加水淬灭, 用二氯甲烷萃取三次, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=0%~10%), 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-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 (**274-1**) (400 mg, 0.73 mmol, 76.9%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.79 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.72 (dt, J = 12.4, 4.1 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 2H), 1.99 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.92 – 1.76 (m, 3H), 1.68 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.24 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.15 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (dd, J = 11.4, 6.7 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H).

第二步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-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 (**274-1**) (350 mg, 0.64 mmol)溶于丙酮中, 加入醋酸钴 (1.46 mg, 0.008 mmol), N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (13.5 mg, 0.08 mmol), 过氧叔丁醇 (297 mg, 3.3 mmol)后室温搅拌。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应。反应结束后, 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取三次, 盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=0%~20%) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-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-i]菲-7-基酯 (**274-2**) (170 mg, 0.3 mmol, 47.4%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.90 (s, 1H), 5.59 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.78 (dt, J=12.4, 4.0 Hz, 1H), 2.30 (dt, J=21.6, 10.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (t, J=3.6 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.82 (dd, J=30.6, 10.4 Hz, 3H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.35 (t, J=8.7 Hz, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.16 (dt, J=17.2, 7.5 Hz, 3H), 1.05 (dt, J=18.9, 8.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H).

第三步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-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-i]菲-7-基酯 (**274-2**) (190 mg, 0.34 mmol)溶于无水甲醇 (6 mL), 加入钨碳 (10% w/w), 氢气置换后在室温下搅拌半小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。浓缩反应液得粗品乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**274-3**) (120 mg, 0.21 mmol, 62.9%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.15 (s, 1H), 4.75 (dd, J=11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.49 (t, J=13.5 Hz, 1H), 2.30 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.18 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.95 (d, J=4.3 Hz, 6H), 1.91 – 1.80 (m, 3H), 1.76 – 1.62 (m, 4H), 1.49 (d, J=3.3 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.34 (d, J=7.8 Hz, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.23 – 1.14 (m, 2H), 1.12 – 1.04 (m, 4H), 1.03 – 0.91 (m, 2H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H).

第四步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-乙酰氧基-6-甲基庚-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 (**274-3**) (110 mg, 0.2 mmol)溶于双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫 (5 mL)中, 升温至 80℃, 搅拌 2 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 监测反应。反应结束后倒入水中淬灭, 有机相分离, 干燥, 浓缩后经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=0%~20%) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-4, 4-二氟-9a, 11a-二甲基-1-[(2R)-6-甲基庚-5-烯-2-基]十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**274-4**) (50 mg, 0.096 mmol, 48.8%)白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.08 (d, J=44.2 Hz, 2H), 4.73 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J=8.1 Hz, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.86 (d, J=1.1 Hz, 3H), 1.80 (d, J=16.9 Hz, 2H), 1.74 (d, J=11.1 Hz, 3H), 1.65 (d, J=14.8 Hz, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.42 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.29 (d, J=13.5 Hz, 4H), 1.26 – 1.13 (m, 4H), 1.12 – 0.99 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 1H), 0.87 (d, J=5.8 Hz, 3H), 0.57 (d,

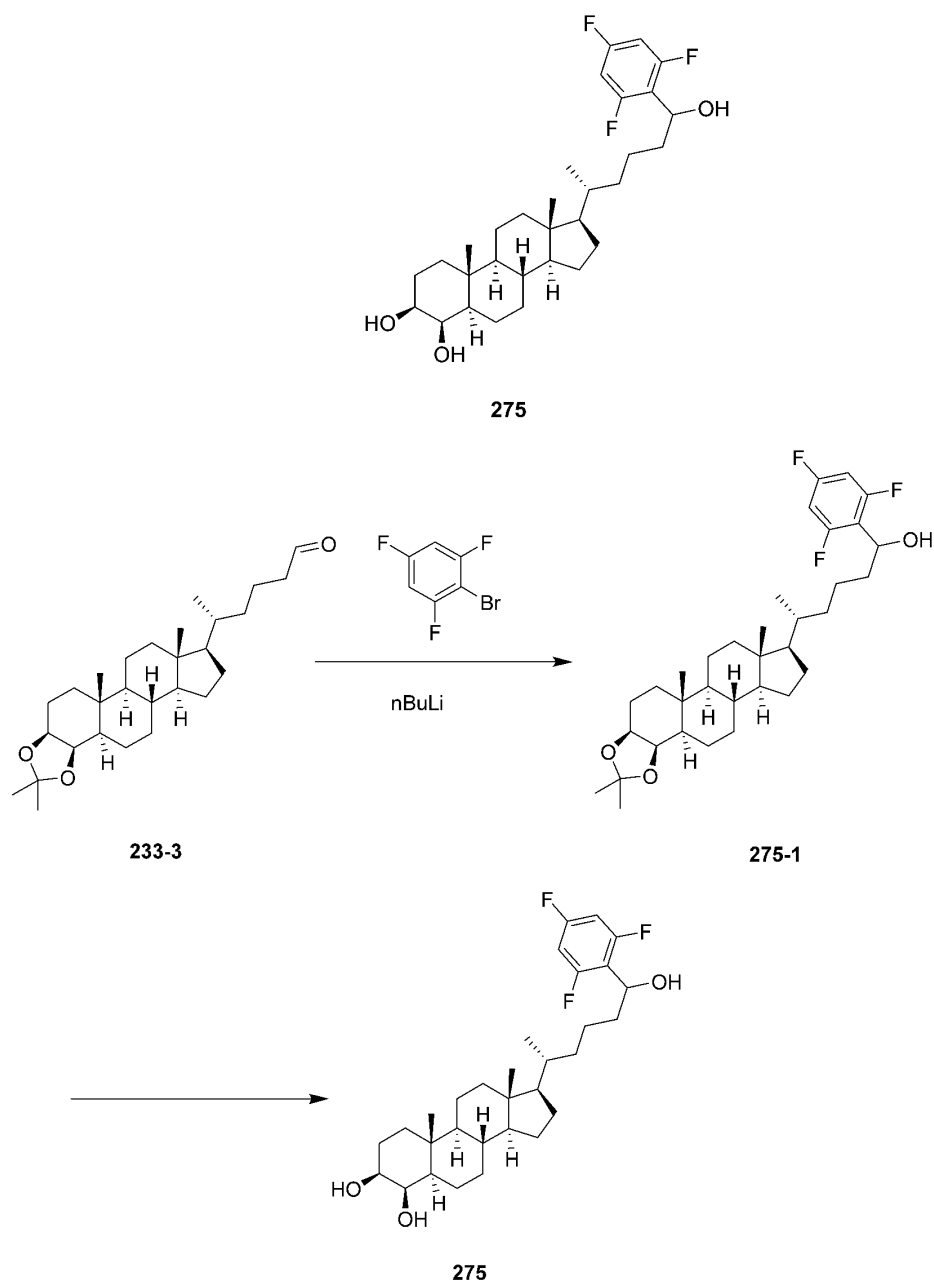
J = 20.1 Hz, 3H).

第五步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-4, 4-二氟-9a, 11a-二甲基-1-[(2R)-6-甲基庚-5-烯-2-基]十六氢-1H-环戊并[1, 2-*i*]菲-7-基酯 (**274-4**) (50 mg, 0.1 mmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)和水(0.75 mL)的混合溶剂中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (15.2 mg, 0.085 mmol), 室温搅拌 1h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 监测反应。反应结束后加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离干燥, 浓缩得粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=0%~20%) 得到乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-1-[(2R)-5-溴-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-4, 4-二氟-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-*i*]菲-7-基酯 (**274-5**) (30 mg, 0.049 mmol, 50.7%) 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.09 (d, J = 44.0 Hz, 1H), 4.78 – 4.60 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 21.3, 10.9 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.84 – 1.72 (m, 4H), 1.65 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 1.41 (s, 2H), 1.32 (s, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (d, J = 18.8 Hz, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.58 (dd, J = 20.2, 3.7 Hz, 3H).

第六步 将乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-乙酰氧基-1-[(2R)-5-溴-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-4, 4-二氟-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-*i*]菲-7-基酯 (**274-5**) (30 mg, 0.05 mmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)中, 在氮气保护下降温至 0°C, 加入四氢铝锂 (31 mg, 0.8 mmol), 升温至 70°C 搅拌 1 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应。反应结束后, 冷却至室温, 加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=0-30%) 得到(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-*a*]菲-6,7-二醇 (**274**) (9.2 mg, 0.02 mmol, 41.6%) 纯度 73.48% 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.50 (d, J = 41.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.15 – 1.85 (m, 3H), 1.74 (s, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 5H), 1.39 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.20 (s, 2H), 1.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.06 (s, 2H), 1.01 (s, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 1H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.57 (d, J = 19.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 72.94, 71.50, 69.19, 55.15, 51.01, 48.73, 44.54, 43.08, 36.61, 35.60, 35.06, 29.84, 29.66, 28.42, 25.93, 20.67, 20.48, 19.02, 14.10, 12.06. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -86.70, -87.32, -108.70, -109.32. LCMS: [M-OH]⁺ = 439.4

实施例 275

化合物 **275** 24-[(2,4,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备



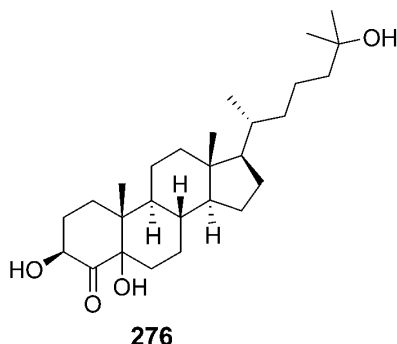
第一步 将化合物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]己醛 (**233-3**) (50 mg, 0.116 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (5 mL), 将反应体系冷却至 0°C 后, 缓慢加入 (2,4,6-三氟苯基) 锂 (2,4,6-三氟溴苯和正丁基锂制备得到) (2.7 mL, 0.580 mmol, 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 =94 : 6) 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-(2,4,6-三氟苯基)己-1-醇 (**275-1**) (30 mg, 纯度 90%, 收率 41.36%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (t, J=8.6 Hz, 2H), 4.97 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J=15.0 Hz, 2H), 1.94 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.71 – 1.54 (m, 12H), 1.51 (s, 3H), 1.37 (dd, J=25.0, 12.7 Hz, 7H), 1.30 (s, 3H), 1.28 – 1.17 (m, 6H), 1.04 (s, 3H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.87 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.64 (t, J=4.0 Hz, 3H), 0.59 (s, 1H).

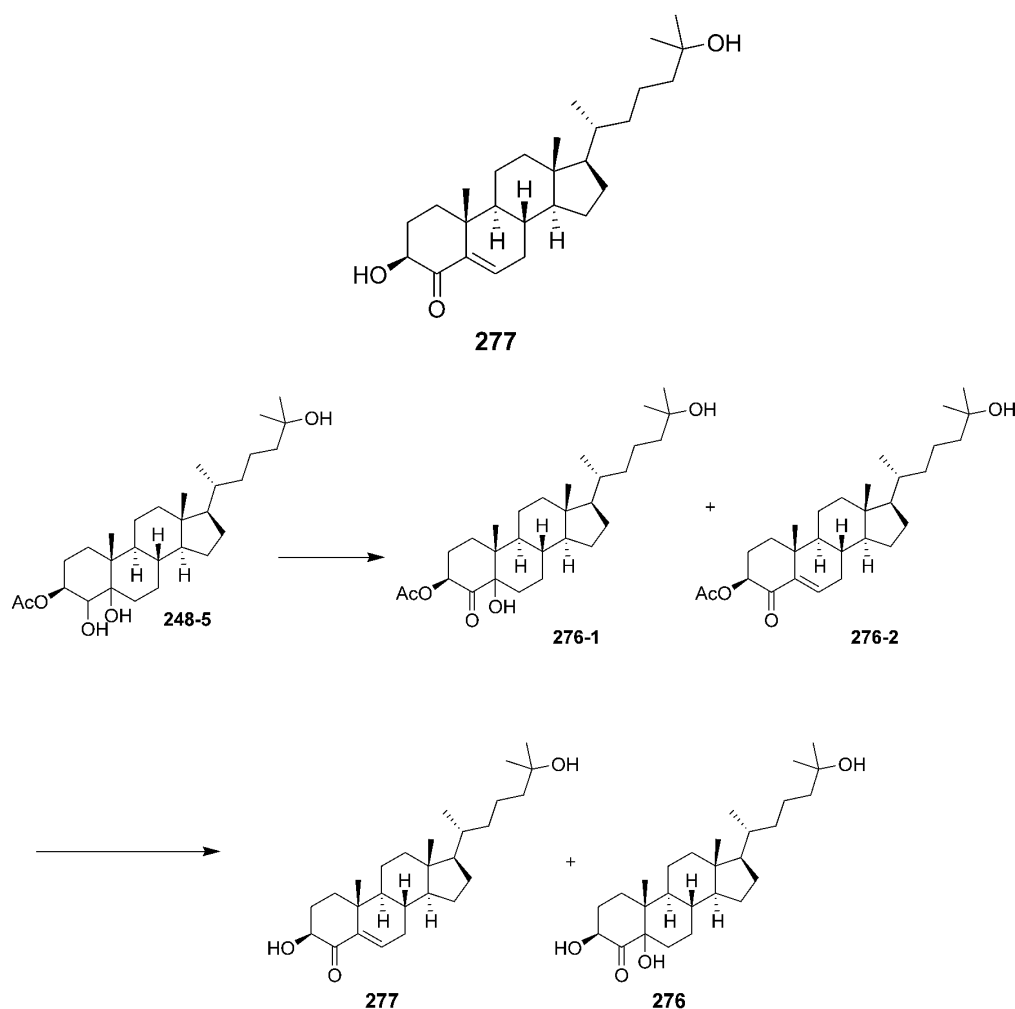
第二步 将反应物 (5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,4,6-三氟苯基)己-1-醇 (**275-1**) (30 mg, 0.053 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (5 mL)中, 加入稀盐酸 (0.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 40 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1) 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=73 : 27)纯化, 得到白色固体 24-[(2,4,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-5α-胆烷-3β,4β-二醇 (**275**) (11.07 mg, 纯度 92.28%, 收率 36.67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (t, J=9.0 Hz, 2H), 5.39 – 5.33 (m, 1H), 4.81 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J=2.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.27 (dd, J=5.9, 4.0 Hz, 1H), 1.88 (d, J=10.9 Hz, 1H), 1.75 – 1.45 (m, 10H), 1.42 – 1.25 (m, 8H), 1.17 (d, J=12.4 Hz, 3H), 1.05 – 0.97 (m, 4H), 0.94 (s, 3H), 0.81 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.75 (s, 1H), 0.59 (s, 3H), 0.54 (s, 1H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.92, 168.42, 158.42, 104.02, 99.81, 99.56, 73.84, 72.24, 71.29, 65.37, 65.24, 55.53, 54.21, 47.80, 41.59, 38.87, 36.65, 35.85, 34.46, 34.37, 31.36, 30.91, 28.68, 27.19, 24.98, 24.85, 23.17, 21.58, 19.56, 13.66, 11.03. LCMS: [M+H-2H₂O]⁺=488

实施例 276 & 277

化合物 **276** 3β,5,25-三羟基胆甾-4-酮 的制备



化合物 **277** 3β,5,25-二羟基胆甾-6(5)-烯-4-酮 的制备



第一步 在 50 mL 圆底烧瓶中, 将乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a,6-二羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**248-5**) (42 mg, 0.088 mmol) 溶解于二氯甲烷(1.5 mL), 在室温下加入 N-甲基吗啉氧化物(15 mg, 0.13 mmol), 4A 分子筛 (21 mg) 和四丙基高钨酸铵 (6 mg, 0.018 mmol), 将混合物在室温下搅拌 3 小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)监测反应。反应结束后, 向反应液加入饱和亚硫酸钠水溶液(15 mL)中, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 用饱和食盐水(10 mL)洗涤萃取的有机溶液, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (**276-1**) 和乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-6-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-i]菲-7-基酯 (**276-2**) 的混合物 (35 mg, 纯度: 90 %, 产率: 76.90%)。

LC-MS (**276-1**): $[M+Na]^+=499.4$

LC-MS (276-2) : $[M+Na]^+=481.4$

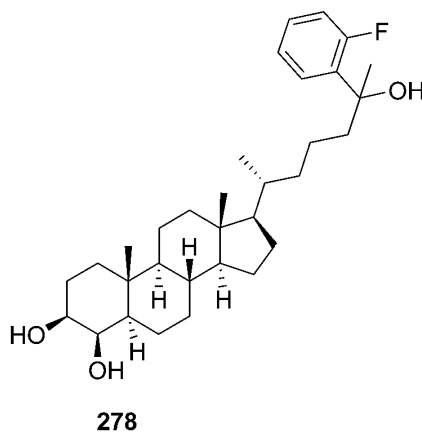
第二步 在 50 mL 圆底烧瓶中, 将乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-5a-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (276-1) 和乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-6-氧亚基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯的混合物 (276-2) (35 mg, 0.074 mmol) 溶解于四氢呋喃(1 mL)和甲醇(1 mL), 在室温下加入碳酸钾 (51 mg, 0.37 mmol) 和水 (0.5 mL), 随后在室温下搅拌 3 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1)监测反应。反应结束后, 用水(15 mL)稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 用饱和食盐水(10 mL)洗涤萃取的有机溶液, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化分离(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1), 得到白色固体 3 β ,5,25-三羟基胆甾-4-酮 (276) (11.05 mg, 纯度: 93.95%, 产率: 54.38%) 和 3 β ,25-二羟基胆甾-6(5)-烯-4-酮 (277) (6.25 mg, 纯度: 100%, 产率: 48.98 %)。

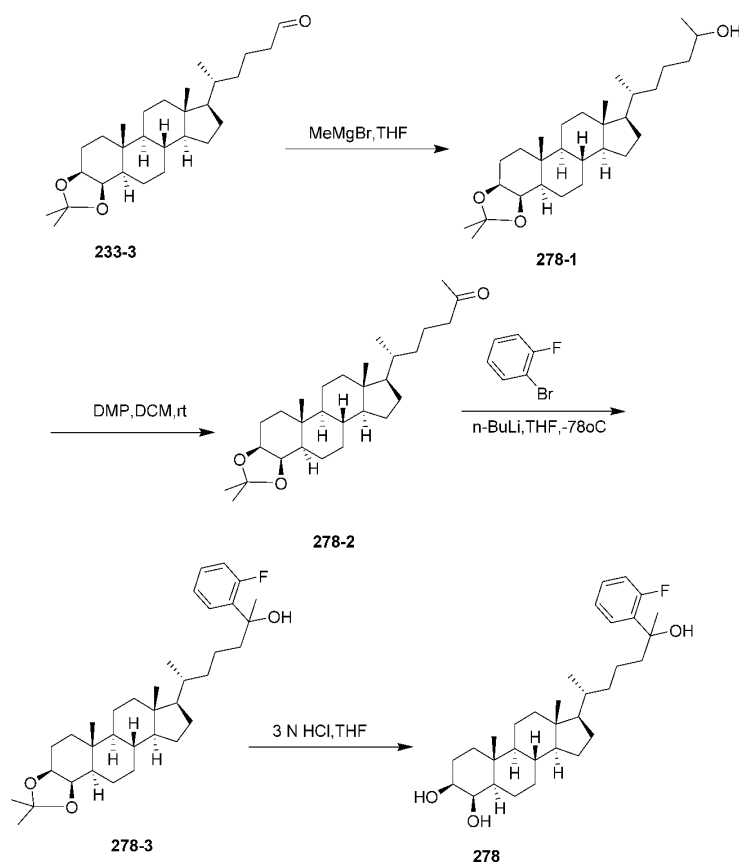
276: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.21 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.12 – 4.11 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 4H), 1.60 – 1.41 (m, 6H), 1.37 – 1.23 (m, 14H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) 211.02, 80.19, 77.97, 69.24, 56.28, 45.52, 44.58, 42.62, 36.65, 36.22, 35.74, 34.53, 33.17, 29.88, 29.70, 28.51, 28.36, 26.27, 24.31, 21.09, 20.81, 18.99, 15.50, 12.35. LC-MS-MS $[M+H]^+=435$

277: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.18 (s, 0.5H), 3.02 (s, 0.5H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.12 – 1.69 (m, 9H), 1.60 – 1.27 (m, 15H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.90 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 193.37, 141.85, 139.73, 69.23, 56.09, 56.00, 54.31, 44.60, 42.39, 37.73, 36.62, 35.66, 35.14, 34.78, 32.79, 31.33, 29.88, 29.70, 28.26, 24.27, 22.79, 21.02, 20.69, 18.99, 17.26, 12.25. LC-MS $[M+Na]^+=439.3$

实施例 278

化合物 278 24-[1-(2-氟苯基)-1-羟基乙基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备





第一步 试剂 (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 (233-3) (30 mg, 0.07 mmol)溶解在四氢呋喃 (1 mL)中,加入甲基氯化镁溶液 (0.279 mL),反应 1 小时左右, 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=90:10)白色固体(6R)-6-[(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]庚-2-醇 (278-1) (30 mg, 0.054 mmol, 纯度: 80%, 收率: 77.13%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.23 (s, 1H), 3.99 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.78 (dd, J = 11.0, 7.9 Hz, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.41 (m, 5H), 1.30 (s, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.04 (s, 2H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.65 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

第二步 试剂 (6R)-6-[(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]庚-2-醇 (278-1) (30 mg, 0.067 mmol, 1.0 eq)溶解在二氯甲烷 (2 mL)中,加入戴斯马丁氧化剂 (34.18 mg, 0.081 mmol, 1.2 eq),反应 2 小时左右, TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应,原料基本消失,反应饱和亚硫酸钠淬灭,再用饱和碳酸氢钠洗涤,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(6R)-6-[(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]庚-2-酮(278-2)(20 mg, 0.036 mmol, 纯度:80%, 收率: 53.58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.22 (dt, J = 13.2, 11.8 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.75 (m, 5H), 1.37 (d, J = 26.9 Hz, 3H), 1.14 (m, 9H), 0.99 (s, 5H), 0.90 (m, 13H), 0.66 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.05 (s, 6H).

第三步 试剂 1-溴-2-氟苯(15.75 mg, 0.090 mmol)溶解在四氢呋喃 (0.5 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 (6.34 mg, 0.099 mmol), 反应 0.5 小时左右, 随后加入(6R)-6-[(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]庚-2-酮(278-2) (20 mg, 0.045 mmol,1.0 eq)的四氢呋喃溶液 (0.5 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(6R)-6-[(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]-2-(2-氟苯基)庚-2-醇(278-3) (20 mg, 0.03 mmol, 纯度:80%, 收率: 65.79%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.92 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.7 Hz, 4H), 1.67 (dd, J = 13.6, 3.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.51 (s, 4H), 1.45 (d, J = 15.1 Hz, 6H), 1.30 (s, 4H), 1.21 (m, 6H), 1.03 (d, J = 3.8 Hz, 4H), 0.95-0.80(m, 10H), 0.64 (m, 3H).

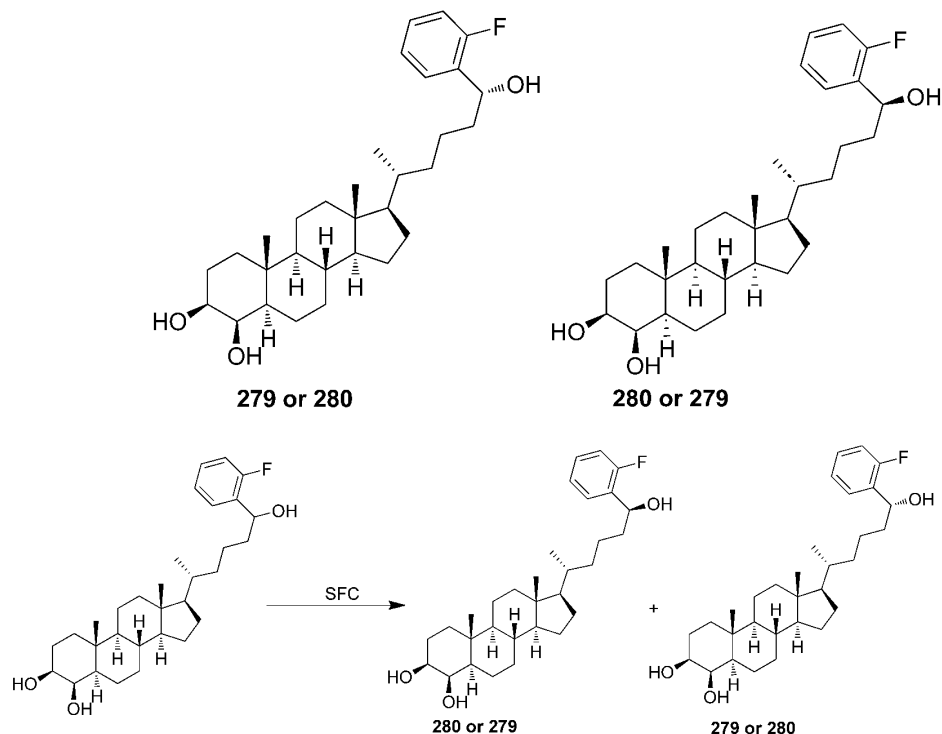
第四步 试剂 (6R)-6-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-2-(2-氟苯基)庚-2-醇(278-3) (20 mg, 0.037 mmol)溶解在四氢呋喃 (3 mL)中, 加入稀盐酸 (0.012 mL, 0.037 mmol), 反应 1 小时左右, TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)监测反应, 原料基本消失, 反应饱和碳酸氢钠淬灭, 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=70:30)白色固体 24-[1-(2-氟苯基)-1-羟基乙基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇(278) (10.12 mg, 0.017 mmol, 收率:46.33%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.89(dd, J = 27.5, 9.2 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.32 (m, 9H), 1.17 (m, 2H), 0.98 (m, 13H), 0.82 (m, 3H), 0.60 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 187.61, 132.72, 127.25, 124.75, 123.95, 115.81, 77.22, 74.86, 72.31, 48.83, 42.59, 39.88, 36.87, 35.48, 35.39, 32.39, 28.21, 26.00,25.86, 24.19, 20.57, 18.48, 14.67, 12.06. LCMS (ESI) [M+H-3H₂O]⁺ = 447

实施例 279 & 280

化合物 279 或 280 24-[(R)-(2-氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇或 24-[(S)-(2-氟苯基)(羟基)甲

基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的合成

其中, 化合物 279 和化合物 280 均为单一构型的异构体, 分别为以下异构体中的一个:



化合物24-[(2-氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**234**) (20 mg, 0.041 mmol)通过手性拆分(仪器: Waters Acquity UPCC; 柱子: Daicel CHIRALPAK OJ_3, 3*150mm, 3 μ m; 流动相:A/B: CO₂/MeOH(0.1%DEA)=85/15; 流速: 2.0 ml/min

柱温:37 摄氏度)得到两个相对构型化合物**280**(保留时间: t_R=4.837 min 5.24 mg, 0.010 mmol, 收率: 24.16%)和化合物**279**(保留时间: t_R=5.388 min 4.00 mg, 0.008 mmol,收率: 19.64%).

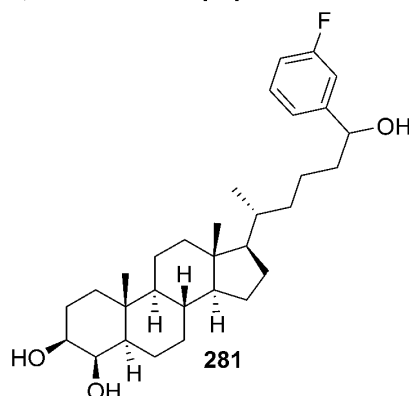
280: ¹H NMR (400 MHz,) δ 7.45 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.00 (d, J =6.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 1.94 (d, J =11.9Hz, 1H), 1.72 (m, 10H), 1.54 (m, 4H), 1.38 (m, 6H), 1.24 (dd, J =21.6, 11.4 Hz, 4H), 1.06 (d, J =8.4 Hz, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (d, J =6.1 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H)。

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -119.78 (d, J =10.2 Hz, 1H). LC-MS : [M+H-3H₂O]⁺ = 451.6

279: ¹H NMR (400 MHz) δ 7.46 (t, J =7.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.55 (d, J =11.2 Hz, 1H), 1.95 (d, J =12.2 Hz, 1H), 1.75 (d, J =15.6 Hz, 7H), 1.66 (s, 5H), 1.39 (t, J =11.6 Hz, 7H), 1.25 (t, J =14.7 Hz, 4H), 1.05 (d, J =9.9 Hz, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (d, J =6.1 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -119.78 (d, J =10.2 Hz, 1H). LC-MS : [M+H-3H₂O]⁺ =451.6

实施例 **281**

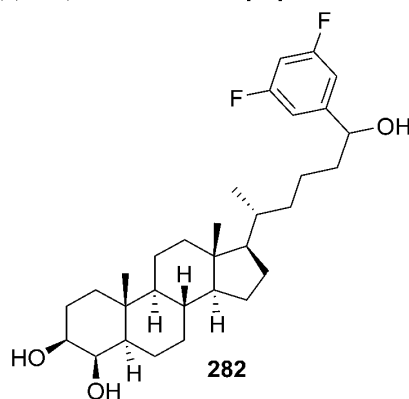
化合物 **281** 24-[(3-氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备



参考实施例 **275**, 将 2,4,6-三氟溴苯换为间氟溴苯, 得到化合物 24-[(3-氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**281**) ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.11 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.29 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.75 – 1.46 (m, 8H), 1.41 – 1.13 (m, 12H), 1.09 – 0.95 (m, 5H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 2H), 0.83 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 3H), 0.59 (t, J = 3.8 Hz, 3H), 0.58 – 0.51 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 177.61, 140.43, 130.09, 127.31, 126.70, 126.09, 92.16, 73.21, 71.13, 70.84, 55.51, 55.07, 54.08, 47.83, 41.52, 36.41, 34.58, 34.49, 34.47, 31.44, 27.79, 27.17, 25.35, 25.11, 23.21, 19.91, 19.60, 17.85, 14.58, 14.09, 11.26. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+ = 452$

实施例 **282**

化合物 **282** 24-[(3,5-二氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备

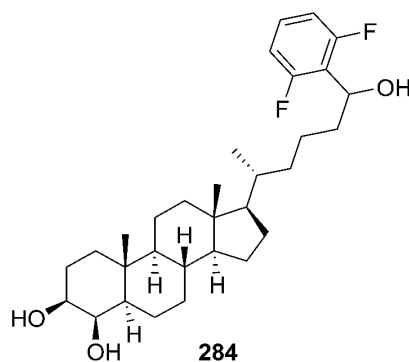


考实施例**275**, 将2,4,6-三氟溴苯换为3,5二氟溴苯, 得到化合物24-[(3,5-二氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**282**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.55 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.73 (s, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.40 (d, J = 17.9 Hz, 4H), 1.31 (d, J = 19.6 Hz, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (d, J = 10.9 Hz, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.87 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H), 0.59 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.25, 165.79, 140.88, 111.85,

111.59, 99.10, 74.85, 73.85, 72.31, 56.56, 56.15, 55.24, 48.84, 47.81, 42.09, 39.90, 36.87, 35.69, 35.49, 35.40, 32.39, 30.20, 29.71, 26.01, 25.87, 24.21, 20.59, 18.51, 14.67, 12.06, 9.04, 7.99.

实施例 284

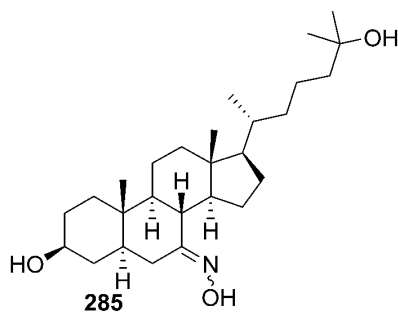
化合物 **284** 24-[(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备

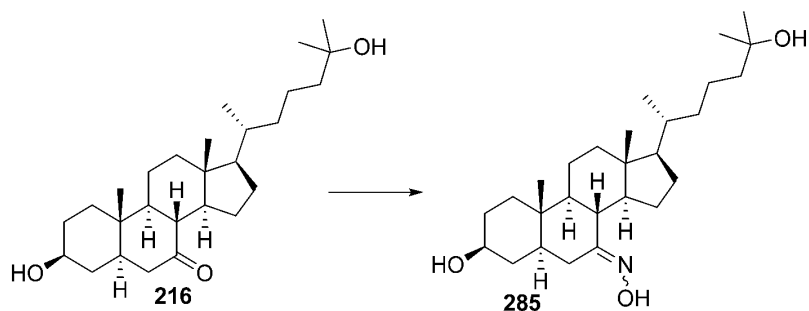


参考实施例 **275**, 将 2,4,6-三氟溴苯换为 2,6 二氟溴苯, 得到化合物 24-[(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**284**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 – 7.28 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.34 (t, J=3.9 Hz, 1H), 4.86 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.47 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 1.87 (t, J=11.2 Hz, 2H), 1.71 (d, J=4.4 Hz, 2H), 1.69 – 1.47 (m, 6H), 1.43 – 1.11 (m, 12H), 1.02 (dd, J=19.7, 10.2 Hz, 4H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 1H), 0.84 – 0.79 (m, 3H), 0.59 (s, 3H), 0.52 (d, J=10.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.24, 114.01, 112.37, 111.16, 76.13, 75.51, 74.28, 56.11, 55.82, 48.89, 42.60, 41.02, 36.58, 35.54, 35.35, 26.19, 21.37, 20.62, 18.77, 15.22, 15.17, 12.30, 9.42, 8.54, 5.15, 4.82, 4.45, 0.58. LC-MS: [M+H-2H₂O]⁺ = 469

实施例 285

化合物 **285** [(1R, 3aS, 3bR, 4E, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-7-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-4-亚基]羟胺 的制备





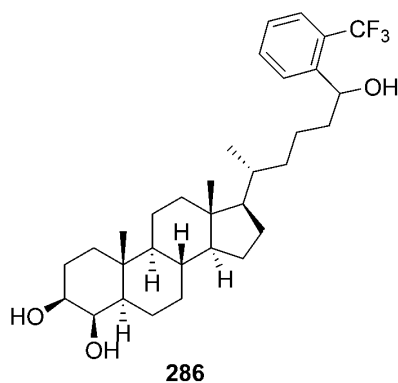
将 3 β ,25-二羟基-5 α -胆甾-7-酮 (45 mg, 0.107 mmol)溶于乙醇 (10 mL)中, 加入乙酸钠 (35.27 mg, 0.430 mmol)和盐酸羟胺 (14.94 mg, 0.215 mmol), 90℃搅拌 2 小时, TLC (二氯甲烷: 甲醇=20: 1) 监测反应。反应液浓缩得到 10mg 粗品, 柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到[(1R, 3aS, 3bR, 4E, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-7-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-4-亚基]羟胺 (30 mg, 0.066 mmol, 61.14%)纯度 100%, 白色固体。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (d, J =4.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J =4.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.88 (dd, J =12.7, 3.1 Hz, 1H), 2.09 (dd, J =24.2, 13.3 Hz, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 1H), 1.69 (d, J =9.1Hz, 1H), 1.56 (d, J =14.1 Hz, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 3H), 1.32 (d, J =17.6 Hz, 4H), 1.25 (d, J =15.5 Hz, 3H), 1.22 – 1.12 (m, 4H), 1.06 (d, J =12.7 Hz, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.98 – 0.89 (m, 2H), 0.88 – 0.84 (m, 6H), 0.76(d, J =6.7 Hz, 2H), 0.60 (s, 3H). ^{13}C NMR(101 MHz, dmso) δ 159.97, 69.50, 69.20, 55.38, 55.29, 49.83, 45.31, 44.54, 42.61, 42.56, 41.89, 38.41, 36.66, 36.42, 36.23, 35.68, 34.97, 31.51, 29.82, 29.74, 29.72, 29.66, 28.35, 28.05, 25.68, 21.33, 20.83, 19.13, 12.65, 12.42, 11.95.

LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434.0$.

实施例 286

化合物 286 24-{羟基[2-(三氟甲基) 苯基]甲基}-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备

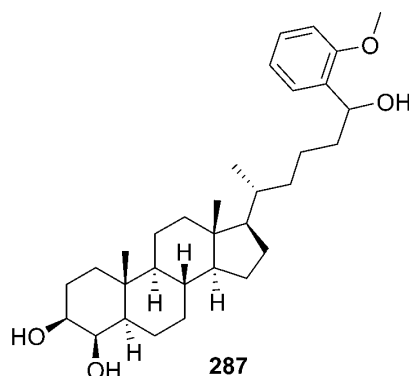


参考实施例 275, 将 2,4,6-三氟溴苯换为临三氟甲基溴苯, 得到化合物 24-{羟基[2-(三氟甲基) 苯基]甲基}-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (286) ^1H NMR (400 MHz) δ 7.77 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.46-7.36

(m, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.53 (m, 4H), 1.29 (m, 15H), 1.03 (dd, J = 22.0, 12.4 Hz, 3H), 0.94 (s, 5H), 0.85 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 0.60 (d, J = 3.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 133.03, 128.43, 128.38, 127.57, 126.37, 125.41, 125.33, 74.28, 71.93, 68.23, 56.57, 56.19, 55.15, 48.90, 42.60, 37.47, 35.64, 35.55, 35.40, 32.46, 31.61, 30.28, 28.23, 28.18, 26.43, 26.20, 24.28, 22.55, 20.63, 18.81, 15.17, 12.33. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}-3\text{H}_2\text{O}]^+ = 483$

实施例 287

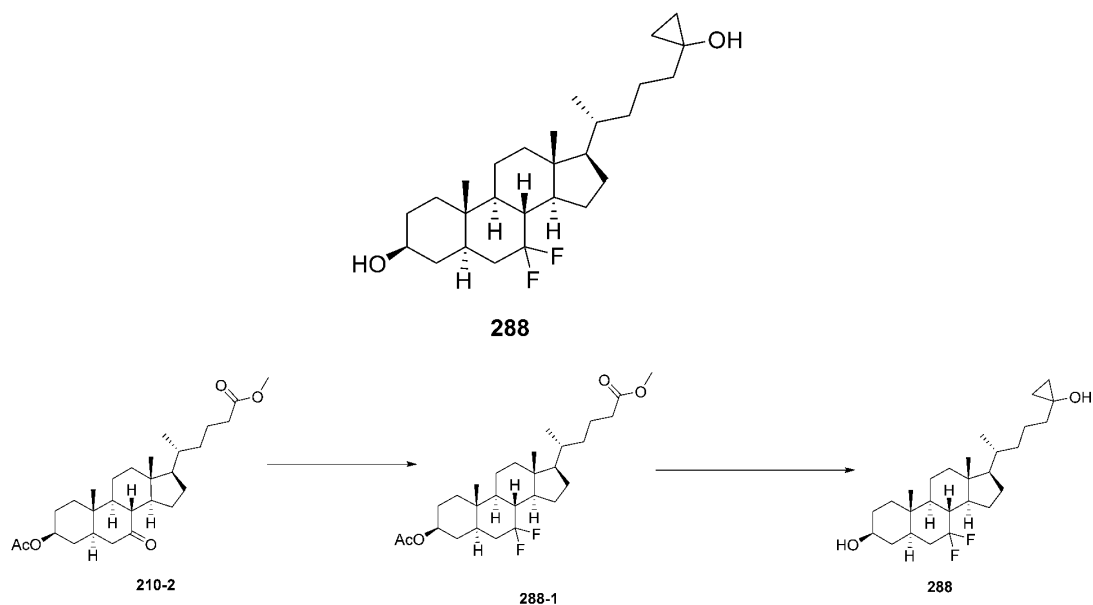
化合物 287 24-[羟基(2-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备



参考实施例 275, 将 2,4,6-三氟溴苯换为 2 甲氧基溴苯, 得到化合物 24-[羟基(2-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (287) ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 4.84 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.78 – 1.48 (m, 7H), 1.44 – 1.12 (m, 16H), 1.02 (dd, J = 18.3, 8.9 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.60 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 0.54 (t, J = 11.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155.81, 135.07, 127.81, 126.52, 120.61, 110.78, 74.28, 72.96, 71.93, 56.59, 56.24, 55.71, 55.15, 48.90, 42.61, 42.60, 37.47, 35.71, 35.55, 35.47, 32.52, 28.27, 26.44, 26.19, 24.29, 22.39, 22.14, 20.64, 18.93, 18.84, 15.17, 12.36. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+ = 464$

实施例 288

化合物 288 (1R, 3aS, 5aR, 7S, 9aS, 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-7-醇 的制备



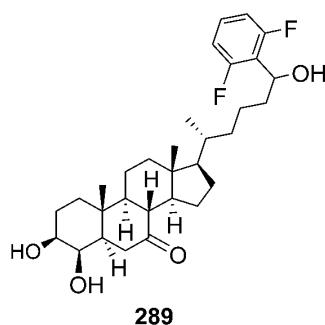
第一步 将(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-7-乙酰氧基-9a, 11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**210-2**) (50 mg, 0.109 mmol)溶解在双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫 (5 mL), 加热至 90°C, 反应 1h, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测反应。反应结束后倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=100%~20%), 得到(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7S, 9aS, 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 (**288-1**) (25 mg, 0.047 mmol, 42.95%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.71 – 4.62 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.25 (h, J = 8.4 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.99 – 1.59 (m, 10H), 1.49 – 1.27 (m, 7H), 1.24 (s, 2H), 1.06 (dd, J = 27.7, 13.2 Hz, 4H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 0.72 – 0.58 (m, 3H).

第二步 将化合物 R1(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aR, 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 (**288-1**) (30 mg, 0.062 mmol)溶解在四氢呋喃 (5 mL), 室温加入钛酸四异丙酯 (95.6 mg, 0.670 mmol), 氮气换气三次, 降温至 0°C 滴加乙基氯化镁 (0.622 mL)。室温搅拌 1 h, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测反应。低温加入食盐水淬灭, 加入乙酸乙酯稀释, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=100%-50%)得(1R, 3aS, 5aR, 7S, 9aS, 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-7-醇 (**288**) (5 mg, 0.011 mmol, 17.79%)纯度 97%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 3.68 – 3.53 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.61 – 1.57 (m, 1H), 1.51 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 8H), 1.33 – 1.17 (m, 5H), 1.16 – 0.96 (m, 5H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.64 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 0.42 (s, 2H).¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d)

δ 124.41, 109.99, 70.71, 55.90, 55.11, 54.22, 52.52, 50.12, 50.03, 48.56, 48.53, 43.49, 43.08, 42.21, 42.02, 41.98, 41.79, 40.18, 40.08, 39.59, 39.34, 38.81, 37.98, 37.75, 37.50, 37.34, 36.93, 36.22, 36.21, 35.95, 35.90, 35.70, 34.91, 34.90, 31.23, 31.15, 31.00, 29.67, 28.45, 28.43, 25.38, 25.34, 22.30, 21.60, 21.18, 18.94, 18.70, 13.59, 13.57, 13.46, 12.89, 12.55, 11.83, 11.31. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -89.00, -89.63, -110.52, -111.10 (m), -111.51 (dd, $J=59.6, 13.9$ Hz), -111.52. LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=461.4$.

实施例 289

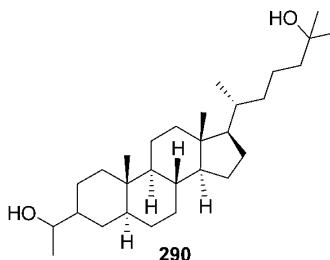
化合物 289 24-[(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-4 β -羟基-3 β -羟基-5 α -胆烷-7-酮 的制备

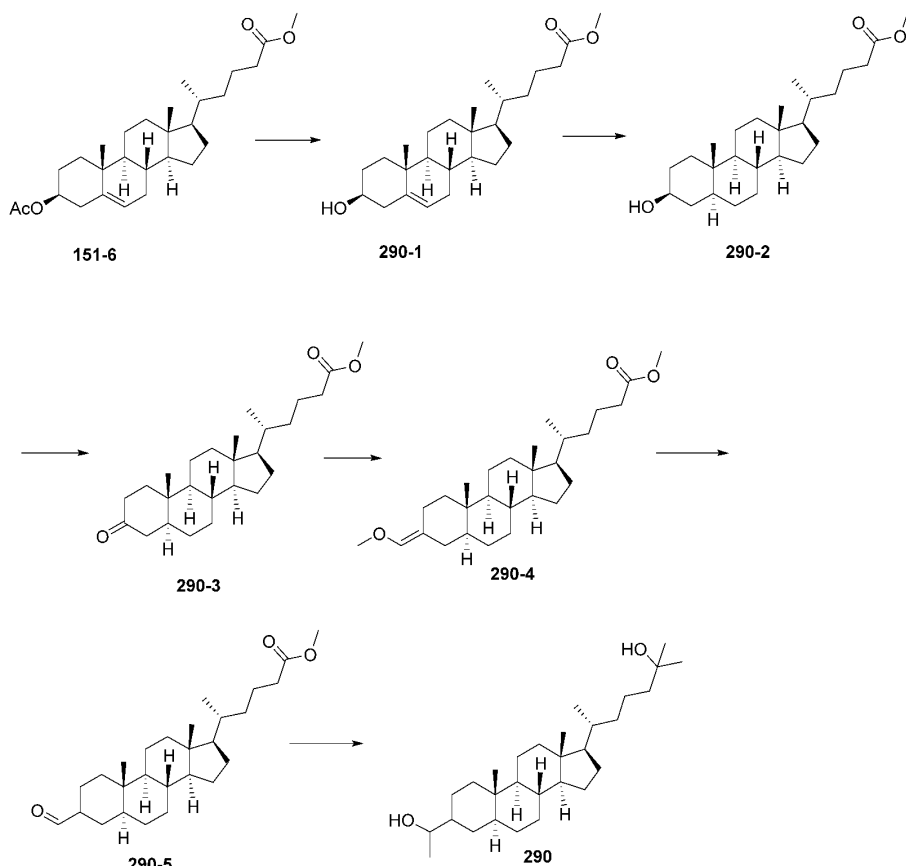


参考实施例 271, 将邻氟溴苯换为 2,6 二氟溴苯, 得到化合物 24-[(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-4 β -羟基-3 β -羟基-5 α -胆烷-7-酮 (289)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (td, $J=8.3, 4.1$ Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.03 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.58 (dt, $J=11.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.11 (dd, $J=12.7, 2.8$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J=20.3, 7.8$ Hz, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.77 (dd, $J=9.7, 5.9$ Hz, 2H), 1.70 (dd, $J=10.6, 5.7$ Hz, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.38 (dd, $J=14.5, 6.6$ Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.03 (ddd, $J=16.6, 15.5, 5.2$ Hz, 6H), 0.88 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.63 (d, $J=3.5$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 212.82, 179.17, 151.11, 140.28, 128.96, 111.87, 111.61, 73.82, 71.97, 55.78, 54.94, 50.06, 48.98, 43.80, 42.56, 38.62, 37.89, 36.52, 36.10, 35.87, 35.59, 35.46, 29.71, 28.40, 25.58, 25.01, 22.46, 21.12, 18.64, 14.19, 12.06. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+=501.5$

实施例 290

化合物 290 3-(1-羟基乙基)-5 α -胆甾-25-醇 的制备





第一步 称取乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 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 (**151-6**) (1.0 g, 2.2 mmol, 1.0 eq.)溶于四氢呋喃(5 mL)和无水甲醇 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (0.9 g, 6.5 mmol, 3.0 eq.) 后升温至 50℃后搅拌 1 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)监测反应。反应结束后, 将反应液浓缩, 所得粗品再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=0~40%) 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]己酸甲酯 (**290-1**) (800 mg, 1.9 mmol, 88.4%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (tt, J = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 2.25 (tq, J = 15.7, 9.8, 8.3 Hz, 5H), 1.97 (tt, J = 12.7, 3.3 Hz, 2H), 1.83 (dt, J = 12.7, 4.2 Hz, 3H), 1.73–1.65 (m, 1H), 1.46 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 1.40 (dd, J = 17.9, 7.2 Hz, 3H), 1.26–1.20 (m, 2H), 1.15 (dq, J = 12.8, 6.8 Hz, 2H), 1.06 (dd, J = 7.4, 4.0 Hz, 3H), 0.99 (s, 4H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (dd, J = 24.0, 6.0 Hz, 1H), 0.66 (s, 3H).

第二步 称取(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]己酸甲酯 (**290-1**) (0.8 g, 1.99 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)和无水甲醇(2.5 mL)中, 室温下加入钯碳(10%, 500 mg), 氢气置换。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1)

监测反应。反应结束后，过滤除去钨碳，滤液浓缩后粗品经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=0~40%)纯化后得(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]己酸甲酯 (**290-2**) (0.65 g, 1.6 mmol, 80.8%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.64 (s, 3H), 3.57 (dt, J=11.1, 5.9 Hz, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 1.93 (dt, J=12.6, 3.4 Hz, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 2H), 1.66 (ddt, J=19.4, 12.8, 3.7 Hz, 4H), 1.49 – 1.43 (m, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 5H), 1.29 – 1.25 (m, 2H), 1.21 (d, J=4.0 Hz, 1H), 1.20 – 1.15 (m, 1H), 1.13 – 1.00 (m, 6H), 0.96 (dd, J=13.3, 4.1 Hz, 2H), 0.90 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.86 – 0.80 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.62 (s, 3H), 0.61 – 0.55 (m, 1H).

第三步 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]己酸甲酯 (**290-2**) (650 mg, 1.6 mmol)溶于二氯甲烷(13 mL)中，室温搅拌下加入戴斯-马丁氧化剂 (1.37 g, 3.2 mmol)，继续在室温搅拌一小时。TLC (石油醚：乙酸乙酯=3:1)监测反应完全。随后加入水和乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩后粗品经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=0~30%)纯化后得(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 9aS, 9bS, 11aR)-9a, 11a-二甲基-7-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**290-3**) (0.57 g, 1.4 mmol, 88.1%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.65 (s, 3H), 2.37 (td, J=14.3, 13.5, 6.3 Hz, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 4H), 2.06 – 1.92 (m, 3H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.68 (dt, J=13.3, 3.5 Hz, 2H), 1.50 (tt, J=9.2, 4.7 Hz, 4H), 1.37 (q, J=5.8 Hz, 3H), 1.34 – 1.29 (m, 3H), 1.27 – 1.19 (m, 2H), 1.17 – 1.01 (m, 5H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.84 (dd, J=18.0, 6.1 Hz, 1H), 0.75 – 0.67 (m, 1H), 0.66 (s, 3H).

第四步 称取(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(1.22 g, 3.6 mmol)溶于四氢呋喃(11 mL)中，氮气置换三次，降温至 0°C，滴加双(三甲基硅基)氨基钠(1.77 mL, 3.6 mmol)，滴加完毕后，继续在 0°C 下搅拌半小时，然后加入(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 9aS, 9bS, 11aR)-9a, 11a-二甲基-7-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**290-3**) (0.57 g, 1.4 mmol)的四氢呋喃 (11.5 mL) 溶液，接着升至室温搅拌 1 小时，TLC (石油醚：乙酸乙酯=10:1)监测反应完全，随后加入水和乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩后粗品经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=0~20%)纯化后得(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 9aS, 9bS, 11aR)-7-[(E)-甲氧基甲亚基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**290-4**) (0.51 g, 1.2 mmol, 83.6%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 5.71 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.50 (d, J=2.0 Hz, 3H), 2.58 (dd, J=13.5, 4.4 Hz, 1H), 2.35 (dd, J=14.1, 3.8 Hz, 1H), 2.24 (h, J=6.7 Hz, 2H), 1.93 (dt, J=12.7, 3.4 Hz, 1H), 1.87 – 1.67 (m, 5H), 1.55 – 1.43 (m, 4H), 1.34 (dt, J=17.6, 7.0 Hz, 3H), 1.26 – 1.18 (m, 4H), 1.05 (dd, J=12.1, 7.7 Hz, 4H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.87 – 0.84 (m, 1H), 0.81 (s, 3H), 0.80 – 0.74 (m, 1H), 0.63 (s, 3H), 0.61 – 0.56 (m, 1H).

第五步 称取(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 9aS, 9bS, 11aR)-7-[(E)-甲氧基甲亚基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**290-4**) (0.51 g, 1.2 mmol)溶于四氢呋喃(11 mL)中，加入 5N 盐酸

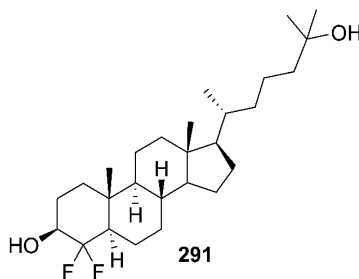
(1.5 mL, 7.5 mmol), 随后升温至 50°C, 搅拌 1 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 监测反应完全, 随后加入水 15 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=0~20%)纯化后得(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 9aS, 9bS, 11aR)-7-甲酰基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**290-5**) (0.4 g, 1.0 mmol, 81%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 9.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (s, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 3H), 1.94 (dt, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H), 1.78 (dtd, J = 18.1, 12.1, 10.9, 5.1 Hz, 3H), 1.65 (dq, J = 12.7, 3.8 Hz, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 7H), 1.42 – 1.17 (m, 10H), 1.09 (dq, J = 17.4, 8.0, 5.6 Hz, 4H), 0.98 (dd, J = 12.9, 4.4 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 – 0.79 (m, 2H), 0.77 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 0.67 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 0.62 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

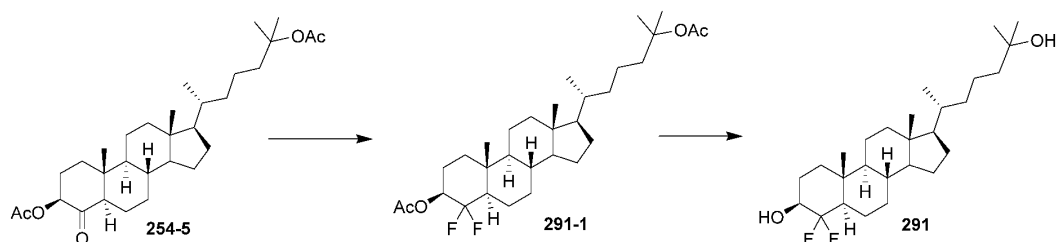
第六步 称取(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 9aS, 9bS, 11aR)-7-甲酰基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**290-5**) (40 mg, 0.1 mmol) 溶于四氢呋喃(5.0 mL)中, 降温至 -78°C, 随后滴加甲基锂 (1.6M, 0.6 mL), 滴加完后缓慢升至室温, 搅拌 2 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应。反应结束后, 加入水淬灭后, 乙酸乙酯萃取, 有机相分离干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0~30%) 纯化后得 3-(1-羟基乙基)-5 α -胆甾-25-醇 (**290**) (18 mg, 0.04 mmol, 43.4%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.53 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.63 (dt, J = 10.5, 3.3 Hz, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 1.46 – 1.41 (m, 4H), 1.35 (dd, J = 6.5, 3.9 Hz, 4H), 1.30 – 1.24 (m, 5H), 1.19 (s, 6H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.06 – 1.02 (m, 3H), 1.01 – 0.96 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (dd, J = 11.9, 7.0 Hz, 2H), 0.73 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 72.27, 71.11, 56.53, 56.19, 54.78, 54.53, 46.35, 46.22, 45.39, 45.34, 44.40, 42.59, 41.73, 41.15, 40.05, 38.26, 38.15, 36.41, 35.93, 35.74, 35.52, 32.11, 31.04, 30.55, 29.32, 29.17, 29.07, 28.24, 24.22, 24.17, 23.82, 23.47, 21.98, 21.01, 20.77, 20.61, 20.55, 18.62, 12.25, 12.06. LCMS: [M-OH]⁺ = 415.15

实施例 291

化合物 **291** (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-6,6-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 的制备





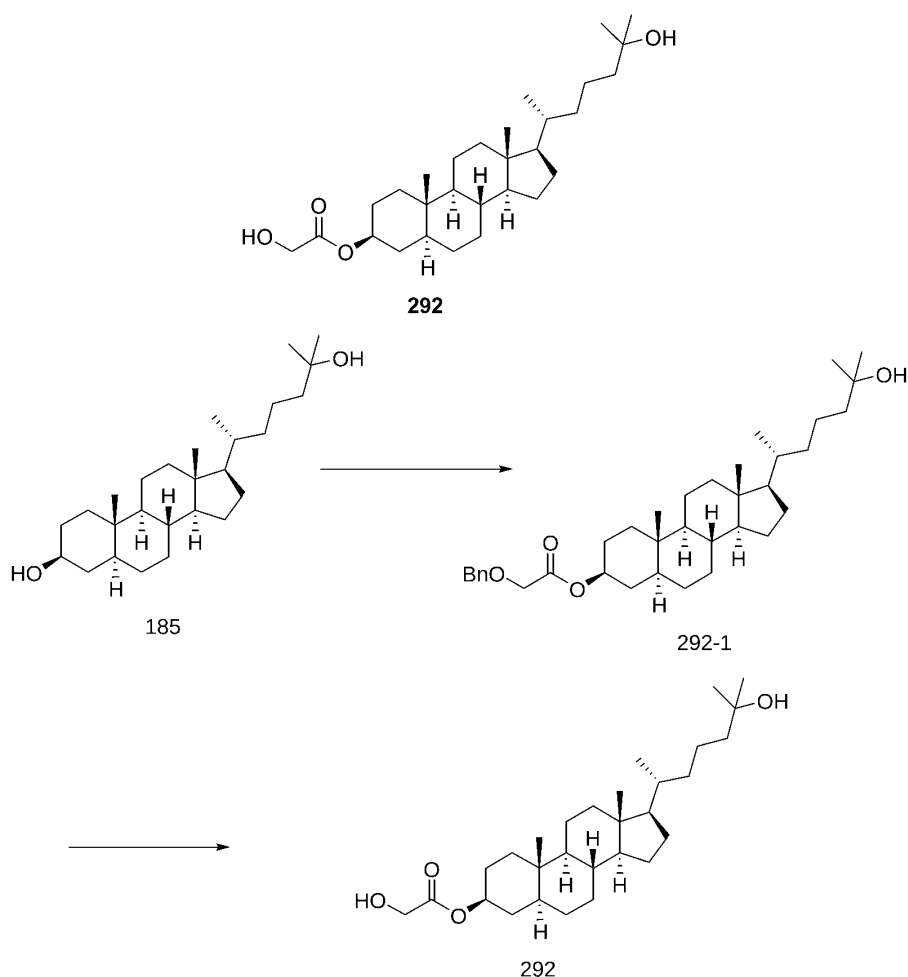
第一步 将化合物乙酸-(6R)-6-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-6-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-2-甲基庚-2-基酯 (**254-5**) (100 mg, 0.199 mmol, 1eq)中加入二乙胺基三氟化硫 (3 mL, 0.596 mmol)。反应体系 80°C 搅拌 40 min, TLC (石油醚 : 乙酸乙酯 =10:1) 监测反应。加入二氯甲烷稀释反应体系, 然后用水淬灭反应。水层用二氯甲烷 (3×25 mL) 萃取。合并二氯甲烷并且用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤。二氯甲烷用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗产物用快速色谱法分离纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 =81 : 19) 得到白色固体乙酸-(6R)-6-[(1R,3aS,3bS,5aR,6Z,7S,9aR,9bS,11aR)-7-羟基-6-(羟氨基)-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-2-甲基庚-2-基酯 (**291-1**) (15 mg, 纯度 80%, 收率 11.5%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.89 – 4.80 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.75 – 1.46 (m, 14H), 1.39 (d, J=5.4 Hz, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.23 – 0.90 (m, 19H), 0.86 (d, J=1.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.80 – 0.68 (m, 4H), 0.60 (s, 3H)。

第二步 将原料白色固体乙酸-(6R)-6-[(1R,3aS,3bS,5aR,6Z,7S,9aR,9bS,11aR)-7-羟基-6-(羟氨基)-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-2-甲基庚-2-基酯 (**291-1**) (15 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (0.5 mL) 和甲醇 (0.5 mL) 中, 反应混合物在室温反应 24 h。TLC (石油醚 : 乙酸乙酯=3:1) 监测反应完全后。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 =83 : 17) 得到白色固体(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-6,6-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-醇 (**291**) (2.09 mg, 纯度 97.76%, 收率 16.2%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.22 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.53 (dd, J=20.7, 5.9 Hz, 1H), 1.93 (d, J=12.4 Hz, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 4H), 1.60 – 1.45 (m, 4H), 1.41 – 1.17 (m, 15H), 1.05 (s, 6H), 0.97 (dd, J=20.4, 13.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.72 (dd, J=15.2, 7.4 Hz, 1H), 0.62 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 70.58, 69.23, 56.26, 56.15, 54.24, 44.59, 42.55, 37.35, 36.62, 35.67, 35.45, 34.83, 31.15, 29.88, 29.70, 28.26, 27.85, 27.77, 24.22, 20.83, 20.71, 18.98, 18.30, 13.31, 13.25, 12.33。

实施例 292

化合物 **292** 羟基乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 的制备



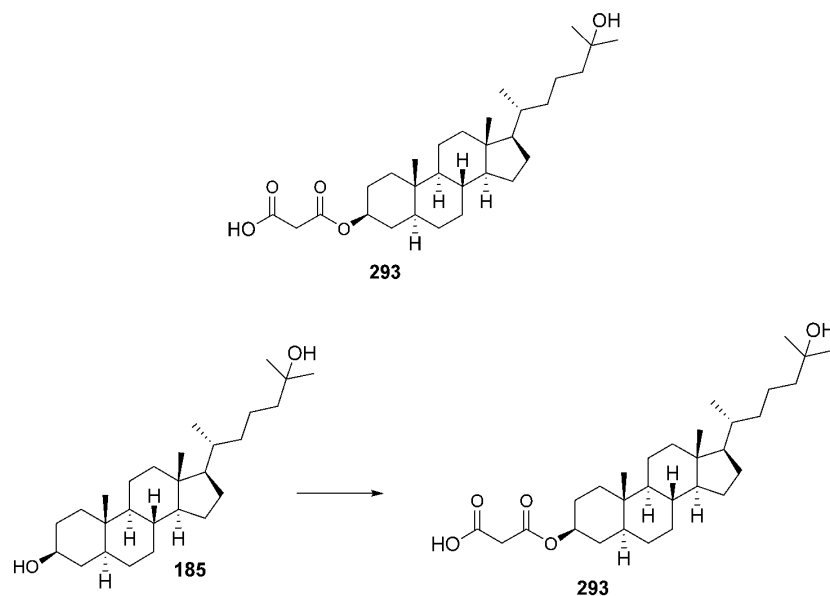
第一步 将 5 α -胆甾-3 β ,25-二醇 (**185**) (100 mg, 0.256 mmol)溶于四氢呋喃 (5 mL)中, 加入二异丙基乙基胺 (0.085 mL, 0.512 mmol), 冰浴冷却, 随后滴加(苄基氧基)乙酰氯 (51.99 mg, 0.282 mmol), 滴加完后升至室温, 搅拌 30 分钟后再升至 40℃, 搅拌 18 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=10:1)监测反应。反应结束后, 浓缩除去溶剂, 随后加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥浓缩后经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=0%~30%)纯化得(苄基氧基)乙酸-(1S, 3aS, 3bS, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-(5-羟基-5-甲基己基)-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-i]菲-7-基酯 (**292-1**) (80 mg, 0.134 mmol, 52.20%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.38–7.26 (m, 5H), 4.79 (dt, J=11.3, 6.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.94 (dt, J=12.6, 3.4 Hz, 1H), 1.86–1.70 (m, 3H), 1.67–1.30 (m, 15H), 1.24 (q, J=6.4, 4.4 Hz, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.12–0.96 (m, 6H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.87–0.83 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.63 (s, 4H).

第二步 将(苄基氧基)乙酸-(1S,3aS,3bS,5aS,7S,9aS,9bS,11aR)-1-(5-羟基-5-甲基己基)-9a,11a-二甲基十
六氢-1H-环戊并[1,2-*i*]菲-7-基酯(292-1) (80 mg, 0.148 mmol)溶于甲醇 (5 mL)中,加入钯碳 10%Pd,

含 40-60%水 (10 mg, 0.094 mmol)后, 氢气置换三次, 随后将反应体系加热至 40℃, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1)监测。反应结束后, 过滤除去钯碳, 反应液浓缩后经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=0%~30%)纯化得羟基乙酸-(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**292**) (55 mg, 0.101 mmol, 69.62%)纯度 84.75%白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.80 (dt, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 1.95 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 3H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 4H), 1.45 – 1.28 (m, 8H), 1.26 (d, J=10.5 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.15 – 0.95 (m, 9H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J=10.4 Hz, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.63 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 75.43, 71.09, 60.74, 56.36, 56.16, 54.14, 44.58, 44.39, 42.57, 39.92, 36.63, 36.39, 35.73, 35.41, 33.89, 31.92, 29.31, 29.18, 28.53, 28.22, 27.39, 24.16, 21.17, 20.76, 18.61, 12.18, 12.04. ELSD-MS: [M+MeCN+Na]⁺ = 526.3.

实施例 293

化合物 **293** 3-{[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-基]氧基}-3-氧亚基丙酸 的制备

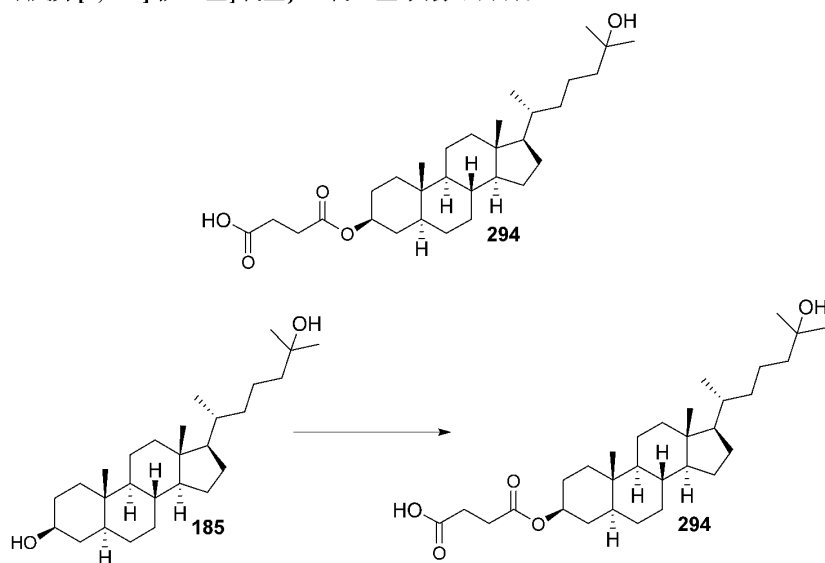


将 5 α -胆甾-3 β ,25-二醇 (**185**) (100 mg, 0.25 mmol)溶于甲苯 (5 mL)中, 加入吡啶 (0.4 mL, 3.0 eq.), 丙二酸环(亚)异丙酯 (36 mg, 0.25 mmol), 氮气置换三次, 80℃搅拌 16 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测。反应液降至室温后加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离干燥, 浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0%~80%)纯化得 3-{[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-基]氧基}-3-氧亚基丙酸 (**293**) (15 mg, 0.03 mmol, 12.4%)纯度 97.8%类白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.54 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 1.99 –

1.87 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.48 (s, 4H), 1.30 – 1.08 (m, 15H), 1.01 (s, 6H), 0.95 (s, 4H), 0.84 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 73.69, 69.21, 56.37, 56.21, 53.92, 44.55, 44.39, 42.58, 36.55, 35.68, 35.44, 35.39, 34.02, 31.96, 29.83, 29.66, 28.55, 28.24, 27.47, 24.24, 21.19, 20.74, 18.96, 12.33. ELSD-MS: $[\text{M}+\text{NH}_4^+]^+ = 508.3$.

实施例 294

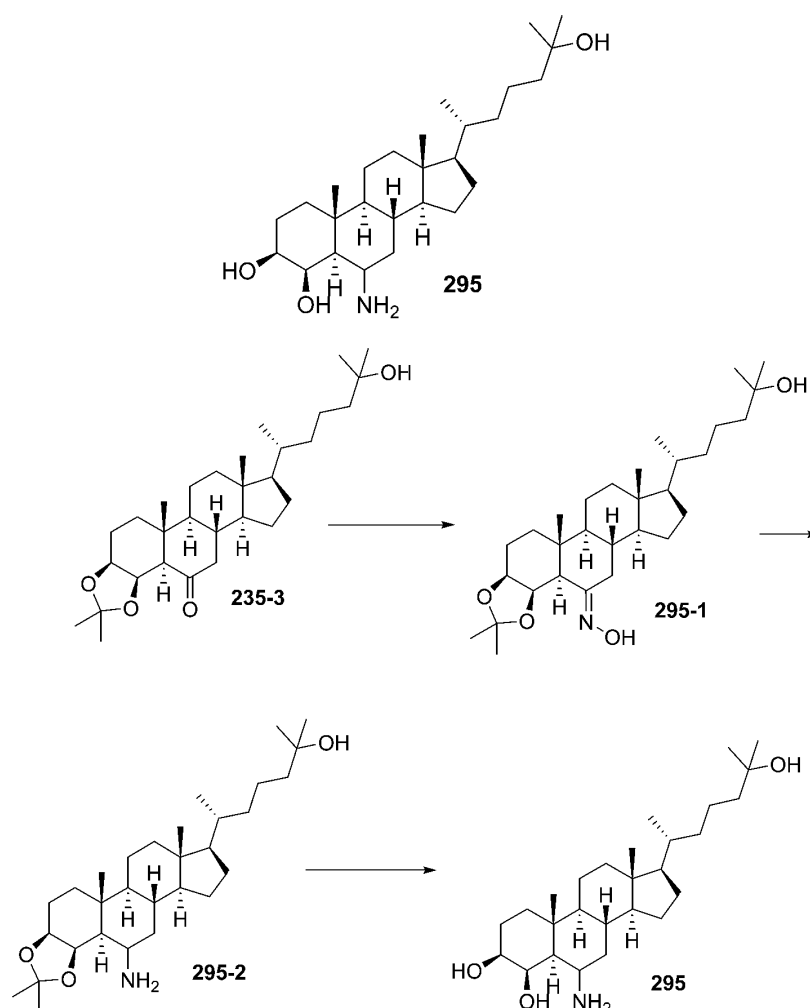
化合物 294 4-[[[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-7-基]氧基]-4-氧亚基]丁酸的制备



将 5 α -胆甾-3 β ,25-二醇 (185) (100 mg, 0.25 mmol)溶于吡啶 (3 mL)中, 加入丁二酸酐 (25 mg, 0.25 mmol), 氮气置换三次, 120 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 5 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测。反应液降至室温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=0%~80%)纯化得 4-[[[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 7S, 9aS, 9bS, 11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2-a]菲-7-基]氧基]-4-氧亚基]丁酸 (294) (20 mg, 0.04 mmol, 16%) 纯度 90.66%, 类白色固体。 ^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 4.69 (tt, J = 11.3, 5.0 Hz, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.83 – 1.45 (m, 7H), 1.45 – 1.28 (m, 8H), 1.24 (d, J = 3.9 Hz, 5H), 1.19 (s, 6H), 1.17 – 0.93 (m, 9H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.63 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 176.65, 71.25, 56.37, 56.19, 54.16, 44.61, 44.35, 42.57, 39.94, 36.68, 36.39, 35.75, 35.42, 33.89, 31.94, 29.29, 29.12, 28.85, 28.55, 28.23, 27.36, 24.17, 21.17, 20.79, 18.60, 12.19, 12.05. LCMS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 503.3$.

实施例 295

化合物 295 6-氨基-5 α -胆甾-3 β ,4 β ,25-三醇 的制备



第一步 将(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aR, 12bR)-8-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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-12-酮 (**235-3**) (50 mg, 0.105 mmol) 溶解在乙醇 (5 mL), 加入醋酸铵 (24.3 mg, 0.316 mmol), 盐酸羟胺 (21.96 mg, 0.316 mmol), 加热 90°C 搅拌 1h。TLC(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)监测反应完全。浓缩, 柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=100-20%), 得到化合物[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aS, 12bR, 12E)- 8-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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-12-亚基]羟胺 (**295-1**) (30 mg, 0.058 mmol, 55.25%)白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.28 (s, 1H), 3.33 – 3.23 (m, 1H), 2.07 – 1.86 (m, 3H), 1.52 (d, J = 25.5 Hz, 7H), 1.40 (q, J = 13.2, 12.3 Hz, 6H), 1.32 (s, 4H), 1.24 (s, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.13 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 0.93 – 0.87 (m, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.63 (d, J = 2.7 Hz, 3H)。

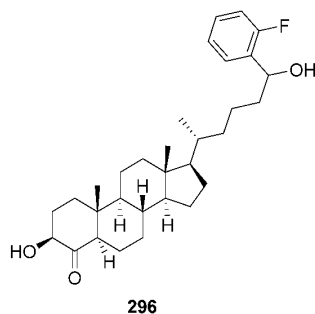
第二步 将[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aS, 12bR, 12E)-8-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-2, 2, 5a,

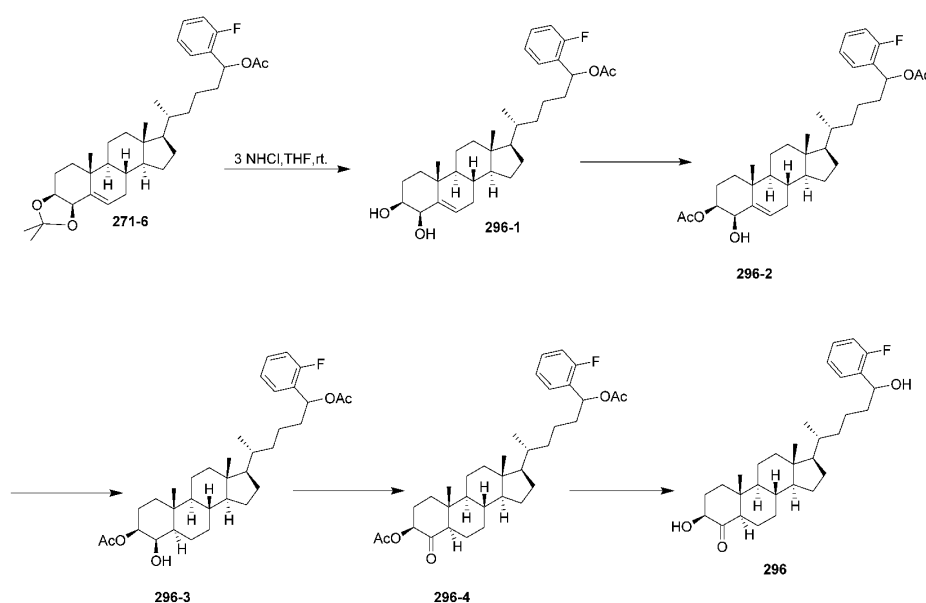
7a-四甲基-4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a, 12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7, 8-d][1,3]二氧杂环戊烷-12-亚基]脒胺 (**295-1**) (10 mg, 0.020 mmol)溶解在四氢呋喃 (5 mL), 加入氢化铝锂 (7.75 mg, 0.204 mmol), 加热 85°C 搅拌 4h, TLC(二氯甲烷: 甲醇=10:1)监测反应完全。降温至零度, 加入氯化铵淬灭, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 浓缩, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯(0-80%))纯化得到化合物(6R)-6-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aS, 12bR)-12-氨基-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-8-基]-2-甲基庚-2-醇 (**295-2**) (3 mg, 0.006 mmol, 27.79%)

第三步 将(6R)-6-[(3aS, 5aR, 5bS, 7aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aS, 12bR)-12-氨基-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-8-基]-2-甲基庚-2-醇 (**295-2**) (20 mg, 0.042 mmol)溶解在甲醇 (5 mL), 加入盐酸 (0.420 mL, 0.840 mmol), 室温搅拌 1h。TLC(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)监测反应完全。用乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析, 石油醚: 乙酸乙酯(0-80%), 得到化合物 6-氨基-5 α -胆甾-3 β ,4 β ,25-三醇 (**295**) 纯度 89.59%. (10 mg, 0.021 mmol, 48.91%)。¹H NMR (399 MHz, Methanol-d₄) δ 3.87 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.59 (dd, J=11.1, 3.3 Hz, 1H), 2.02 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.69 (d, J=11.1 Hz, 2H), 1.53 (d, J=11.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.28 (d, J=11.3 Hz, 6H), 1.18 (s, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.13 (s, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 1H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.7 Hz, 1H), 0.73 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 70.01, 68.73, 68.62, 56.15, 55.91, 43.83, 42.45, 41.29, 39.74, 36.32, 35.79, 35.67, 31.00, 29.83, 29.41, 29.32, 27.91, 27.81, 27.68, 25.56, 24.62, 23.74, 22.77, 20.49, 20.41, 17.73, 11.12。ELSD-MS: [M+H]⁺ = 436.3。

实施例 296

化合物 **296** 24-[(2-氟苯基)(羟基)甲基]-3 β -羟基-5 α -胆甾-4-酮 的制备





第一步 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 (**271-6**) (200 mg, 0.353 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入稀盐酸 (0.5 mL), 所得混合液在 25℃ 中搅拌 1 h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应完全。用饱和碳酸氢钠淬灭, 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, 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=70: 30), 得到白色固体乙酸-(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]-1-(2-氟苯基)己基酯 (**296-1**) (150 mg, 0.256 mmol, 纯度: 90%, 收率: 72.63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.09 (t, J = 3.9 Hz, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.78 (m, 12H), 1.56 (m, 4H), 1.35 (ddd, J = 31.4, 21.1, 11.7 Hz, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (ddd, J = 42.3, 19.6, 13.2 Hz, 7H), 0.88 (dd, J = 13.7, 7.3 Hz, 4H), 0.66 (d, J = 3.4 Hz, 3H)。

第二步 将化合物乙酸-(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]-1-(2-氟苯基)己基酯 (**296-1**) (100 mg, 0.189 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入乙酸酐 (0.020 mL, 0.208 mmol, 1.1 eq), 三乙胺 (0.053 mL, 0.378 mmol, 2.0 eq) 和 4-二甲氨基吡啶 (4.62 mg, 0.038 mmol, 0.2 eq), 所得混合液在反应液在 N₂, 25℃ 中搅拌 3h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应完全。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, 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=70:30), 得到白色固体乙酸-(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]-1-(2-氟苯基)己基酯 (**296-2**) (90 mg, 0.142 mmol, 纯度:90%,收率:75.03%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.70 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J=2.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (d, J=2.2 Hz, 3H), 2.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 1.84 (m, 5H), 1.68 (m, 2H), 1.36 (m, 10H), 1.21 (s, 4H), 1.08 (m, 8H), 0.87 (t, J=6.0 Hz, 4H), 0.66 (d, J=3.3 Hz, 3H)。

第三步 化合物乙酸-(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]-1-(2-氟苯基)己基酯 (**296-2**) (90 mg, 0.158 mmol)溶解在乙酸乙酯 (5 mL)中, 加入二氧化铂 (45 mg, 0.198 mmol), 所得混合液在反应液在 H₂, 25℃中搅拌 3h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。过滤, 滤液浓缩干得粗品, 粗品硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=70:30), 得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-[(1-羟基乙基)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 (**296-3**) (60 mg, 0.094 mmol, 纯度:90%,收率:59.58%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.09 (d, J=8.3 Hz, 6H), 1.92 (s, 3H), 1.75 (m, 5H), 1.36 (dd, J=20.7, 11.3 Hz, 7H), 1.23 (d, J=14.2 Hz, 4H), 1.10 (m, 5H), 1.04 (s, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.87 (m, 5H), 0.63 (d, J=3.3 Hz, 3H)。

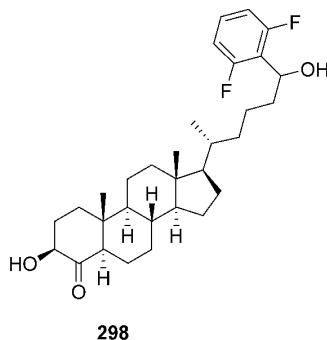
第四步 白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-[(1-羟基乙基)氧基]己-2-基]-6-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**296-3**) (60 mg, 0.105 mmol)溶解在二氯甲烷 (3 mL)中, 加入戴斯马丁氧化剂 (66.64 mg, 0.157 mmol, 1.5 eq), 所得混合液在反应液在 N₂, 25℃中搅拌 1h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 监测反应进完全。反应液用二氯甲烷稀释 (10 mL), 依次用饱和亚硫酸钠溶液, 饱和食盐水洗涤。有机相用 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=70: 30), 得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-[(1-羟基乙基)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 (**296-4**) (40 mg, 0.063 mmol, 纯度:40%, 收率:60.21%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.19 (d, J=11.6 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (d, J=1.7 Hz, 3H), 1.83 (m, 10H), 1.06 (m, 10H), 0.85 (m, 9H), 0.74 (s, 3H), 0.63 (d, J=3.3 Hz, 3H)。

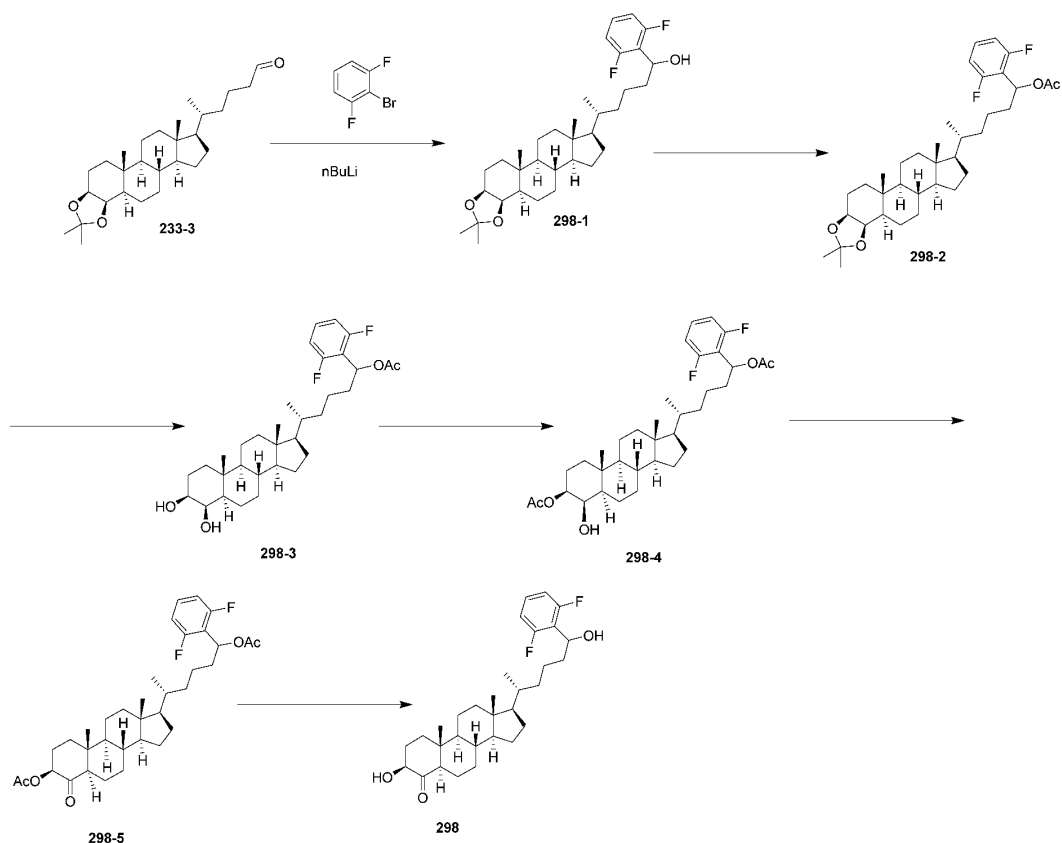
第五步 白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2-氟苯基)-6-[(1-羟基乙基)氧基]己-2-基]-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**296-4**) (40 mg, 0.070 mmol, 1.0 eq)溶解在甲醇 (4 mL)和四氢呋喃 (2 mL)的混合溶剂中, 加入碳酸钾 (48.42 mg, 0.350 mmol, 5.0 eq), 所

得混合液在反应液在 25℃中搅拌 1h。TLC（石油醚：乙酸乙酯=10:1）监测反应完全。过滤，浓缩得粗品，粗品硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=80: 20），得到白色固体 24-[(2-氟苯基)(羟基)甲基]-3β-羟基-5α-胆烷-4-酮（**296**）（10.21 mg, 0.020 mmol, 纯度:96.91,收率:29.13%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J =6.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.00 (dd, J =12.8, 5.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=11.0, 8.1 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.17 (d, J =11.9 Hz, 1H), 1.98 (d, J =12.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J =13.5 Hz, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.41 (ddd, J =30.8, 16.4, 10.1 Hz, 5H), 1.20 (m, 6H), 1.03 (ddd, J =17.8, 15.0, 8.5 Hz, 5H), 0.89 (m, 3H), 0.80 (m, 2H), 0.72 (s, 3H), 0.64 (d, J =1.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 212.67, 127.26, 127.18, 124.30, 124.26, 115.39, 115.19, 74.62, 68.65, 56.81, 56.17, 54.36, 43.27, 42.47, 39.80, 38.67, 38.44, 35.71, 35.68, 35.46, 34.90, 32.51, 30.33, 28.19, 24.11, 22.33, 22.24, 21.68, 20.43, 20.17, 18.72, 18.51, 16.78, 13.85, 12.08. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -119.78, -119.81.

实施例 298

化合物 **298** 24-[(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-5α-胆烷-3β,4β-二醇 的制备





第一步 将化合物 (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]己醛 (**233-3**) (50 mg, 0.116 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (8 mL), 将反应体系冷却至 0°C 后, 缓慢加入(2,6-二氟苯基)锂 (2.5 mL, 0.580 mmol, 5eq), 反应体系在室温搅拌 1h。TLC (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 =94:6) 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-(2,6-二氟苯基)己-1-醇 (**298-1**) (25 mg, 纯度 90%, 收率 35.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (td, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 23.5, 9.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.62 (m, 7H), 1.51 (s, 3H), 1.43 – 1.33 (m, 5H), 1.30 (s, 2H), 1.27 – 1.19 (m, 4H), 1.10 (dd, J = 18.7, 6.3 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.87 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 0.65 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 0.58 (dd, J = 15.5, 7.2 Hz, 1H)。

第二步 将 (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-(2,6-二氟苯基)己-1-醇 (**298-1**) (120 mg, 0.22 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 (0.06 mL, 0.66 mmol, 3.0 eq), 4-二甲氨基吡啶 (5.38 mg, 0.044 mmol, 0.2 eq)和三乙胺 (0.09 mL, 0.66 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=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 =95 : 5) 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-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 (**298-2**) (110 mg, 纯度 90.0 %, 收率 76.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 (dd, J =14.6, 6.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J =8.4 Hz, 2H), 5.92 (t, J =7.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.89 (d, J =10.9 Hz, 2H), 1.73 – 1.45 (m, 7H), 1.39 (s, 3H), 1.36 – 1.22 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.09 – 0.99 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.81 (dd, J =9.5, 6.7 Hz, 3H), 0.60 (s, 3H).

第三步 将反应物乙酸-(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-(2,6-二氟苯基)己基酯 (**298-2**) (110 mg, 0.187 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃 (8 mL)中, 加入稀盐酸 (0.8 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 4 h。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=68 : 32) 纯化, 得到白色固体乙酸-(5R)-1-(2,6-二氟苯基)-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]己基酯 (**298-3**) (100mg, 纯度 90%, 收率 87.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (dt, J =13.3, 6.6 Hz, 1H), 6.86 (t, J =8.2 Hz, 2H), 6.04 (t, J =7.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (d, J =11.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.52 (m, 12H), 1.36 (dd, J =23.9, 13.6 Hz, 6H), 1.11 – 1.02 (m, 5H), 1.01 (s, 4H), 0.98 – 0.89 (m, 3H), 0.88 – 0.82 (m, 4H), 0.63 (d, J =3.9 Hz, 3H), 0.61 – 0.54 (m, 1H).

第四步 将乙酸-(5R)-1-(2,6-二氟苯基)-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]己基酯 (**298-3**) (100 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq)溶解于二氯甲烷(6 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 (0.017mL, 0.183 mmol, 1.0eq), 4-二甲氨基吡啶 (4 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq)和三乙胺 (0.05 mL, 0.366 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=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 =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-6-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-

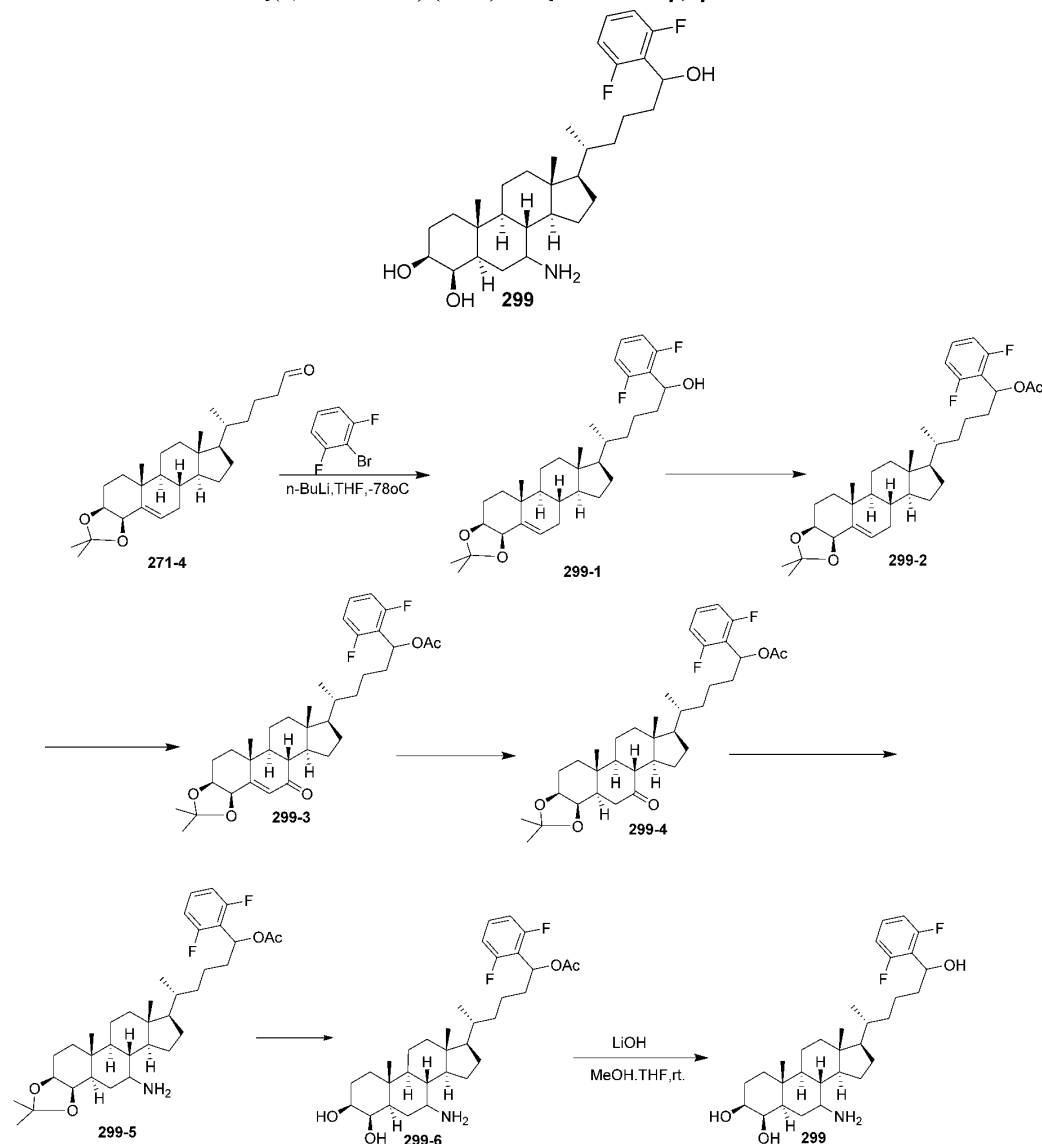
基]-1-(2,6-二氟苯基)己基酯 (**298-4**) (90 mg, 纯度 95.0%, 收率 79.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (dd, J=14.5, 7.6 Hz, 1H), 6.86 (t, J=8.2 Hz, 2H), 6.04 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.97 – 1.62 (m, 12H), 1.43 – 1.08 (m, 16H), 1.04 (s, 4H), 1.02 – 0.94 (m, 3H), 0.85 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.63 (d, J=3.8 Hz, 3H), 0.59 (d, J=11.3 Hz, 1H).

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-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 (**298-4**) (90 mg, 0.15 mmol, 1eq)溶解在二氯甲烷(6 mL)中, 氮气保护下, 依次加入四丙基高钨酸铵 (16 mg, 0.05 mmol, 0.3eq), N-甲基吗啉氧化物 (27 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq) 和 4A 分子筛, 室温搅拌 3h。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 = 84:16) 得到白色固体乙酸-(6R)-6-[(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-2-甲基庚-2-基酯 (**298-5**) (85 mg, 纯度 95%, 收率 90%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (dd, J=14.7, 7.5 Hz, 1H), 6.86 (t, J=8.2 Hz, 2H), 6.04 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=12.3, 7.3 Hz, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00 – 1.70 (m, 7H), 1.61 (d, J=14.3 Hz, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 4H), 1.35 – 1.13 (m, 7H), 1.08 – 0.89 (m, 5H), 0.86 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.80 (dd, J=12.1, 4.0 Hz, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.63 (d, J=3.8 Hz, 3H).

第六步 将反应物乙酸-(6R)-6-[(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-2-甲基庚-2-基酯 (**298-5**) (40 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (2 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (242 mg, 0.73 mmol, 10.0 eq), 反应体系在室温搅拌 10 min。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 (3×25 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=80: 20) 纯化, 得到白色固体 24-[(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-5α-胆烷-3β,4β-二醇 (**298**) (19.15 mg, 纯度 100%, 收率 51.86%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (dd, J=14.7, 6.5 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.03 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=10.9, 8.1 Hz, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.17 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.03 – 1.72 (m, 8H), 1.68 – 1.53 (m, 9H), 1.41 – 1.32 (m, 3H), 1.06 (ddd, J=16.7, 16.1, 8.6 Hz, 5H), 0.88 (t, J=6.1 Hz, 3H), 0.81 (dd, J=12.2, 4.0 Hz, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.64 (d, J=3.6 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 212.70, 128.97, 119.81, 111.86, 111.79, 111.67, 74.62, 66.74, 56.81, 56.16, 56.09, 54.34, 43.37, 42.58, 39.83, 37.83, 37.73, 35.63, 35.57, 35.46, 35.40, 34.90, 32.51, 30.28, 28.17, 24.11, 22.58, 22.49, 21.68, 20.17, 18.54, 18.50, 13.85, 12.06。LCMS [M+H]⁺ = 503.70

实施例 299

化合物 299 7-氨基-24-[(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -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 (271-4) (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)监测反应完全。反应用饱和氯化铵淬灭, 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 (**299-1**) (180 mg, 0.03 mmol, 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 (**299-1**) (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℃ 中搅拌 1 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全, 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 (**299-2**) (150 mg, 0.231 mmol, 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 (**299-2**) (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℃ 中搅拌 18hrs。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应完全。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 (**299-3**) (90 mg, 0.135 mmol, 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 (**299-3**) (90 mg, 0.150 mmol)溶解在甲醇 (5 mL)中, 加入钨碳 (10.99 mg), 氢气置换 3 次后, 所得混合液在反应液在 H₂, 25℃中搅拌 1 h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测反应完全。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 (**299-4**) (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 (**299-4**) (85 mg, 0.141 mmol, 1.0 eq)溶解在四氢呋喃 (2 mL)和甲醇 (1 mL)的混合溶剂中, 加入催化量乙酸 (0.001 mL, 0.014 mmol), 醋酸胺 (83.29 mg, 1.410 mmol, 10 eq), 所得混合液在反应液在 N₂, 25℃中搅拌 1h, 随后加入氰基硼氢化钠 (88.60 mg, 1.410 mmol, 10 eq), 继续搅拌 2 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。加水淬灭, 水层二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。合并二氯甲烷层并且用饱和食盐水 (5 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品, 粗品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11-氨基-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-8-基]-1-(2,6-二氟苯基)己基酯 (**299-5**) (40 mg, 0.047 mmol, 纯度: 70%, 收率: 32.88%)。

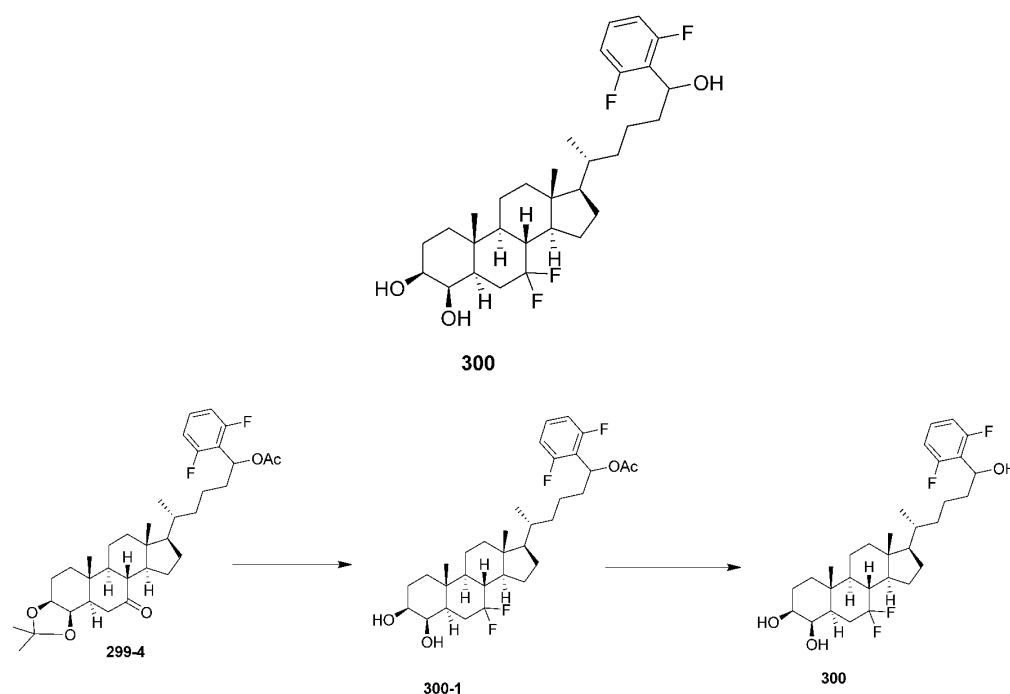
第六步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-11-氨基-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟苯基)己基酯 (**299-5**) (40 mg, 0.066 mmol)溶解在四氢呋喃 (3 mL)中, 加入 3 N 稀盐酸 (0.5 mL), 所得混合液在反应液在 25℃中搅拌 1h。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1) 监测反应完全。将水 (3mL) 加入到反应体系中, 水层用二氯甲烷 (3×15 mL) 萃取。合并二氯甲烷层并且用饱和食盐水 (15 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品加入 silica 用 10:1 二氯甲烷:甲醇过柱, 得到白色固体乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4-氨基-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 (**299-6**) (30 mg, 0.048 mmol, 纯度: 90%,

收率: 72.31%)。LCMS: $[M+H]^+ = 562.3$, $t_R = 1.20$ min.

第七步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4-氨基-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 (**299-6**) (30 mg, 0.053 mmol) 溶解在甲醇 (1 mL) 和四氢呋喃 (1 mL) 中, 加入氢氧化锂溶液 (0.5 mL, 0.500 mmol), 所得混合液在反应液在 25℃ 中搅拌 1h。TLC (二氯甲烷: 甲醇=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 (3×10 mL) 萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤。乙酸乙酯层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩得到粗品。粗品硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 得到白色固体 7-氨基-24-[(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**299**) (20 mg, 0.037 mmol, 69.83%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29 (m, 1H), 6.93 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.50 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.12 (dd, $J = 14.3, 10.4$ Hz, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.36 (m, 10H), 1.06 (s, 10H), 0.89 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 167.28, 162.44, 123.23, 116.95, 113.96, 107.29, 72.66, 67.84, 55.83, 53.51, 50.45, 45.79, 44.06, 43.63, 40.15, 35.74, 31.64, 26.83, 26.25, 23.70, 22.62, 20.44, 19.48, 18.07, 17.55, 14.22, 11.16, 8.80, 7.48, 5.75, 5.53, 3.80. ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOD) δ -116.32 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H). LCMS: $[M+H]^+ = 520.3$.

实施例 300

化合物 **300** (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 的制备

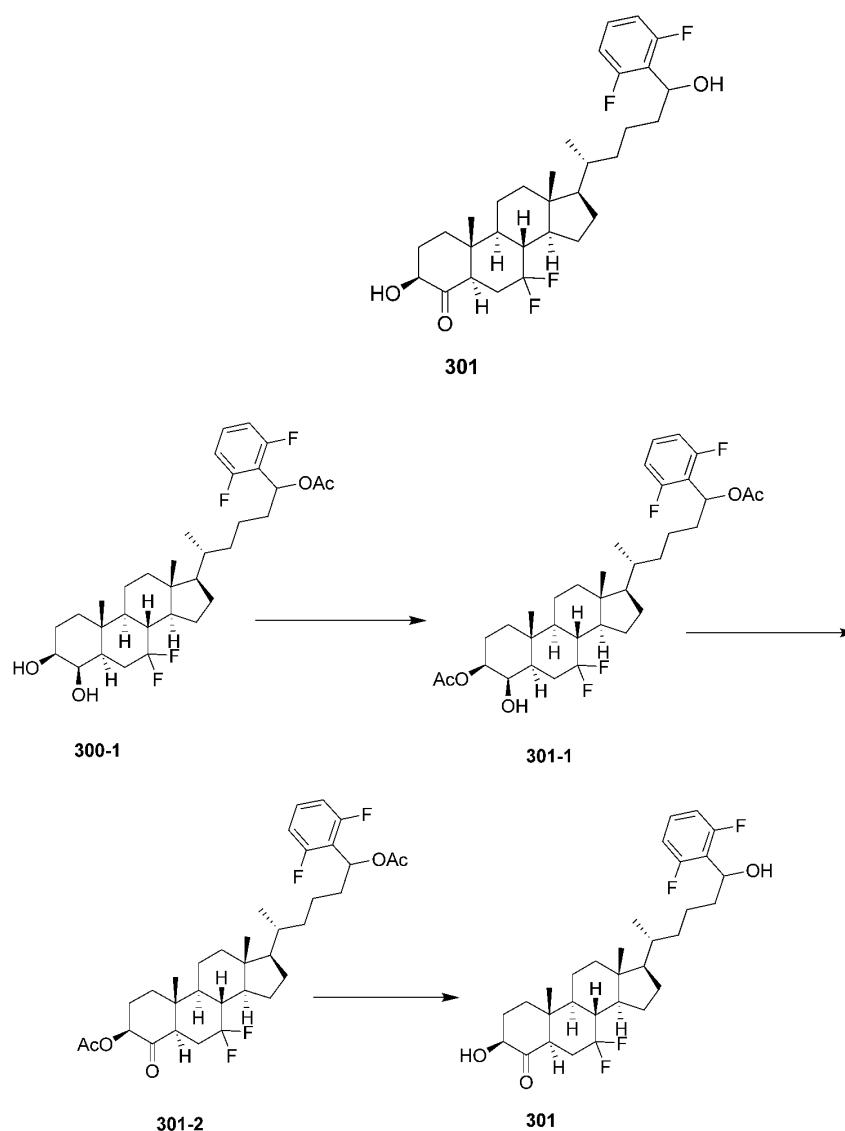


第一步 将化合物乙酸-(5R)-5-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-11-氧亚基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]-1-(2,6-二氟苯基)己基酯 (**299-4**) (200 mg, 0.333 mmol)溶解在 DAST (0.5 mL)中, 所得混合液在反应液在 N₂, 80℃中搅拌 3h。TLC 板(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应完全。反应液降至室温, 小心的滴加到冰水混合物中, 水层用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并乙酸乙酯层并且用饱和食盐水(15 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)显示, 小极性点变为大极性点, 说明丙氧基保护基脱掉了。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)-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(**300-1**)(120 mg, 0.185 mmol,纯度:90%, 收率: 55.66%)。

第二步 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-(2,6-二氟苯基)己基酯 (**300-1**) (40 mg, 0.069 mmol)溶解在四氢呋喃 (3 mL)和甲醇 (3 mL) 的混合溶剂中, 加入 1 mol/L 的氢氧化锂溶液 (0.5 mL) 中, 所得混合液 25℃中搅拌 1 h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应完全。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: 0: 40), 得到白色固体(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-6,7-二羟基(**300**)(17.9 mg, 0.033 mmol, 纯度: 100%, 收率 48.23%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 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。 ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -88.64, -89.27, -89.29, -110.63, -111.26, -115.38, -115.40, -115.46。

实施例 301

化合物 **301** (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-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-甲基苯基)己基酯 (**300-1**) (90 mg, 0.154 mmol, 1.0 eq) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入乙酸酐 (0.016 mL, 0.170 mmol, 1.1 eq), 三乙胺 (0.043 mL, 0.309 mmol, 2.0 eq) 和 4-二甲氨基吡啶 (3.77 mg, 0.031 mmol, 0.2 eq), 所得混合液在反应液在 25℃ 中搅拌 3h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。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, 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=70: 30), 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-(2,6-二氟苯基)己基酯 (**301-1**) (50 mg, 0.072 mmol, 纯度: 90%。收率: 46.64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 1H), 6.86 (t, J=8.3 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.83 (s, 1H),

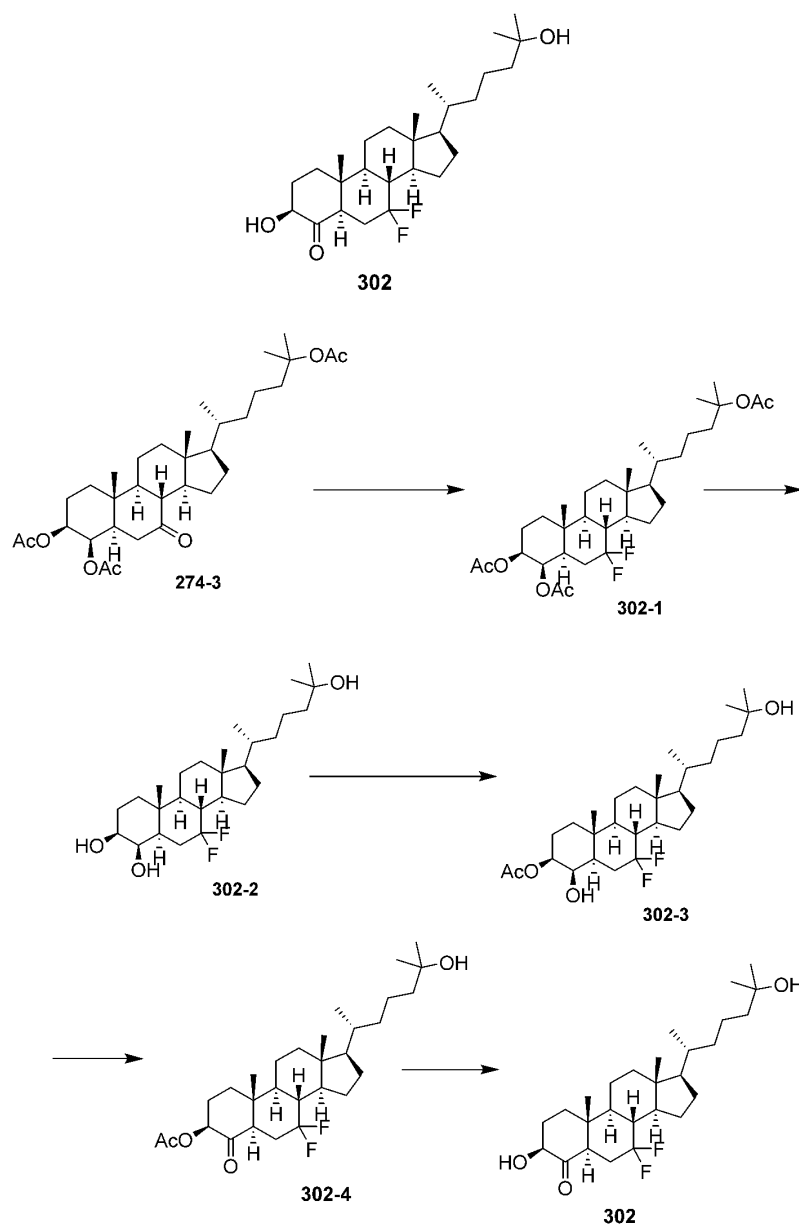
2.09 (s, 3H), 2.05 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.82 (m, 10H), 1.43 (m, 5H), 1.29 (m, 6H), 1.08 (m, 9H), 0.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 4H), 0.63 (dd, J = 12.3, 3.9 Hz, 3H).

第二步 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-(2,6-二氟苯基)己基酯 (**301-1**) (80 mg, 0.133 mmol, 1.0 eq) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入戴斯马丁氧化剂 (84.72 mg, 0.200 mmol, 1.5 eq), 所得混合液在反应液在 25°C 中搅拌 1h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应完全。用饱和亚硫酸钠淬灭, 水层用二氯甲烷 (3×5 mL) 萃取。合并有机相并且用饱和食盐水 (5 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=70: 30), 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-(2,6-二氟苯基)己基酯 (**301-2**) (40 mg, 0.058 mmol, 纯度: 90%, 收率: 43.41%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 12.2, 7.4 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (ddd, J = 48.9, 25.3, 10.2 Hz, 9H), 1.64 (m, 6H), 1.32 (m, 18H), 1.08 (s, 4H), 0.77 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 0.63 (dd, J = 15.2, 3.8 Hz, 3H)。

第三步 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-(2,6-二氟苯基)己基酯 (**301-2**) (40 mg, 0.064 mmol) 溶解在四氢呋喃 (1 mL) 和甲醇 (2 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸钾 (44 mg, 0.32 mmol, 5.0 eq), 所得混合液在反应液在 25°C 中搅拌 1h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 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 (3×15 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=50:50) 过柱, 得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-(2,6-二氟苯基)-6-羟基己-2-基]-4,4-二氟-7-羟基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮的制备 (**301**) (4 mg, 0.007 mmol, 纯度: 94.57%, 收率: 10.93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.51 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.91 (m, 8H), 1.65 (m, 10H), 1.40 (m, 3H), 1.11 (m, 4H), 0.89 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 0.76 (s, 2H), 0.66 (d, J = 3.5 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -90.21, -90.85, -111.49, -112.13, -115.41, -115.48, LC-MS: [M+H-H₂O-2F]⁺ = 485

实施例 302

化合物 **302** (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-7-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 室温下 50 mL 圆底烧瓶中, 将乙酸-(6R)-6-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6,7-二乙酰氧基-9a,11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-2-甲基庚-2-基酯 (**274-3**) (200 mg, 0.36 mmol) 溶解于二乙胺基三氟化硫 (3 mL), 在 40℃ 下搅拌 6 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1) 监测反应, 反应结束后, 将反应液加入冰水 (30 mL) 中淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 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), 得到白色固体乙酸-(6R)-6-[(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]-2-甲基庚-2-基酯 (**302-1**) (120 mg, 纯度: 90%, 产率: 51.55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.92 – 1.59 (m,

21H), 1.42 (s, 6H), 1.19 – 1.09 (m, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.25, 82.53, 72.01, 71.84, 55.25, 43.05, 41.15, 39.11, 36.14, 35.61, 29.70, 26.05, 22.67, 22.50, 20.98, 20.92, 20.55, 20.36, 18.66, 13.25, 11.83. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -89.24 (d, J=237.9, 1F), -110.61 (d, J=237.8, 1F).

第二步 室温下 50 mL 圆底烧瓶中, 将乙酸-(6R)-6-[(1R,3aS,3bS,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]-2-甲基庚-2-基酯 (**302-1**) (120 mg, 0.21 mmol) 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 (88 mg, 2.1 mmol) 和水(1 mL), 随后在 40℃ 下搅拌 30 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1)监测反应, 反应结束后, 用水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯(15 mL×3)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,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 (**302-2**) (90 mg, 纯度: 90%, 产率: 84.64 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.74 (s, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.92 – 1.56 (m, 14H), 1.52 – 1.31 (m, 12H), 1.21 (s, 6H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.5, 3H), 0.67 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -88.94 (d, J=235.9, 1F), -110.94 (d, J=235.8, 1F).

第三步 室温下 50 mL 圆底烧瓶中, 将(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6,7-二醇 (**302-2**) (110 mg, 0.24 mmol) 溶解于二氯甲烷(2 mL)和四氢呋喃(2 mL), 在室温下加入三乙胺 (73 mg, 0.72 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (3 mg, 0.024 mmol) 和乙酸酐 (25 mg, 0.24 mmol), 随后在室温下搅拌 0.5 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应, 反应结束后, 用水(20 mL)淬灭, 乙酸乙酯(15 mL×3)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=5:1), 得到白色固体乙酸-(1R,3aS,3bS,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**302-3**) (112 mg, 纯度: 90%, 产率: 84.35 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.75 – 4.69 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 – 1.59 (m, 10H), 1.57 – 1.26 (m, 15H), 1.21 (s, 6H), 1.20 – 1.10 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.5, 3H), 0.67 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -89.03 (d, J=236.4, 1F), -110.86 (d, J=236.3, 1F).

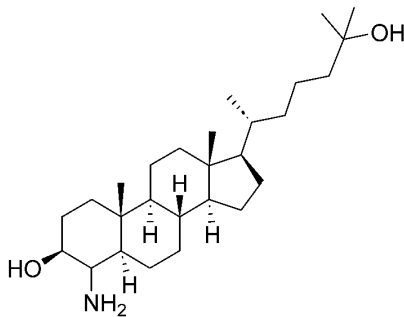
第四步 室温下 50 mL 圆底烧瓶中, 将 乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**302-3**) (110 mg, 0.22 mmol) 溶解于二氯甲烷 (4 mL), 在室温下加入戴斯-马丁氧化剂(140 mg, 0.33 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。TLC (乙酸乙酯/石油醚=8: 1)检测反应。反应结束后, 用二氯甲烷(10 mL)稀释反应液, 加入饱和亚硫酸钠水溶液(10 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(15 mL×3)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=8: 1), 得

白色固体 乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-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 (**302-4**) (98 mg, 纯度: 90%, 产率: 80.92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=5.18 (dd, J=12.3, 7.3, 1H), 2.58–2.49 (m, 1H), 2.32–2.22 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12–1.78 (m, 8H), 1.72–1.30 (m, 15H), 1.21 (s, 6H), 1.14–1.03 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.5, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ=203.23, 170.00, 75.81, 71.08, 55.18, 53.11, 53.01, 52.47, 50.32, 50.23, 48.42, 44.37, 43.11, 41.94, 41.48, 39.19, 36.37, 35.67, 35.25, 31.93, 30.31, 29.70, 29.34, 29.26, 28.44, 28.28, 25.27, 22.69, 21.66, 20.74, 20.68, 18.72, 14.86, 14.11, 12.92, 11.87。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ=-90.61 (d, J=240.1, 1F), -111.79 (d, J=240.0, 1F)。

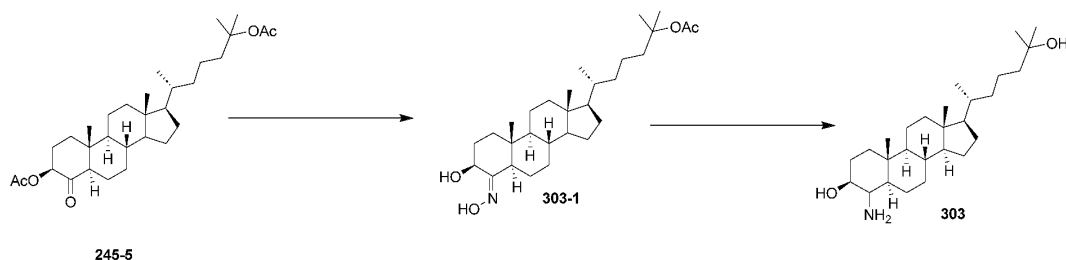
第五步 室温下 50 mL 圆底烧瓶中, 将 乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**302-4**) (98 mg, 0.20 mmol) 溶解于四氢呋喃(2 mL)和甲醇(2 mL), 在室温下加入碳酸钾 (138 mg, 1.00 mmol) 和水 (1 mL), 随后在室温下搅拌 1 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=3: 1)监测反应, 反应结束后, 用水(20 mL)稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 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=3: 1), 得到白色固体 (1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-4,4-二氟-7-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-6-酮 (**302**) (48.14 mg, 纯度: 88.47%, 产率: 46.90%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19–4.10 (m, 1H), 2.56–2.39 (m, 2H), 2.25–1.79 (m, 8H), 1.78–1.24 (m, 18H), 1.21 (s, 6H), 0.93 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ =210.12, 74.56, 71.08, 55.19, 52.47, 50.44, 48.45, 44.37, 43.14, 42.57, 39.22, 36.38, 35.66, 34.83, 32.19, 29.35, 29.25, 28.44, 25.27, 21.63, 20.73, 18.72, 13.07, 11.88。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -90.51 (d, J=240.1 Hz, 1F), -111.81 (d, J=240.0 Hz, 1F)。 LC-MS[M+Na]⁺=477.3

实施例 303

化合物 **303** 4-氨基-5α-胆甾-3β,25-二醇 的制备



303

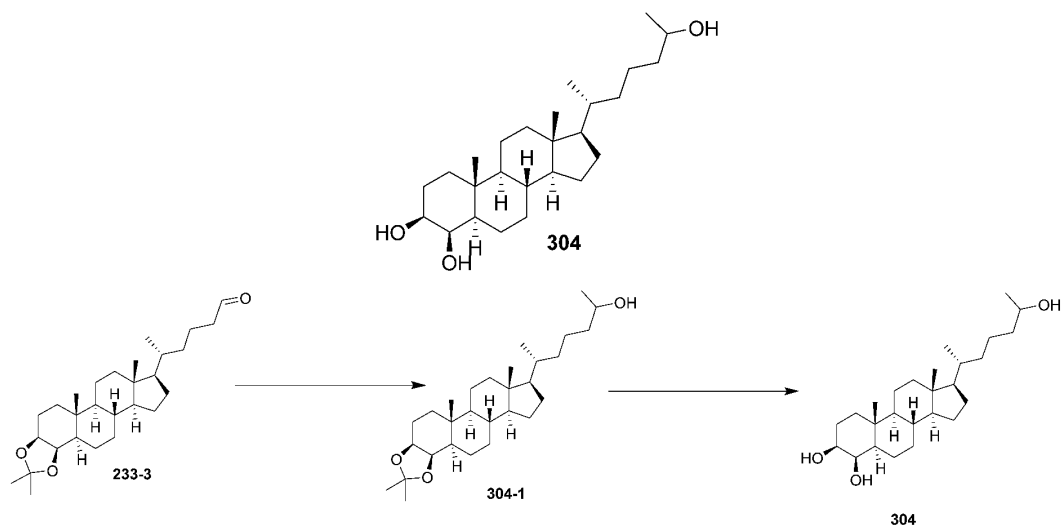


第一步 将原料乙酸-(6R)-6-[(1R,3aS,3bS,5aR,7S,9aR,9bS,11aR)-7-乙酰氧基-9a,11a-二甲基-6-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-2-甲基庚-2-基酯 (**245-5**) (100 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) 和醋酸钠 (81 mg, 0.6 mmol, 3.0 eq) 溶解在乙醇 (20 mL) 中, 加入盐酸羟胺 (41.5 mg, 0.6 mmol, 3.0 eq), 反应混合物在氮气氛围 90°C 搅拌 5 h。TLC (石油醚 : 乙酸乙酯 = 3:1) 监测反应完全。体系中加入水 (40 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (乙酸乙酯) (30 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 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 = 81 : 19) 得到白色固体乙酸-(6R)-6-[(1R,3aS,3bS,5aR,6Z,7S,9aR,9bS,11aR)-7-羟基-6-(羟氨基)-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-2-甲基庚-2-基酯 (**303-1**) (36 mg, 纯度 90%, 收率 34%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.48 (dd, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 1.97 (s, 7H), 1.86 – 1.68 (m, 10H), 1.56 (ddd, J = 21.5, 13.7, 8.8 Hz, 6H), 1.42 (s, 13H), 1.39 – 1.15 (m, 22H), 1.01 (ddd, J = 23.9, 20.2, 10.5 Hz, 9H), 0.93 – 0.89 (m, 9H), 0.82 (s, 4H), 0.66 (d, J = 4.9 Hz, 7H)。

第二步 将原料乙酸-(6R)-6-[(1R,3aS,3bS,5aR,6Z,7S,9aR,9bS,11aR)-7-羟基-6-(羟氨基)-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-2-甲基庚-2-基酯 (**303-1**) (18 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (5 mL) 中, 将反应体系冷却至 0°C, 缓慢加入氢化铝锂 (15 mg, 0.39 mmol, 5.0 eq), 反应混合物在氮气氛围 80°C 反应 18 h。TLC (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1, 磷钼酸烤板) 监测反应完全后, 停止反应。反应体系冷却至室温后, 过滤收集滤液, 滤液浓缩得到粗产物。粗产物用快速色谱法分离纯化 (二氯甲烷 : 甲醇 = 80 : 20) 得到白色固体 4-氨基-5α-胆甾-3β,25-二醇 (**303**) (2.1 mg, 纯度 97.33%, 收率 12.8%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.72 (ddd, J = 39.4, 25.2, 9.1 Hz, 7H), 1.39 (ddd, J = 29.3, 24.8, 15.6 Hz, 14H), 1.16 (s, 6H), 1.13 – 0.99 (m, 6H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 70.06, 67.59, 64.53, 56.26, 56.16, 55.08, 43.86, 42.46, 42.25, 39.60, 36.35, 35.69, 35.31, 31.91, 27.85, 27.71, 24.94, 23.82, 20.43, 17.75, 12.51, 10.98。LC-MS: [M+H]⁺ = 420.75

实施例 304

化合物 **304** 24-(1-羟基乙基)-5α-胆甾-3β,4β-二醇 的制备



第一步 将化合物 (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]己醛 (**233-3**) (30 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (5 mL), 将反应体系冷却至 0°C 后, 缓慢加入甲基溴化镁 (0.12 mL, 0.35 mmol, 5 eq), 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) 得到白色固体 (6R)-6-[(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]庚-2-醇 (**304-1**) (30 mg, 纯度 90%, 收率 86.77%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 2.18 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 1.70 (dd, $J=36.8, 23.3$ Hz, 9H), 1.51 – 1.48 (m, 4H), 1.45 – 1.32 (m, 12H), 1.31 (s, 3H), 1.19 (d, $J=5.2$ Hz, 4H), 1.08 (d, $J=11.1$ Hz, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (d, $J=4.2$ Hz, 4H), 0.66 (s, 3H), 0.60 (s, 1H)。

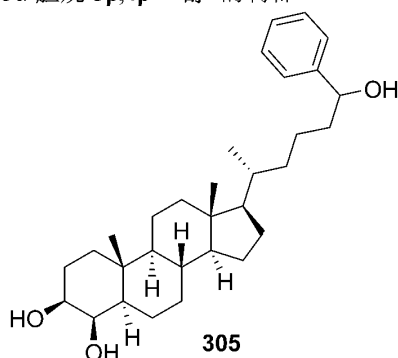
第二步 将反应物 (6R)-6-[(3aS,5aR,5bS,7aR,8R,10aS,10bS,12aR,12bR)-2,2,5a,7a-四甲基-4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,10a,10b,11,12,12a,12b-十六氢-3aH-环戊并[1',2':1,2]菲并[7,8-d][1,3]二氧杂环戊烷-8-基]庚-2-醇 (**304-1**) (30 mg, 0.067 mmol, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入稀盐酸 (0.5 mL, 3mol/L), 反应体系在室温搅拌 40 min。TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1) 监测反应完全。将水 (10 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=70:30) 纯化, 得到白色固体 24-(1-羟基乙基)-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**304**) (9.87 mg, 纯度 100%, 收率 36.14%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.58 (dd, $J=11.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J=2.3$ Hz, 5H), 1.47 – 1.23 (m, 14H), 1.21 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.16 – 1.05 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (dd, $J=14.7, 5.3$ Hz, 2H), 0.93 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.65 – 0.57 (m, 1H)。 ^{13}C

NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 74.85, 72.31, 56.58, 56.12, 55.27, 48.85, 42.61, 39.91, 36.89, 35.71, 35.50, 35.40, 32.40, 29.69, 28.24, 26.00, 25.87, 24.21, 23.58, 23.50, 22.18, 20.59, 18.62, 14.67, 12.07. LC-MS: [M+H-2H₂O]⁺ = 371

实施例 305

化合物 305 24-(羟基苯基甲基)-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备



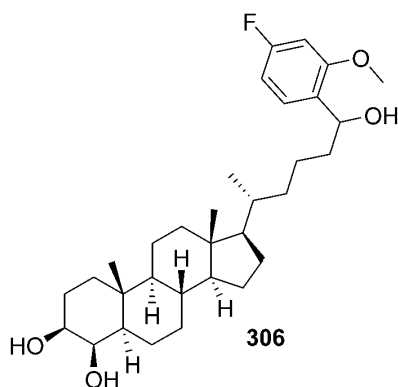
参考实施例 275, 将 2,4,6-三氟溴苯换为溴苯, 得到化合物 24-(羟基苯基甲基)-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (305)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.55 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 4H), 1.67 – 1.51 (m, 3H), 1.43 – 1.16 (m, 11H), 1.12 – 0.91 (m, 11H), 0.87 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 0.61 – 0.54 (m, 1H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.02, 128.45, 127.53, 127.48, 125.93, 125.85, 74.86, 74.68, 72.32, 56.56, 56.19, 55.25, 48.84, 42.61, 39.90, 39.56, 36.88, 35.67, 35.49, 35.40, 32.40, 28.25, 26.01, 25.88, 24.20, 22.40, 20.58, 18.57, 14.69, 12.07. LCMS (ESI) [M+H-2H₂O]⁺ = 482

实施例 306

化合物 306 24-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备

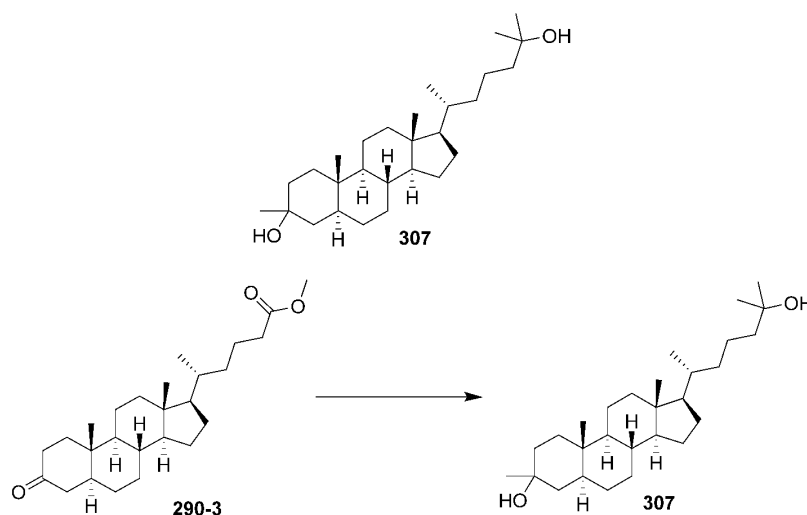


参考实施例 275, 将 2,4,6-三氟溴苯换为 1-溴-4-氟-2-甲氧基苯, 得到化合物 24-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(羟基)

基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**306**) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 19.4, 9.7 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.56 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 1.54 (s, 2H), 1.37 (d, J = 9.4 Hz, 5H), 1.33 (s, 2H), 1.28 (s, 2H), 1.26 (s, 2H), 1.06 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 0.88 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 4H), 0.64 (s, 3H), 0.63 – 0.53 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.93, 131.43, 127.93, 127.13, 110.88, 106.17, 77.34, 77.23, 77.02, 76.70, 74.87, 74.85, 72.31, 70.41, 70.05, 68.93, 68.68, 68.66, 65.14, 62.98, 56.57, 55.37, 55.25, 48.89, 42.65, 39.99, 36.87, 35.57, 35.40, 32.40, 31.41, 29.78, 28.21, 25.86, 20.51, 18.53, 14.64, 12.05, 1.02, 1.00. LCMS: $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+ = 482$ 。

实施例 307

化合物 **307** 3-甲基胆甾-3,25-二醇 的制备



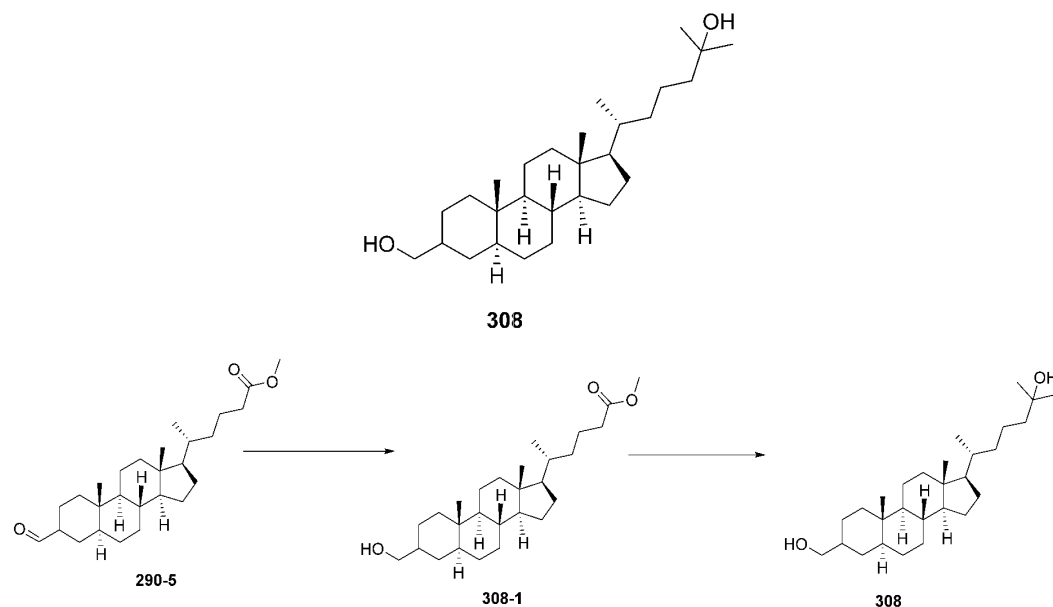
室温下在 50 mL 的圆底烧瓶中, 将 (5R)-5-[(1R,3aS,3bR,5aS,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**290-3**) (50 mg, 0.12 mmol) 溶解于无水四氢呋喃(2 mL), 反应氮气保护下, 降温到 0°C, 滴加三摩尔每升的甲基溴化镁四氢呋喃溶液(0.40 mL, 1.20 mmol), 随后转至室温搅拌 2 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=5: 1)监测反应, 反应结束后, 体系降温至 0°C, 用饱和氯化铵水溶液(15 mL)淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相饱和盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5: 1), 得到白色固体 3-甲基胆甾-3,25-二醇 (**307**) (24.16 mg, 纯度: 80.12%, 产率: 46.46 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.71 – 1.24 (m, 23H), 1.21 (s, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.18 – 0.94 (m, 7H), 0.92(d, J =6.5, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ =99.99, 71.52, 71.11, 69.84, 56.55, 56.20, 54.52, 54.25, 44.44, 44.28, 43.39, 42.63, 41.88, 41.17, 40.07, 36.60, 36.45, 36.04, 35.77, 35.56, 34.94, 34.06, 32.02, 31.57, 29.34, 29.21, 28.72, 28.51, 28.26, 26.66, 24.20,

21.24, 21.01, 20.80, 18.65, 12.09, 11.89, 11.21. LC-MS: (M-2OH)⁺=384

实施例 308

化合物 308 3-(羟基甲基)-5 α -胆甾-25-醇 的制备



第一步 称取(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 9aS, 9bS, 11aR)-7-甲酰基-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (290-5) (400 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.)溶于四氢呋喃(8 mL)和无水甲醇 (4 mL) 中, 冰浴冷却下加入硼氢化钠 (75 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.), 加完后升至室温, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测, 反应结束后, 将反应液浓缩, 所得粗品再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=0~30%) 纯化得(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 9aS, 9bS, 11aR)-7-(羟基甲基)-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (308-1) (400 mg, 0.95 mmol, 95%)白色固体。

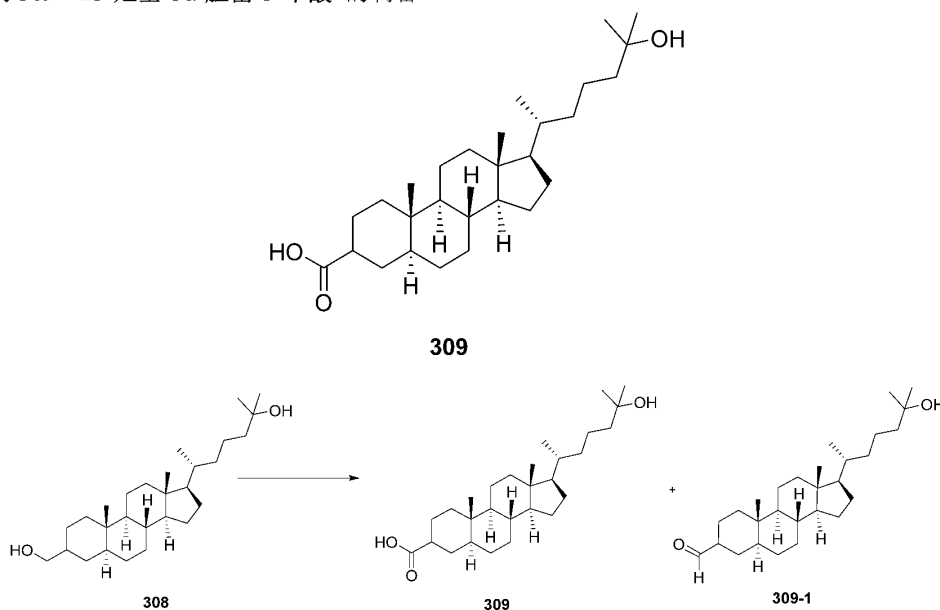
¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 3.65 (s, 3H), 3.44 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 1.93 (dt, J = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 3H), 1.56 – 1.48 (m, 7H), 1.47 – 1.41 (m, 3H), 1.34 (q, J = 12.6, 11.1 Hz, 5H), 1.24 (td, J = 7.1, 2.4 Hz, 4H), 1.20 – 1.09 (m, 5H), 1.07 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 1.01 – 0.92 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 – 0.80 (m, 2H), 0.74 (s, 3H), 0.68 – 0.63 (m, 1H), 0.62 (s, 4H).

第二步 称取(5R)-5-[(1R, 3aS, 3bR, 5aS, 9aS, 9bS, 11aR)-7-(羟基甲基)-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (308-1) (40 mg, 0.1 mmol), 溶于四氢呋喃(5.0 mL)中, 降温至-78℃, 随后滴加甲基锂 (1.6M, 0.6 mL), 滴加完后缓慢升至室温, 搅拌 2 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测反应完全。加入水淬灭后, 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 3-(羟基甲基)-5 α -胆甾-25-醇 (308) (10 mg, 0.024 mmol, 25%)纯度 82.03%, 白色

固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.30 (dt, J=10.7, 5.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.15 (q, J=5.8 Hz, 2H), 2.00–1.84 (m, 2H), 1.81–1.61 (m, 2H), 1.55 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.44 (d, J=12.0 Hz, 4H), 1.29 (d, J=11.8 Hz, 4H), 1.25 (s, 2H), 1.22 (s, 2H), 1.15 (d, J=5.4 Hz, 2H), 1.09 (d, J=9.6 Hz, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.93 (d, J=11.6 Hz, 4H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83–0.74 (m, 2H), 0.70 (d, J=17.8 Hz, 3H), 0.62 (s, 1H), 0.59 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, dmso) δ 69.21, 67.02, 57.96, 56.50, 56.19, 55.34, 54.44, 46.22, 44.56, 42.58, 38.16, 36.61, 36.30, 36.23, 35.68, 35.47, 32.28, 32.14, 29.84, 29.66, 29.01, 28.24, 25.36, 21.05, 20.71, 18.96, 12.52, 12.34, 11.84. LC-MS: [M-OH]⁺ = 401.3.

实施例 309

化合物 309 25-羟基-5 α -胆甾-3-甲酸 的制备

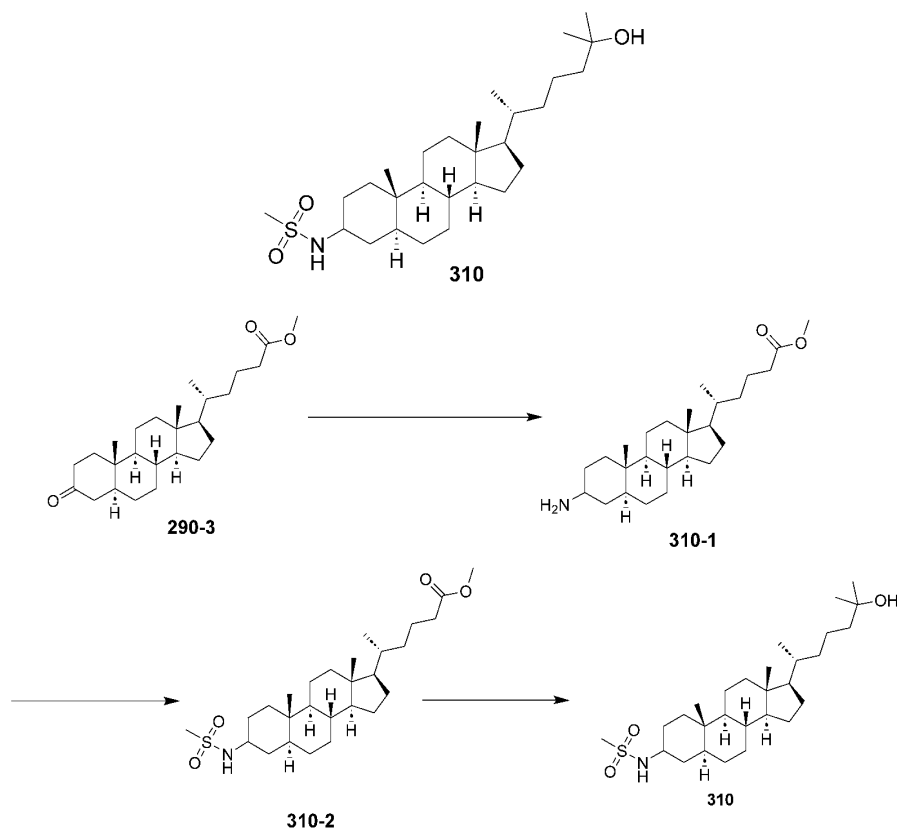


称取 3-(羟基甲基)-5 α -胆甾-25-醇(**308**) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 冰浴冷却下加入戴斯-马丁氧化剂 (102 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), 加完后升至室温, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测, 反应结束后, 将反应液浓缩, 所得粗品再加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离干燥浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0~30%) 纯化得 25-羟基-5 α -胆甾-3-甲醛(**309-1**) (15 mg, 0.036 mmol, 30%) 白色固体, 继续增加乙酸乙酯比例至 (石油醚: 乙酸乙酯=30~50%) 纯化得 25-羟基-5 α -胆甾-3-甲酸 (20 mg, 0.046 mmol, 38.7%, 纯度 92.76%) 白色固体。 ¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 2.75 – 2.28 (m, 1H), 1.97 (dt, J = 23.3, 7.8 Hz, 2H), 1.77 (p, J = 11.2, 10.7 Hz, 3H), 1.67 – 1.51 (m, 6H), 1.50 – 1.40 (m, 4H), 1.36 (dt, J = 13.9, 5.8 Hz, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.08 (qd, J = 9.5, 8.4, 4.6 Hz, 4H), 1.02 – 0.93 (m, 3H), 0.92 – 0.88 (m, 3H), 0.85 (s, 1H), 0.78 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 2.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, cdcl₃) δ 180.42, 71.16, 56.47, 56.15, 54.29, 54.20, 45.90, 44.38, 43.18, 42.69, 42.56, 39.97, 39.13, 37.62, 36.40, 35.81, 35.73, 35.66, 35.43, 35.38, 34.98, 31.96, 31.80, 31.00, 29.68, 29.47, 29.32, 29.16, 28.63, 28.23,

24.41, 24.14, 22.60, 20.92, 20.78, 20.74, 18.62, 12.17, 12.05, 11.68. LCMS: [M-H]⁻=431.25

实施例 310

化合物 310 N-[(1R,3aS,3bR,9aS,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-基]甲烷磺酰胺 的制备



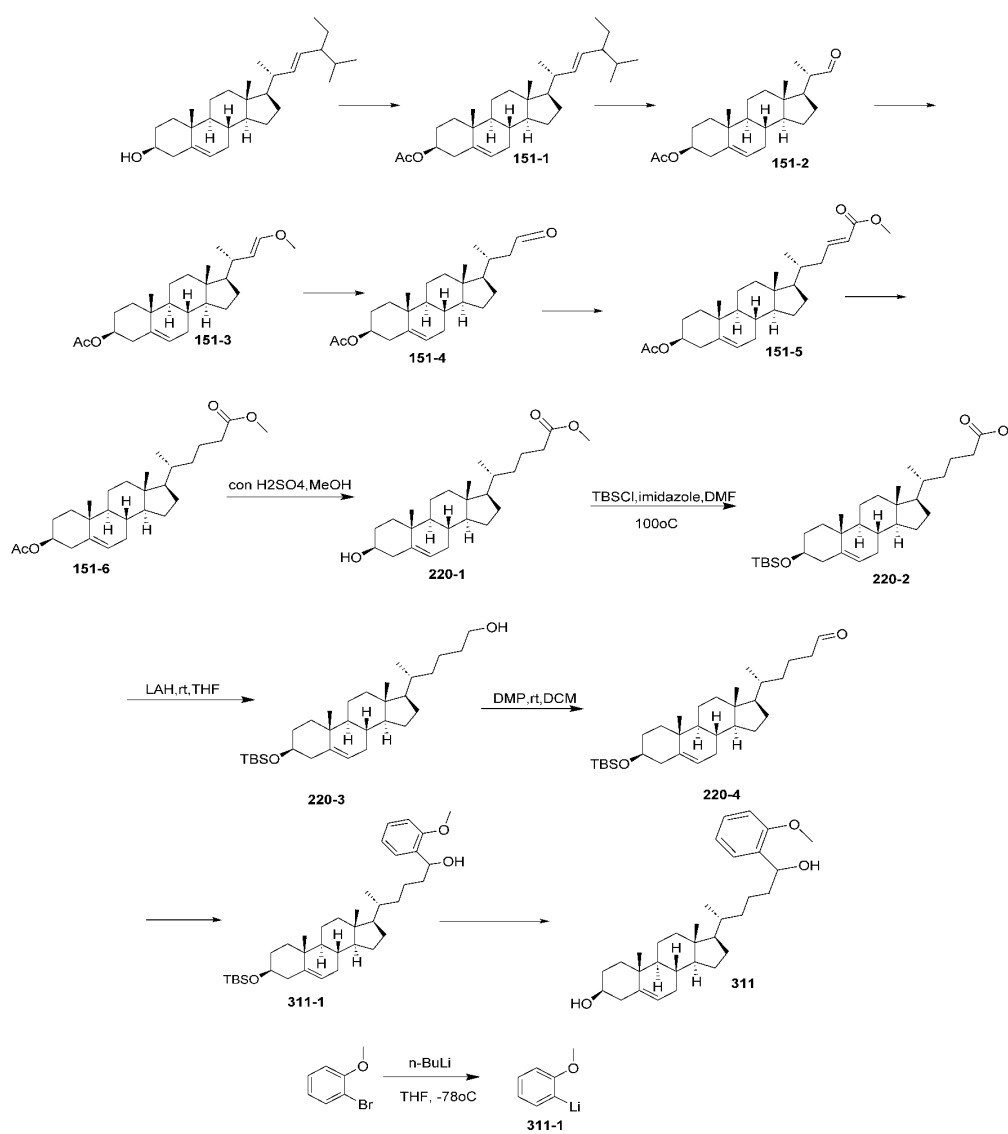
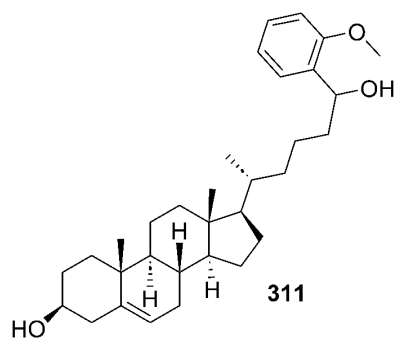
第一步 室温下 50 mL 圆底烧瓶中, 将(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,5aS,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**290-3**) (190 mg, 0.47 mmol)溶解于四氢呋喃(3 mL)和甲醇 (6 mL), 在室温下加入醋酸铵(363 mg, 4.70 mmol)和催化量的乙酸 (0.20 mL), 室温下搅拌 2 小时。随后向反应液中加入氰基硼氢化钠 (297 mg, 4.70 mmol), 室温下搅拌 14 小时。TLC (二氯甲烷/甲醇=10: 1)检测反应。反应结束后, 用二氯甲烷(20 mL)稀释反应液, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)淬灭反应, 二氯甲烷 (20 mL×3) 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 (二氯甲烷/甲醇=10: 1), 得白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,5aS,9aS,9bS,11aR)-7-氨基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**310-1**) (160 mg, 纯度: 90 %, 产率: 75.59 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 25.9, 13.9 Hz, 1H), 2.32–2.16 (m, 2H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.80–0.95 (m, 27H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

第二步 室温下 50 mL 圆底烧瓶中, 将(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,5aS,9aS,9bS,11aR)-7-氨基-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**310-1**) (30 mg, 0.074 mmol)溶解于二氯甲烷(1 mL), 室温下加入三乙胺(37 mg, 0.37 mmol), 在 0 °C 下逐滴加入甲基磺酰氯 (13 mg, 0.11 mmol), 然后撤去冰浴, 在室温下搅拌 2 小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=5: 1)监测反应。反应结束后, 用二氯甲烷(5 mL)稀释反应液, 加入水(10 mL)淬灭反应, 二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取, 有机相饱和盐水 (10 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=5: 1), 得白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-[(甲基二氧亚基-λ6-硫基)氨基]十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**310-2**) (22 mg, 纯度: 80 %, 产率: 49.16 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 6.96 – 6.88 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.87 (d, J=5.4, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.63 – 1.06 (m, 25H), 0.88 (d, J=6.5, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

第三步 室温下在 50 mL 的圆底烧瓶中, 将(5R)-5-[(1R,3aS,3bR,9aS,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-7-[(甲基二氧亚基-λ6-硫基)氨基]十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己酸甲酯 (**310-2**) (22 mg, 0.046 mmol)溶解于无水四氢呋喃(1 mL), 在氮气保护下, 降温到 0 °C, 滴加三摩尔每升的甲基溴化镁四氢呋喃溶液 (0.092 mL, 0.28 mmol), 随后转至室温搅拌 2 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=4: 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(10 mL)淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机相饱和盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=4: 1), 得到白色固体 N-[(1R,3aS,3bR,9aS,9bS,11aR)-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-7-基]甲烷磺酰胺 (**310**) (11 mg, 纯度: 82.27 %, 产率: 41.13 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.92 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.96 (d, J = 22.2 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 4H), 1.31 (s, 7H), 1.18 (d, J = 46.9 Hz, 10H), 1.05 (s, 6H), 0.98 (s, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.62 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 69.23, 56.64, 56.43, 56.20, 54.08, 52.83, 45.42, 44.60, 42.62, 41.70, 37.51, 36.64, 35.79, 35.70, 35.46, 35.28, 32.05, 29.91, 29.87, 29.70, 28.63, 28.27, 24.26, 21.16, 20.74, 18.99, 12.36, 11.82. LC-MS: [M-2OH]⁺=504.3

实施例 311

化合物 **311** 24-羟基(2-甲氧基苯基)甲基胆烷-6(5)-烯-3β-醇 的制备



第一步 称取(22E, 24S)-豆甾-6(5),22(23)-二烯-3 β -醇 (50.0 g, 0.12 mol, 1.0 eq.)和 4-二甲氨基吡啶(2.96 g, 24.23 mmol)溶于二氯甲烷(500 mL)中, 加入三乙胺(61.90 g, 605.77 mmol),接着在室温搅拌的条件下, 加入乙酸酐(37.11 g, 0.36 mol),随后继续室温搅拌 2 小时, TLC (石油醚:乙酸乙酯=10: 1)监测, 反应结束后, 将反应液浓缩, 所得粗品再加入甲醇 300 mL 搅拌后, 过滤, 滤饼以 20 mL*2 甲醇洗涤后再干燥得 乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,3E)-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-i]菲-7-基酯 (**151 -1**) (53.8 g, 112.4 mmol, 92.77%)白色固体。¹H NMR(399MHz, Chloroform-d) δ 5.35 (d, J = 4.9Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 15.1, 8.5Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 15.2, 8.5Hz, 1H), 4.67 – 4.48 (m, 1H), 2.30 (d, J = 7.8Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 2H), 1.84 (d, J = 11.3Hz, 2H), 1.68 (dd, J = 9.4, 4.8Hz, 1H), 1.48 (dt, J = 24.5, 9.2Hz, 7H), 1.28 – 1.07 (m, 6H), 1.00 (d, J = 3.2Hz, 6H), 0.80 (dd, J = 20.1, 6.4Hz, 9H), 0.68 (s, 3H).

第二步 称取乙酸-(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,3E)-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-i]菲-7-基酯(**151 -1**) (5.0 g, 11 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL)和水(20.0 mL)中, 室温下加入吡啶(2.12 mL, 27.5 mmol), N-甲基吗啉氧化物(5.15 g, 43.98 mmol), 钨酸钾(7.3 mL, 1.1 mmol), 室温搅拌过夜, TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1)检测, 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(9.41 g, 43.98 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1)检测, 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, 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 (**151 -2**) (0.64 g, 1.6 mmol, 14.73%)白色固体。¹H NMR(399MHz, Chloroform-d) δ 9.55 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.84 (d, J = 11.2Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.49 (d, J = 10.9Hz, 4H), 1.42 – 1.19 (m, 3H), 1.15 (s, 1H), 1.11 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.06 (s, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (d, J = 5.8Hz, 1H), 0.71 (s, 3H).

第三步 称取(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(8.7 g, 25.0 mmol)溶于四氢呋喃(38 mL)中, 氮气置换三次, 降温至 0°C, 滴加双(三甲基硅基)氨基钠(12.8 mL, 25.0 mmol),滴加完毕后, 继续在 0°C 下搅拌半小时, 然后加入乙酸-(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(**151 -2**) (1.9 g, 5.1 mmol)的四氢呋喃(18 mL)溶液, 接着升至室温搅拌 1 小时, TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1)监测反应完全。随后加入水 30 mL, 乙酸乙酯 15 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:1~30: 1)纯化后得 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, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯(**151 -3**) (0.75 g, 1.8 mmol, 34.87%)白色固体。¹H NMR(399MHz, Chloroform-d) δ 6.22 (d, J = 12.6Hz, 1H), 5.71 (d, J = 6.4Hz, 0H), 5.35 (d, J = 4.1Hz, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.15 (m, 0H), 3.52 (d, J = 10.6Hz, 1H), 3.46 (d, J = 8.7Hz, 3H), 2.59 (d, J = 6.6Hz, 0H), 2.30 (d, J = 7.6Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (d, J = 5.8Hz, 3H), 1.84 (d, J = 10.9Hz, 3H), 1.69 (d, J = 4.6Hz, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.14 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

第四步 称取乙酸-(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, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯(**151 -3**) (0.75 g, 1.87 mmol)溶于四氢呋喃(7.5 mL)中, 加入 5N 盐酸(2.25 mL, 11.2 mmol),随后升温至 50°C,搅拌 1 小时, TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)监测原料反应完全, 随后加入水 15 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1~20: 1)纯化后得乙酸-(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(**151 -4**) (0.52 g, 1.3 mmol, 68.26%)白色固体。¹H NMR(399MHz, Chloroform-d) δ 9.74 (s, 1H), 5.36 (d, J = 4.4Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.44 (d, J = 16.5Hz, 1H), 2.30 (d, J = 6.7Hz, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (d, J = 14.4Hz, 2H), 1.84 (d, J = 11.5Hz, 3H), 1.57 (dd, J = 19.7, 8.6Hz, 4H), 1.46 (dd, J = 14.2, 10.3Hz, 3H), 1.29 – 1.16 (m, 3H), 1.15 – 1.03 (m, 3H), 1.01 (d, J = 4.5Hz, 6H), 0.96 – 0.89 (m, 1H), 0.70 (d, J = 12.6Hz, 3H).

第五步 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(**151 -4**) (0.52 g, 1.34 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入(三苯基- λ 5-甲磷亚基)乙酸甲酯(2.25 g, 6.73 mmol), 将反应体系升温至 90°C 搅拌 3 小时, HPLC 检测, 无原料剩余, 随后冷却至室温, 加入水 15 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1~20: 1)纯化后得(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 (**151 -5**) (0.44 g, 0.94 mmol, 70.20%)白色固体。¹H NMR(399MHz, Chloroform-d) δ 6.99 – 6.86 (m, 1H), 5.80 (d, J = 15.6Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.30 (d, J = 6.7Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 3H), 1.84 (d, J = 10.9Hz, 3H), 1.54 (d, J = 16.6Hz, 5H), 1.50 – 1.37 (m, 3H), 1.33 – 1.17 (m, 2H), 1.16 – 1.02 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.67 (s, 3H).

第六步 称取 (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 (**151 -5**) (0.44 g, 1.0 mmol)溶于四氢呋喃(9.0 mL)和甲醇(4.5 mL)混合溶剂中, 加入氯化镍(130 mg, 1.0 mmol),接着在室温搅拌条件下, 加入硼氢化钠(56.92 mg, 1.5 mmol),反应液有大量气泡生成, 室温搅拌 1 小时后, 取样, 浓缩后经核磁监测, 原料反应完全, 加入水 15 mL, 乙酸乙酯 10 mL*3 萃取, 干燥, 浓缩后粗品经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=60:1~20: 1)纯化后得(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 (**151 -6**) (0.36 g, 0.78 mmol, 77.74%)白色固体。¹H NMR(399MHz, Chloroform-d) δ 5.36 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.35 – 2.18 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (d, J = 15.3Hz, 2H), 1.84 (d, J = 10.9Hz, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 4H), 1.39 (d, J = 10.2Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 22.8, 12.0Hz, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 1.08 – 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 1H), 0.91 (d, J = 6.3Hz, 3H), 0.89 – 0.79 (m, 1H), 0.64 (d, J = 12.6Hz, 3H).

第七步 将反应物 (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(**151-6**)(2 g, 4.50 mmol, 1.0 eq)溶解在甲醇(50 mL)中,滴加浓硫酸(98%)(1 mL, 18.76 mmol),随后加热到回流,搅拌1小时, TLC(石油醚:EtOAc=10:1)监测反应,反应完全后,反应液浓缩掉大部分甲醇,加入乙酸乙酯,用饱和碳酸氢钠洗涤2次,饱和盐水洗涤一次,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩干后的粗品,粗品快速硅胶柱层析纯化(石油醚:EtOAc=90:10 to 80:20)得到白色固体(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]己酸甲酯(**220-1**)(1.8 g, 4.024 mmol, 89.46%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5.37–5.33 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 7.7, 3.3 Hz, 1H), 2.35–2.20 (m, 4H), 2.03–1.93 (m, 2H), 1.84 (ddd, J = 12.5, 7.5, 4.3 Hz, 3H), 1.75–1.60 (m, 4H), 1.59–1.35 (m, 9H), 1.33–1.04 (m, 7H), 1.03–0.99 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

第八步 将反应物(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]己酸甲酯(**220-1**)(1.7 g, 4.38 mmol)溶解在DMF(50 mL)中,依次加入TBSCl(3.3 g, 21.9 mmol, 5.0 eq)和咪唑(0.30 g, 4.38 mmol, 1.0 eq),反应加热到100°C, TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)监测反应。反应结束后,反应液降至室温,加入乙酸乙酯(100 mL),水洗涤3次,有机相再用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,粗品快速柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=90:10)得到无色蜡状物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-{[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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(**220-2**)(1.9 g, 3.40 mmol, 77.73%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5.26–5.18 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.43–3.33 (m, 1H), 2.16 (d, J = 1.9 Hz, 4H), 1.93–1.82 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.39 (d, J = 3.0 Hz, 9H), 0.99 (s, 7H), 0.90 (s, 5H), 0.85–0.79 (m, 21H), 0.57 (s, 3H), -0.00 (s, 6H).

第九步 将反应物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-{[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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(**220-2**)(1.8 g, 3.58 mmol, 1.0 eq)溶解在四氢呋喃(50 mL)中,加入四氢铝锂(0.168 g, 4.269 mmol, 1.2 eq),室温搅拌30 min后, TLC(石油醚:EtOAc=10:1)监测反应。反应结束后,反应液用十水合硫酸钠淬灭,过滤,滤液浓缩得到粗品,随后硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=80:20 to 70:30)得到白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-{[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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-1-醇(**220-3**)(1.7 g, 3.22 mmol, 90.01%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.47–3.37 (m, 1H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 13.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.47 (ddd, J = 13.9, 8.7, 4.5 Hz, 7H), 1.37–1.29 (m, 3H), 1.25–1.15 (m, 2H), 1.13–0.97 (m, 5H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 0.84–0.81 (m, 10H), 0.62 (s, 3H), 0.02–-0.02 (m, 6H).

第十步 化合物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-{[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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-1-醇(**220-3**)(1.0 g, 2.11 mmol, 1.0 eq)溶解在二氯甲烷(100 mL)中,加入戴斯马丁氧化剂(1.068 g, 2.532 mmol, 1.2 eq),室温

搅拌, TLC(石油醚: 乙酸乙酯= 5:1)监测反应, 反应结束后, 反应液用饱和亚硫酸钠淬灭, 再用饱和碳酸氢钠洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=90:10 to 80:20) 得到白色固体(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-{[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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]己醛(220-4) (0.6 g, 1.142 mmol, 54.23%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.49 – 3.36 (m, 1H), 2.34 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.25 – 2.07 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.81 – 1.60 (m, 4H), 1.48 – 1.30 (m, 8H), 1.03 (ddd, J = 14.6, 12.0, 6.3 Hz, 7H), 0.94 (s, 4H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.85 – 0.81 (m, 9H), 0.62 (s, 3H), 0.02 – -0.02 (m, 7H)。

第十一步 将原料 1-溴-2-甲氧基苯 (500 mg, 2.67 mmol, 1.0 eq)溶解在无水四氢呋喃 (10 mL)中, 体系冷却至-78°C, 加入正丁基锂 (1.17 mL, 2.94 mmol, 1.1 eq), 并保持温度搅拌 2 h, 得到(2-甲氧基苯基)锂的四氢呋喃溶液(311-2) (0.25 M)。

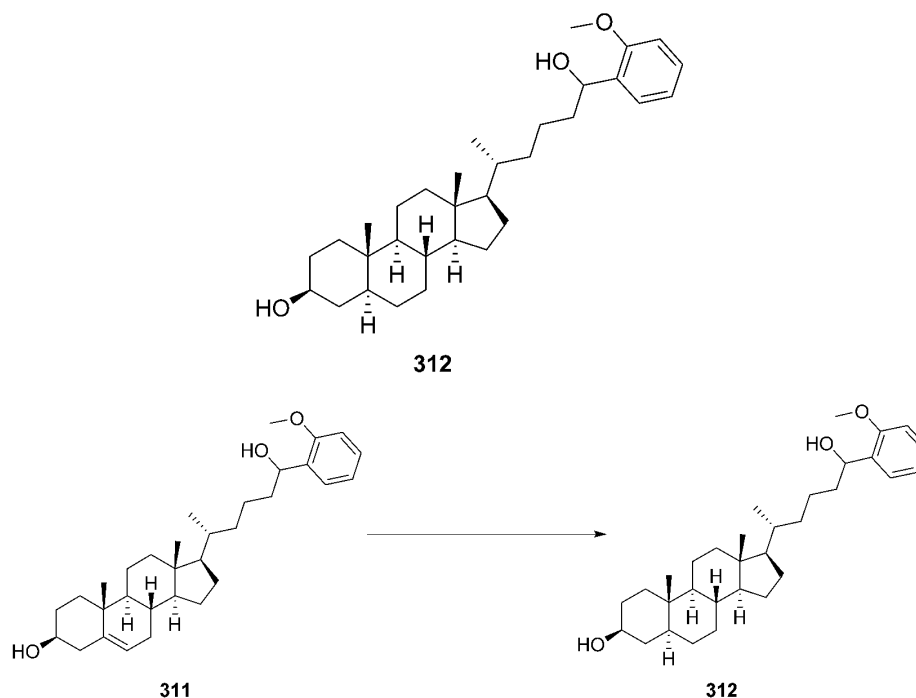
第十二步 将化合物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-{[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]氧基}-9a,11a-二甲基-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-十四氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己醛 (200 mg, 0.411 mmol, 1.0 eq) 溶解在四氢呋喃 (5 mL), 将反应体系冷却至 0°C 后, 缓慢加入上一步自制的(2-甲氧基苯基)锂 (311-2) (2.46mL, 0.616 mmol, 1.5eq), 反应体系在室温搅拌 1h。通过 TLC 板(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监测反应完全, 原料消耗完毕。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-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-{[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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]-1-(2-甲氧基苯基)己-1-醇(311-1)(130 mg, 纯度 90%, 收率 47.87%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 – 3.34 (m, 1H), 2.21 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 1.70 (ddd, J = 21.4, 13.7, 5.2 Hz, 5H), 1.55 – 1.27 (m, 10H), 1.13 – 0.91 (m, 10H), 0.85 – 0.79 (m, 12H), 0.59 (dd, J = 13.1, 2.6 Hz, 3H), 0.03 – -0.02 (m, 6H)。

第十三步 将反应物(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-7-{[二甲基(2-甲基丙-2-基)甲硅基]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]-1-(2-甲氧基苯基)己-1-醇 (311-1) (60 mg, 1.101 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL)中, 加入 1.0M TBAF 的四氢呋喃溶液 (0.5 mL, 0.5 mmol), 反应体系在 50°C 搅拌 1h。通过 TLC 板(石油醚:乙酸乙酯=3:1) 监测反应。反应完全后将水 (20 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=95:5 to 60:40) 纯化, 得到白色固体得到白色固体 24-[羟基(2-甲氧基苯基)甲基]胆烷-6(5)-烯-3 β -醇 (311) (40 mg, 纯度: 98.78%, 收率: 78.38%)。 $^1\text{H NMR}$ (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.23-7.25 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (s, 1H),

1.94 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.85 – 1.59 (m, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.30 (d, $J = 19.2$ Hz, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.06 (d, $J = 11.7$ Hz, 7H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 128.15, 127.00, 120.70, 110.47, 71.36, 56.46, 55.24, 54.31, 44.81, 42.57, 40.00, 38.18, 37.79, 36.96, 35.43, 32.06, 31.50, 31.42, 30.16, 29.66, 28.71, 28.23, 24.18, 21.22, 18.55, 12.30, 12.05, 1.00. LCMS: $[\text{M}-\text{OH}]^+ = 465.5$.

实施例 312

化合物 24-[羟基(2-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β -醇 的制备

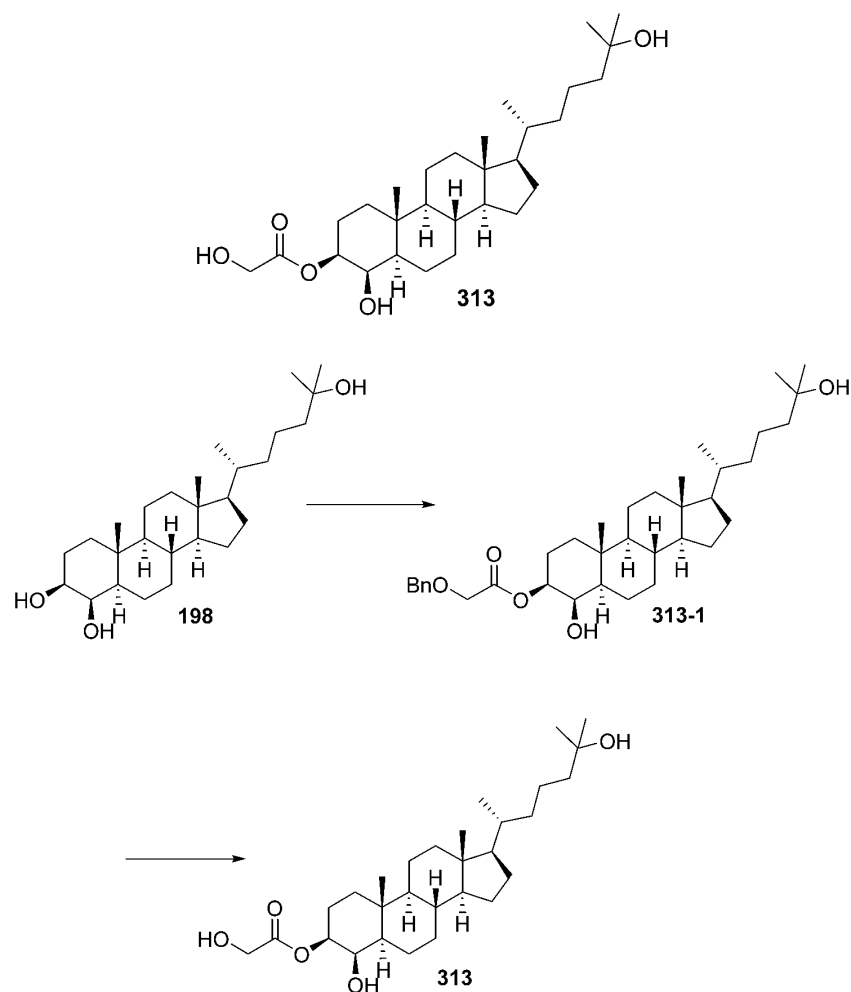


称取 24-[羟基(2-甲氧基苯基)甲基]胆烷-6(5)-烯-3 β -醇(**311**) (15 mg, 0.03 mmol)溶于甲醇(1.5 mL)中, 加入钯碳(3.0 mg)后氢气置换, 随后在室温下搅拌, 核磁检测, 反应结束后, 过滤除去钯碳, 滤液浓缩后所得粗品经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=0~30%)纯化得 24-[羟基(2-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β -醇(**312**) (6.3 mg, 0.013 mmol, 42%)白色固体, 纯度 95.27%。 ^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 7.23-7.25 (s, 3H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 1.94 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.85 – 1.59 (m, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.30 (d, $J = 19.2$ Hz, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.06 (d, $J = 11.7$ Hz, 7H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 128.15, 127.00, 120.70, 110.47, 71.36, 56.46, 55.24, 54.31, 44.81, 42.57, 40.00, 38.18, 37.79, 36.96, 35.43, 32.06, 31.50, 31.42, 30.16, 29.66, 28.71, 28.23, 24.18, 21.22, 18.55, 12.30, 12.05, 1.00. LCMS: $[\text{M}-\text{OH}]^+ = 465.5$.

实施例 313

化合物 313 羟基乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-

9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 的制备

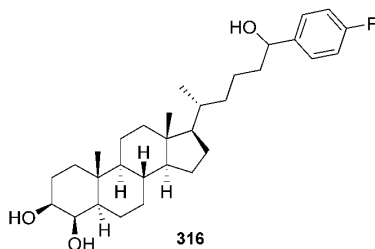


第一步 将 5α-胆甾-3β,4β,25-三醇 (**198**) 0 (90 mg, 0.21 mmol)溶于四氢呋喃 (5 mL)中加入二异丙基乙基胺 (0.07 mL, 0.42 mmol), 冰浴冷却, 随后滴加(苄基氧基)乙酰氯 (42.7 mg, 0.23 mmol), 滴加完后升至室温, 搅拌 30 分钟后再升至 40℃, 搅拌 18 小时, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测。反应结束后, 浓缩除去溶剂, 随后加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相分离, 干燥浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0%~30%) 纯化得(苄基氧基)乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯(**313-1**) (40 mg, 0.07 mmol, 32.87%) 白色固体。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.35 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.31 (dd, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.81 (dt, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.92 (ddd, J = 16.8, 11.2, 3.4 Hz, 2H), 1.76 (td, J = 13.6, 3.6 Hz, 4H), 1.70 – 1.51 (m, 8H), 1.44 – 1.28 (m, 10H), 1.24 (q, J = 4.1 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.14 – 1.06 (m, 4H), 1.03 (s, 5H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 – 0.80 (m, 1H), 0.63 (s, 3H), 0.58 (dd, J = 11.3, 4.0 Hz, 1H).

第二步 将(苄基氧基)乙酸-(1R, 3aS, 3bS, 5aR, 6R, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a, 11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**313-1**) (40 mg, 0.07 mmol)溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入钯碳 10%Pd, 含 40-60%水 (10 mg, 0.094 mmol)后, 氢气置换三次, 随后将反应体系加热至 40℃, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 监测。反应结束后, 过滤除去钯碳, 反应液浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0%~30%) 纯化得羟基乙酸-(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6-羟基-1-[(2R)-6-羟基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基十六氢-1H-环戊并[1,2-i]菲-7-基酯 (**313**) (22 mg, 0.046 mmol, 65.4%) 白色固体纯度 80.69%。¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 4.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 1.94 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 5H), 1.55 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 1.47 – 1.29 (m, 9H), 1.20 (s, 6H), 1.16 – 1.06 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (dt, J = 15.7, 5.3 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 – 0.78 (m, 1H), 0.63 (s, 3H), 0.60 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 72.82, 71.10, 60.74, 56.46, 56.12, 55.18, 48.72, 44.39, 42.57, 39.81, 36.79, 36.39, 35.72, 35.54, 35.40, 32.24, 29.33, 29.19, 28.22, 25.67, 24.17, 22.17, 20.74, 20.53, 18.61, 14.68, 12.05. LCMS: [M+MeCN+Na]⁺ = 542.4.

实施例 316

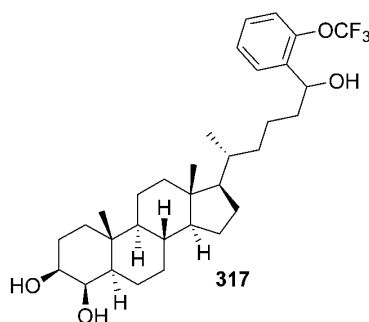
化合物 **316** 24-[(4-氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备



参考实施例 275, 将 2,4,6-三氟溴苯换为对氟溴苯, 得到化合物 24-[(4-氟苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**316**) ¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.30 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 1.93 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.72 (tdd, J = 21.2, 12.4, 5.4 Hz, 8H), 1.39 – 1.23 (m, 9H), 1.22 – 1.06 (m, 2H), 1.07 – 1.01 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 – 0.88 (m, 3H), 0.86 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.62 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 0.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, cdcl₃) δ 160.88, 140.67, 127.55, 127.47, 127.39, 115.31, 115.30, 115.08, 74.80, 74.17, 74.00, 72.27, 56.52, 56.09, 55.19, 48.78, 42.57, 39.86, 39.65, 39.63, 36.83, 35.75, 35.66, 35.45, 35.36, 32.36, 29.68, 29.31, 29.23, 29.10, 28.24, 25.96, 25.83, 24.17, 22.38, 22.29, 20.55, 18.56, 18.54, 14.65, 14.12, 12.05, 1.01. ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -115.23, -115.24, -115.25, -115.27, -115.27, -115.29, -115.30, -115.31, -115.33, -115.34, -115.35. LCMS: [M-H₂O]⁺ = 467.45.

实施例 317

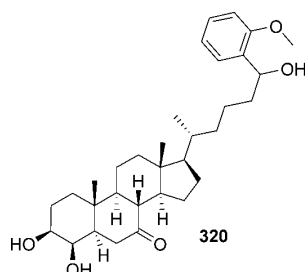
化合物 **24**-(羟基{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}甲基)-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备

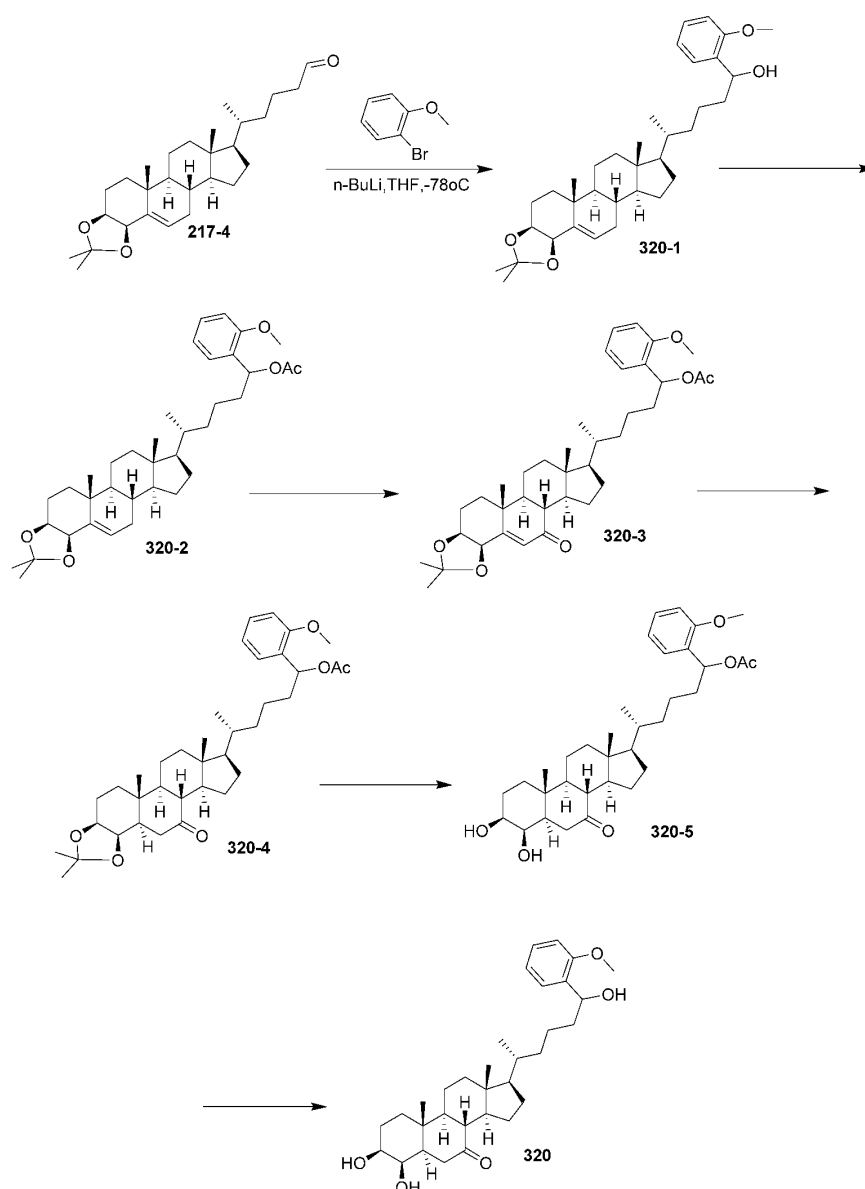


参考实施例 **275**，将 2,4,6-三氟溴苯换为邻三氟甲氧基溴苯，得到化合物 **24**-(羟基{2-[(三氟甲基)氧基]苯基}甲基)-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**317**) ^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 7.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 1.90 (s, 4H), 1.73 (d, J = 13.8 Hz, 5H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41 – 1.32 (m, 6H), 1.28 (s, 2H), 1.20 (s, 1H), 1.05 (s, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 0.90 – 0.86 (m, 3H), 0.63 (s, 3H), 0.58 – 0.55 (m, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, cdCl_3) δ 137.24, 128.43, 127.41, 127.39, 127.00, 119.93, 74.81, 72.27, 68.13, 67.94, 56.52, 56.15, 55.20, 48.79, 42.58, 39.87, 38.54, 38.42, 36.83, 35.66, 35.64, 35.50, 35.45, 35.37, 32.36, 28.18, 25.97, 25.83, 24.18, 22.37, 22.23, 20.56, 18.51, 18.47, 14.65, 12.04. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -56.83 (d, J = 4.2 Hz). LCMS: $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{OH}]^+ = 517.5$.

实施例 **320**

化合物 **320** 4 β -羟基-3 β -羟基-24-[羟基(2-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-7-酮 的制备





第一步 试剂 1-溴-2-甲氧基苯(1.3 g, 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 (3.34 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 (**217-4**) (1000 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)监测反应完全。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 (**320-1**) (750 mg, 1.257 mmol, 纯度:90%, 收率: 53.9%)。 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 (**320-1**) (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, 1.2 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 板 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应。反应完全后用甲醇淬灭, 将水 (10 mL) 加入到反应体系中, 水层用二氯甲烷 (3×15 mL) 萃取。合并二氯甲烷 layer 并且用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤。二氯甲烷用 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-甲氧基苯基)己基酯 (**320-2**) (750 mg, 1.166 mmol, 83.46%)。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-甲氧基苯基)己基酯 (**320-2**) (750 mg, 1.296 mmol) 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), 叔丁基过氧化氢 (1.037 mL, 5.183 mmol) 和醋酸钴(II), 无水 (11.47 mg, 0.065 mmol), 所得混合液在反应液在 N₂, 25°C 中搅拌 18h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 监测反应。反应完全后乙酸乙酯稀释, 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 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 (**320-3**) (340 mg, 0.516 mmol, 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 (**320-3**) (340 mg, 0.574 mmol)溶解在甲醇 (20 mL)中, 加入钯碳 (100 mg, 0.940 mmol), 所得混合液在反应液在 H₂, 25℃中搅拌 1h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。反应完全后过滤, 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 (**320-4**) (250 mg, 0.378 mmol, 纯度:90%, 收率: 56.06%)。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 (**320-4**) (50 mg, 0.084 mmol)溶解在四氢呋喃 (5 mL)中, 加入稀盐酸 (0.028 mL), 所得混合液在反应液在 N₂, 25℃中搅拌 3h。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 监测反应。反应完全后, 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。EA 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 =50:50), 得到白固体乙酸-(5R)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]-1-(2-甲氧基苯基)己基酯 (**320-5**) (30 mg, 0.049 mmol, 纯度:90%, 收率:57.90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.97 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.76 (ddd, J = 30.5, 18.7, 7.0 Hz, 12H), 1.54 – 1.44 (m, 4H), 1.42 – 1.32 (m, 5H), 1.30 – 1.16 (m, 12H), 1.03 (dt, J = 19.0, 8.2 Hz, 8H), 0.92 – 0.82 (m, 6H), 0.63 (d, J = 1.7 Hz, 3H).

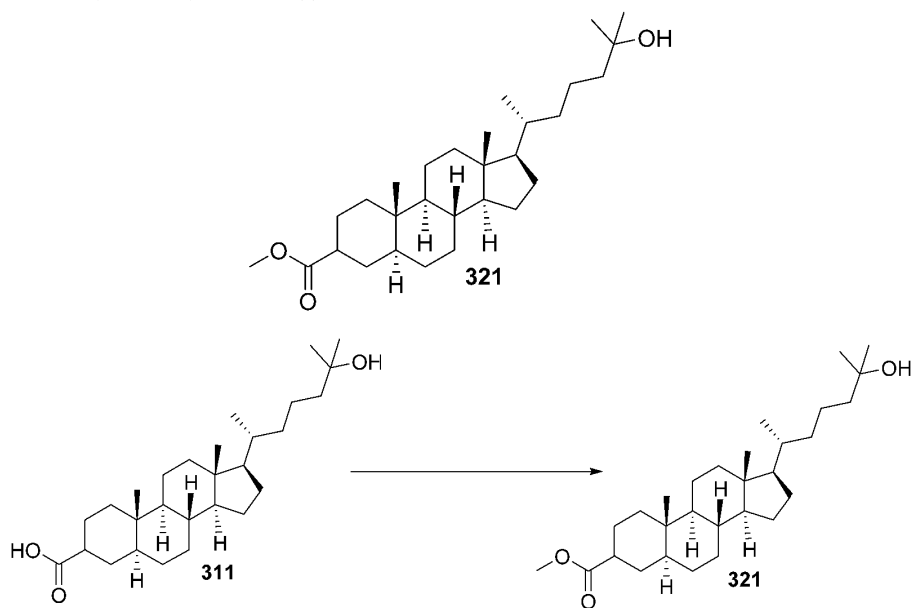
第六步 将化合物乙酸-(5R)-1-(2,6-二氟苯基)-5-[(1R,3aS,3bS,5aR,6R,7S,9aR,9bS,11aR)-6,7-二羟基-9a,11a-二甲基-4-氧亚基十六氢-1H-环戊并[1,2-a]菲-1-基]己基酯 (**320-5**) (25 mg, 0.036 mmol)溶解在四氢呋喃 (3 mL)和甲醇 (3 mL) 的混合溶剂中, 加入 1 mol/L 的氢氧化锂溶液 (0.5 mL) 中, 所得混合液 25℃中搅拌 1 h。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 监测反应。反应完全后反应液加入乙酸乙酯 (20

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 24-[(2,6-二氟苯基)(羟基)甲基]-4 β -羟基-3 β -羟基-5 α -胆烷-7-酮 (**320**) (9.64 mg, 0.018 mmol, 纯度: 96.86%, 收率 50.47%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.87 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.38 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 12.7, 2.8 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.76 (m, 8H), 1.47 (m, 3H), 1.39 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.03 (m, 6H), 0.90 (dd, J = 6.3, 4.7 Hz, 3H), 0.64 (d, J = 2.2 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 212.76, 156.64, 132.59, 128.24, 127.04, 126.91, 120.75, 110.67, 73.83, 71.97, 55.79, 55.28, 55.02, 50.07, 49.04, 43.81, 42.56, 38.64, 37.76, 37.61, 36.07, 35.91, 35.85, 35.68, 35.65, 35.55, 28.44, 25.63, 25.03, 22.76, 22.58, 21.13, 18.71, 14.19, 12.08.

LCMS: [M+H-H₂O]⁺ = 495.5

实施例 321

化合物 **321** 25-羟基-5 α -胆甾-3-甲酸甲酯 的制备

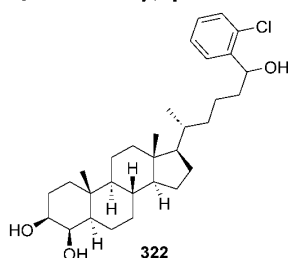


称取 25-羟基-5 α -胆甾-3-甲酸 (**311**) (20 mg, 0.046 mmol, 1.0 eq.) 溶于无水甲醇 (10 mL) 中, 室温搅拌下加入浓硫酸 (0.5 滴) 后, 升至 60℃, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 监测, 反应结束后, 将反应液浓缩, 所得粗品再加入碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯萃取, 有机相分离干燥浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0~30%) 纯化得 25-羟基-5 α -胆甾-3-甲酸甲酯 (**321**) (10 mg, 0.022 mmol, 48.7%) 白色固体。纯度 85.17% ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 3.65 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 2.35 – 2.16 (m, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 3H), 1.62 (ddd, J = 13.5, 10.7, 3.6 Hz, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 3H), 1.44 – 1.41 (m, 2H), 1.38 – 1.33 (m, 3H), 1.30 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.16 – 1.08 (m, 3H), 1.08 – 1.01 (m, 3H), 1.00 –

0.91 (m, 3H), 0.89 (dd, $J = 6.6, 2.3$ Hz, 3H), 0.86 – 0.79 (m, 2H), 0.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 0.62 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, cdCl_3) δ 176.64, 176.10, 71.11, 56.52, 56.48, 56.34, 56.25, 56.16, 56.13, 55.72, 54.32, 54.25, 54.22, 51.51, 51.48, 45.98, 44.40, 44.30, 43.67, 42.63, 42.60, 42.57, 42.55, 39.98, 39.96, 39.88, 39.38, 37.71, 36.40, 35.91, 35.80, 35.76, 35.74, 35.70, 35.43, 35.39, 35.14, 35.04, 31.98, 31.92, 31.90, 31.81, 31.42, 31.22, 30.16, 29.76, 29.69, 29.66, 29.59, 29.51, 29.47, 29.36, 29.34, 29.32, 29.26, 29.23, 29.18, 29.10, 28.65, 28.24, 28.06, 27.20, 27.15, 25.50, 24.60, 24.15, 24.13, 24.06, 22.79, 22.68, 20.94, 20.92, 20.83, 20.78, 20.76, 20.70, 18.67, 18.62, 18.61, 14.13, 12.29, 12.21, 12.05, 12.01, 11.70. LCMS: $[\text{M}-\text{OH}]^+ = 429.4$

实施例 322

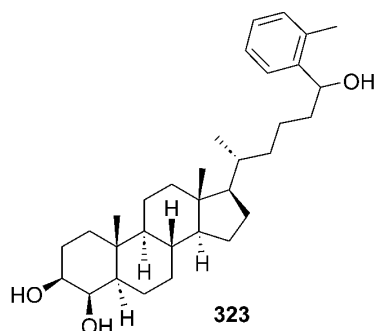
化合物 322 24-[(2-氯苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备



参考实施例 275, 将 2,4,6-三氟溴苯换为邻氯溴苯, 得到化合物 24-[(2-氯苯基)(羟基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (322) 纯度 93.74%。 ^1H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.54 (dt, $J = 7.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.19 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 1.94 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 13.5$ Hz, 3H), 1.74 – 1.67 (m, 4H), 1.66 – 1.60 (m, 3H), 1.35 (d, $J = 14.8$ Hz, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.06 (dd, $J = 10.7, 5.4$ Hz, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 0.90 (q, $J = 4.2, 3.6$ Hz, 3H), 0.63 (s, 3H), 0.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-d) δ 142.37, 142.30, 131.84, 131.77, 129.35, 129.33, 128.32, 128.30, 127.06, 127.00, 126.97, 109.98, 74.82, 72.27, 70.91, 70.66, 56.52, 56.19, 56.14, 55.18, 48.77, 42.58, 39.87, 38.15, 37.91, 36.82, 35.73, 35.71, 35.60, 35.50, 35.45, 35.36, 32.36, 30.30, 29.70, 28.23, 25.96, 25.83, 24.19, 22.45, 22.28, 20.56, 18.55, 18.53, 14.66, 12.06. LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 525.45$.

实施例 323

化合物 323 24-[(2-羟基(2-甲基苯基)甲基)-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备

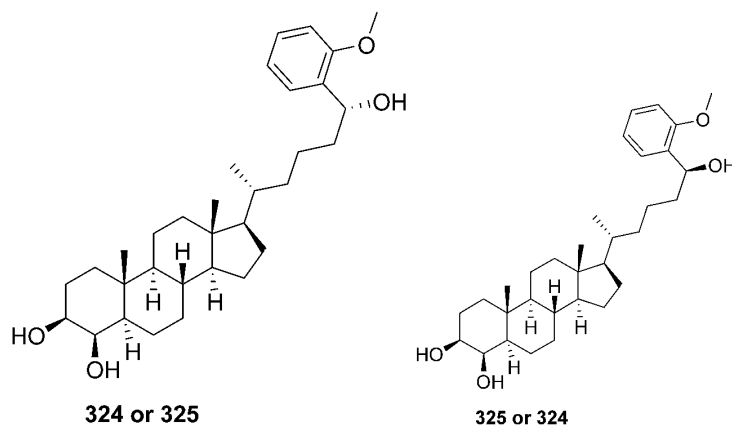


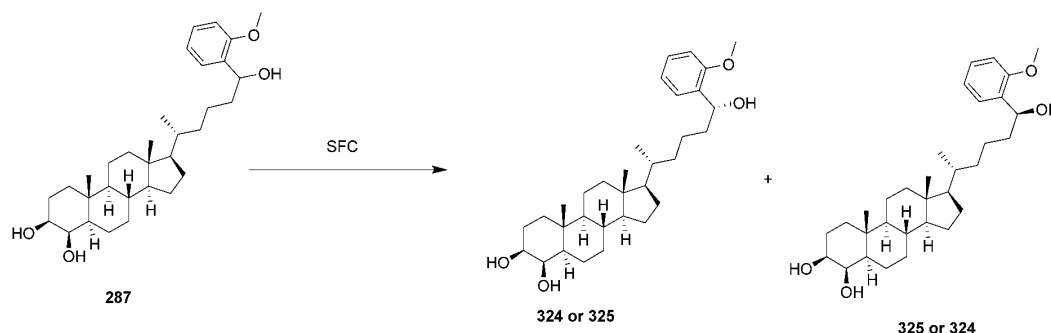
参考实施例 275, 将 2,4,6-三氟溴苯换为邻甲基溴苯, 得到化合物 24-[(S)-羟基(2-甲基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (323) 纯度 96.3% ^1H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 4.95 – 4.89 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.55 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.94 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.78 (s, 14H), 1.36 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 1.26 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.12 – 1.03 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 0.89 (dd, J = 6.5, 4.2 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 0.57 (dt, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 140.40, 140.16, 130.32, 127.08, 126.25, 125.01, 72.26, 56.51, 55.18, 48.77, 42.57, 39.86, 38.65, 36.82, 35.68, 35.44, 35.35, 30.94, 28.23, 25.95, 25.83, 24.17, 20.55, 19.09, 18.54, 14.65, 12.05, 1.00. LCMS: $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+=546.45$.

实施例 324&325

化合物 324 或 325 24-[(S)-羟基(2-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇或 24-[(R)-羟基(2-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 的制备

其中, 化合物 324 和化合物 325 均为单一构型的异构体, 分别为以下异构体中的一个:





24-[羟基(2-甲氧基苯基)甲基]-5 α -胆烷-3 β ,4 β -二醇 (**287**) (50mg)通过手性制备 (分离条件: Apparatus : SFC 80 ; Column: Daicel CHIRALCEL ID, 250mm $\times$ 30 mm I.D. , 10 μ m ; Mobile phase : CO₂/MeOH[0.2%NH₃(7M Solution in MeOH)]= 50/50; Flow rate : 70 g/min; Wave length : UV 214 nm; Temperature : 35 $^{\circ}$ C) 得到两个相对构型化合物**324** (保留时间: tR 2.146 min. 11.26 mg, 纯度100%) 和化合物**325**(保留时间: tR 2.538 min. 9.37mg, 纯度98.62%)。

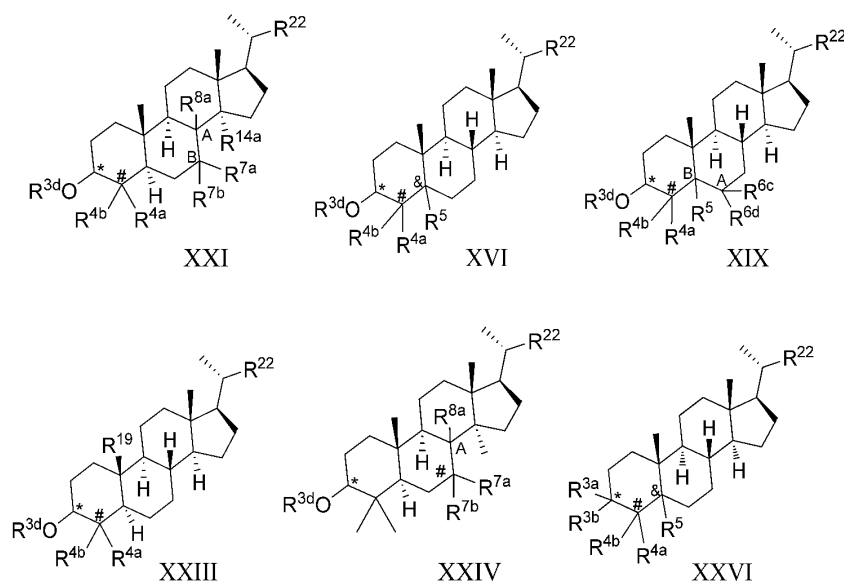
324 (tR 2.146 min): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 5H), 1.70 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.44 – 1.32 (m, 9H), 1.29 – 1.18 (m, 4H), 1.11 – 1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (dd, J = 10.3, 7.0 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.63 – 0.55 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.56, 131.74, 127.16, 125.88, 119.72, 109.50, 73.83, 71.28, 69.95, 55.55, 55.22, 54.25, 47.81, 41.58, 38.89, 36.60, 35.85, 34.65, 34.47, 34.37, 31.38, 29.17, 27.22, 24.97, 24.84, 23.20, 21.59, 19.56, 17.56, 13.65, 11.05.

LCMS: [M+H-2H₂O]⁺ = 463.65

325 (tR 2.538 min) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.71 (d, J = 13.5 Hz, 4H), 1.60 (ddd, J = 19.6, 9.3, 4.7 Hz, 4H), 1.44 – 1.16 (m, 10H), 1.06 (dd, J = 11.0, 6.2 Hz, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.98 – 0.91 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H), 0.62 – 0.55 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.62, 131.61, 127.20, 126.01, 119.72, 109.54, 73.83, 71.28, 70.36, 55.54, 55.18, 54.24, 47.81, 41.58, 38.88, 36.80, 35.84, 34.84, 34.71, 34.47, 34.37, 31.37, 27.21, 24.84, 23.18, 21.73, 19.56, 17.56, 13.64, 11.05. LCMS: [M+H-2H₂O]⁺ = 463.65。

权利要求

1. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述化合物具有式 XXI、XVI、XIX、XXIII、XXIV 或 XXVI 所示结构:



其中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ;

R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$;

R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如下任一组中所述:

(i) R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 $-NH_2$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CF_3$ 、 $-NH-C(O)-CH_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-C(O)-CH_2OH$ 或 $-CH(OH)-CH_2CH_2OH$;

(ii) R^{3a} 为 CH_3 , R^{3b} 为 $-OH$; 和

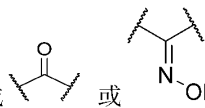


(iii) R^{3a} 和 R^{3b} 以及它们相连的碳原子共同形成

R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH;

R^{4b} 为 H、F、 NH_2 、OH 或 CF_3 ;

R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们连接的碳原子一起共同形成



R^5 为 H 或 R^{5c} ; R^{5c} 为 OH 或 F;

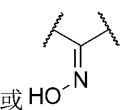
R^{6c} 为 H、F、 CH_3 或 CF_3 ;

R^{6d} 为 CN、 NH_2 、F、COOH、 C_{1-4} 烷氧基或 OH;

或者, R^{6c} 和 R^{6d} 以及它们连接的碳原子一起共同形成 ;

R^{7a} 为 H、F、 NH_2 、 CH_3 或 CF_3 ;

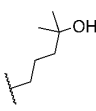
R^{7b} 为 F 或 OH;

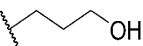
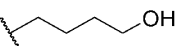
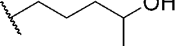
或者, R^{7a} 和 R^{7b} 以及它们连接的碳原子一起形成  或 ;

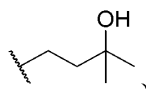
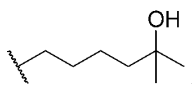
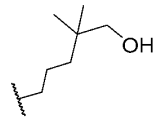
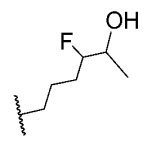
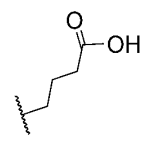
R^{8a} 为 H 或 F;

R^{14a} 为 H;

R^{19} 为 CH_2OH 、 CH_2CN 、 CH_2COOH 、 CH_2F 或 CHF_2 ;

R^{22} 为  或 R^{21} ;

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、

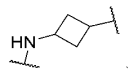
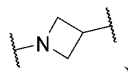
、、、、、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$;

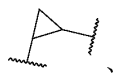
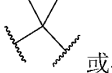
每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 $-X-$ 代替;

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 $-Y-$ 代替;

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-Y-$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基;

每个 Y 独立地为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、、、 $-CH=CH-$ 、、

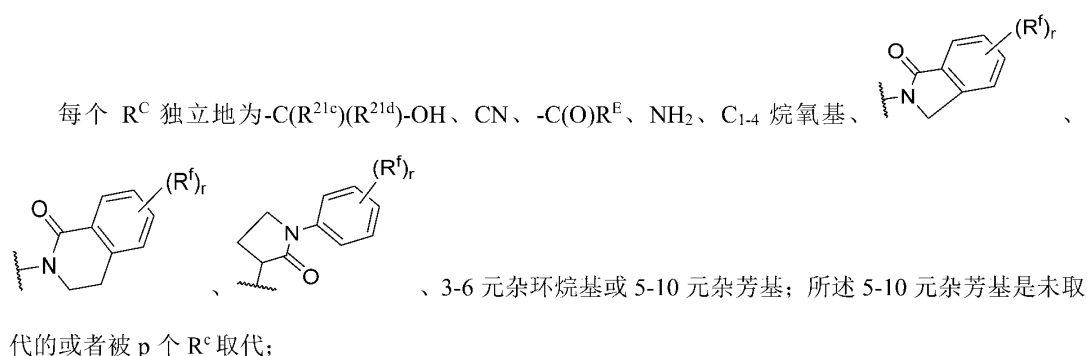
、 或 $-CHR^g-$;

R^g 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为 $-NR^{21a}R^{21b}$;

R^B 为 $-N(R^{21a})-C(O)R^{21b}$ 或 $-N(R^{21a})-S(O)_2R^{21b}$;

R^D 为 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 R^C 、 $-CH(CH_3)-OH$ 或 $-C(CH_3)_2-OH$;



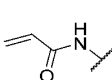
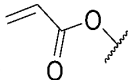
R^E 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

每个 R^{21a} 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代；

每个 R^{21b} 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代；

或者，在 $-NR^{21a}R^{21b}$ 中， R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基，其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代；

每个 m 、 p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5；

每个 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为 F 、 Cl 、 OH 、 $COOH$ 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 或 ；

R^{21c} 为 H 、 F 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{3-6} 环烷基；

R^{21d} 为 F 、 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21e}$ ，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

或者， R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

L^4 为 C_{1-4} 亚烷基；

R^{21e} 为 OH 、 CN 、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代；

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4；

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或氟代 C_{1-4} 烷氧基；

所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N 、 O 或 S ；

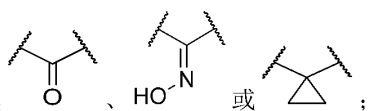
*标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合；当#标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；&标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；A 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；B 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

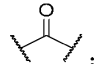
2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

(1) 式 XXI 所示化合物中， R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ； R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$ ；

R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH；

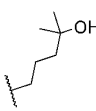
R^{4b} 为 H、F、OH、 CH_2OH 、CN、COOH、 CF_3 或环丙基；

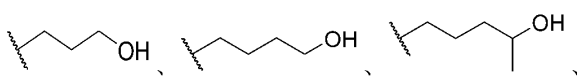
或者， R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成  ；

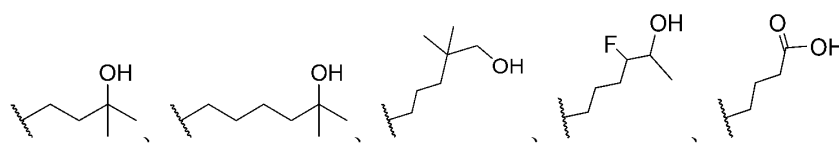
R^{7a} 为 H、F、 CH_3 或 CF_3 ； R^{7b} 为 F 或 OH；或者， R^{7a} 和 R^{7b} 以及它们连接的碳原子一起形成  ；

R^{8a} 为 H 或 F；

R^{14a} 为 H；

R^{22} 为  或 R^{21}

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、 、

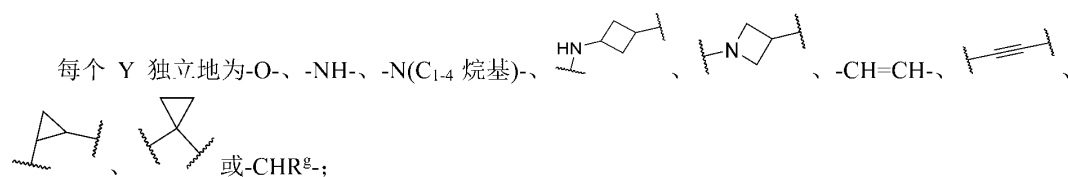
 、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$ ；

每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$ ，其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 X 代替；

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$ ，其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 Y 代替；

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}$ 或 Y；

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基；

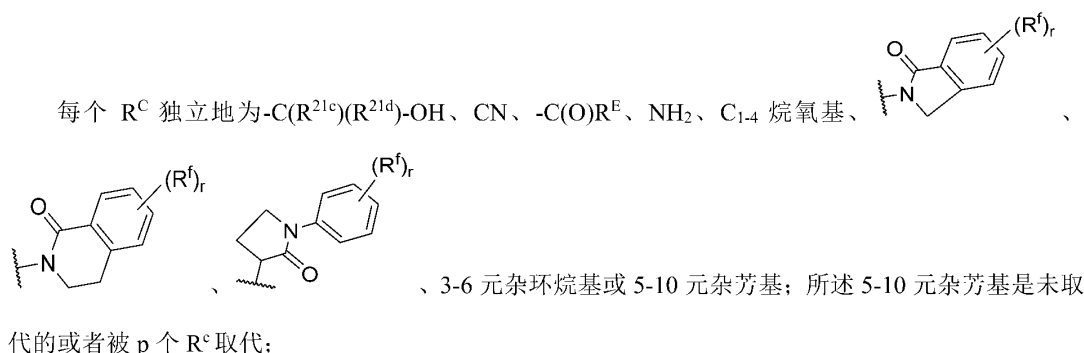


R^g 为 -C₁₋₄ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为 -NR^{21a}R^{21b};

R^B 为 -N(R^{21a})-C(O)R^{21b} 或 -N(R^{21a})-S(O)₂R^{21b};

R^D 为 -OH、-CH₂OH、R^C、-CH(CH₃)-OH 或 -C(CH₃)₂-OH;



R^E 为 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

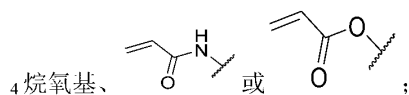
每个 R^{21a} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

每个 R^{21b} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代;

或者, 在 -NR^{21a}R^{21b} 中, R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基, 其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代;

每个 m、p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5;

每个 R^a、R^b 和 R^c 各自独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋



R^{21c} 为 H、F、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₃₋₆ 环烷基;

R^{21d} 为 F、C₂₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 -L⁴-R^{21e}, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

或者, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

L⁴ 为 C₁₋₄ 亚烷基;

R^{21e} 为 OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4;

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4;

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个, 每个杂原子独立地为 N、O 或 S;

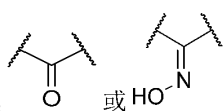
式 XXI 中, *标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合; #标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; A 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; B 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合;

(2) 式 XVI 所示化合物中, 其中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ;

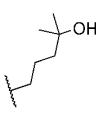
R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$;

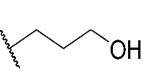
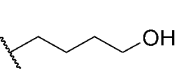
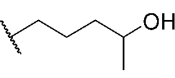
R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH;

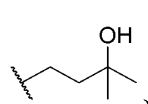
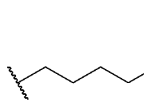
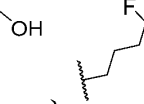
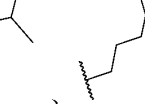
R^{4b} 为 H、F、OH 或 CF_3 ;

或者, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成  ;

R^5 为 H 或 R^{5c} ; R^{5c} 为 OH 或 F;

R^{22} 为  或 R^{21} ;

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、

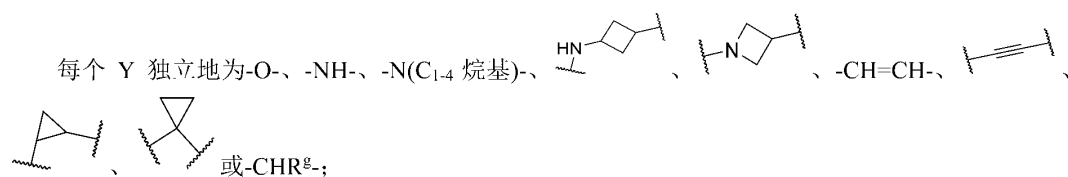
、、、、、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$;

每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 X 代替;

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 Y 代替;

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}$ 或 Y;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基;

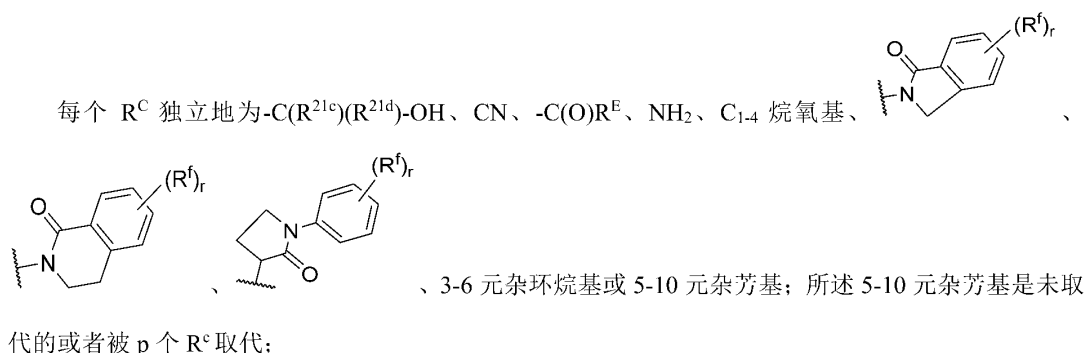


R^g 为 -C₁₋₄ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为 -NR^{21a}R^{21b};

R^B 为 -N(R^{21a})-C(O)R^{21b} 或 -N(R^{21a})-S(O)₂R^{21b};

R^D 为 -OH、-CH₂OH、R^C、-CH(CH₃)-OH 或 -C(CH₃)₂-OH;



R^E 为 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

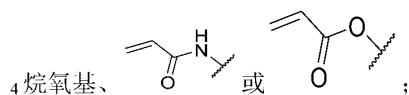
每个 R^{21a} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

每个 R^{21b} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代;

或者, 在 -NR^{21a}R^{21b} 中, R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基, 其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代;

每个 m、p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5;

每个 R^a、R^b 和 R^c 各自独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、



R^{21c} 为 H、F、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₃₋₆ 环烷基;

R^{21d} 为 F、C₂₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 -L⁴-R^{21e}, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

或者, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

L⁴ 为 C₁₋₄ 亚烷基;

R^{21e} 为 OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4;

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4;

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

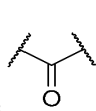
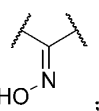
所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个, 每个杂原子独立地为 N、O 或 S;

式 XVI 中, * 标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合; 当 # 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; 当 & 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合;

(3) 式 XIX 所示化合物中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ; R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$;

R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH;

R^{4b} 为 H、F、OH 或 CF_3 ;

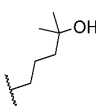
或者, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成  或  ;

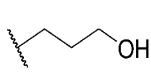
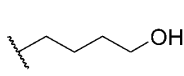
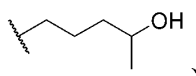
R^5 为 H 或 R^{5c} ; R^{5c} 为 OH 或 F;

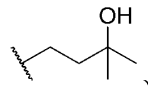
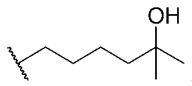
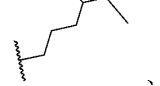
R^{6c} 为 H、F、 CH_3 或 CF_3 ;

R^{6d} 为 CN、F、COOH、 C_{1-4} 烷氧基 (例如甲氧基) 或 OH;

或者, R^{6c} 和 R^{6d} 以及它们连接的碳原子一起共同形成  ;

R^{22} 为  或 R^{21} ;

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、

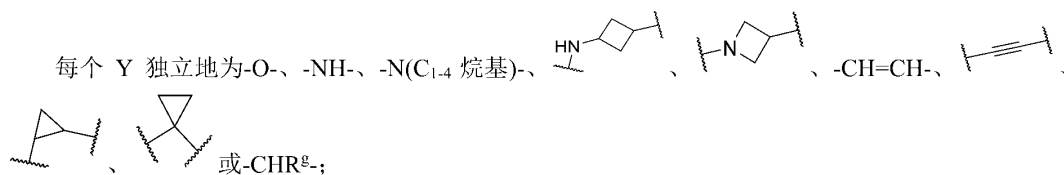
、、、、、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$;

每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 $-X-$ 代替;

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 $-Y-$ 代替;

每个 X 独立地为 $-\text{CHR}^{5a}-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 或 $-\text{Y}-$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基;

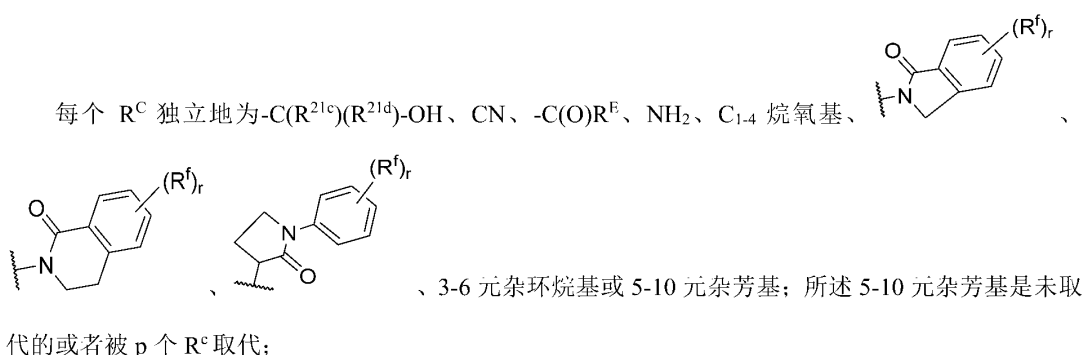


R^g 为 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- OH ;

每个 R^A 独立地为 $-\text{NR}^{21a}\text{R}^{21b}$;

R^B 为 $-\text{N}(\text{R}^{21a})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21b}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{21a})-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21b}$;

R^D 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 R^C 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$;



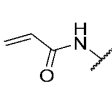
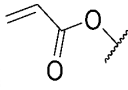
R^E 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

每个 R^{21a} 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

每个 R^{21b} 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代;

或者, 在 $-\text{NR}^{21a}\text{R}^{21b}$ 中, R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基, 其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代;

每个 m、p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5;

每个 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 或 ;

R^{21c} 为 H、F、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{3-6} 环烷基;

R^{21d} 为 F、 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-\text{L}^4-\text{R}^{21c}$, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

或者, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

L^4 为 C_{1-4} 亚烷基;

R^{21c} 为 OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4;

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4;

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个, 每个杂原子独立地为 N、O 或 S;

式 XIX 中, * 标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合; # 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; A 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; B 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合;

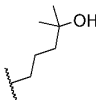
(4) 式 XXIII 所示化合物中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ; R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$;

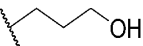
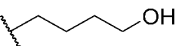
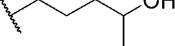
R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH;

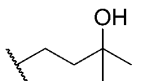
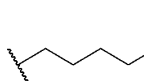
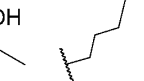
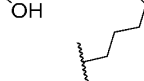
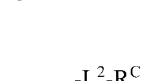
R^{4b} 为 H、F、OH 或 CF_3 ;

或者, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成  或  ;

R^{19} 为 CH_2OH 、 CH_2CN 、 CH_2COOH 、 CH_2F 或 CHF_2 ;

R^{22} 为  或 R^{21} ;

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、

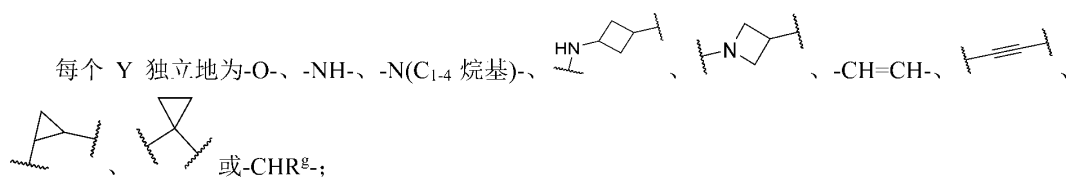
、、、、、、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$;

每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 $-X-$ 代替;

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 $-Y-$ 代替;

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-Y-$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基;

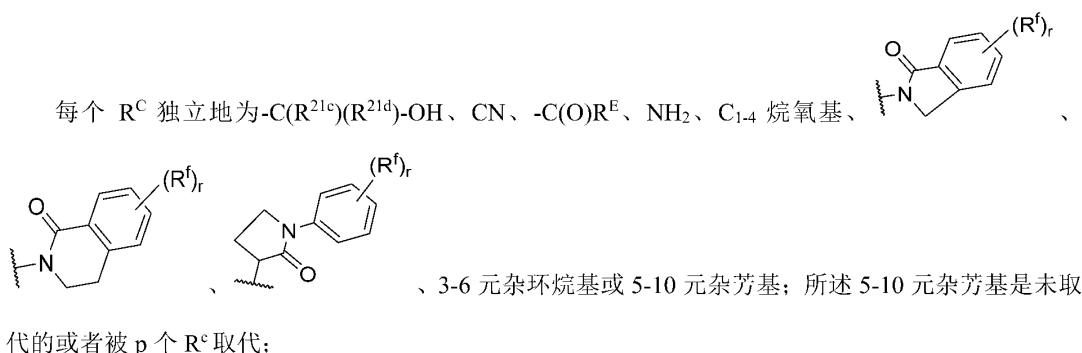


R^g 为 -C₁₋₄ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为 -NR^{21a}R^{21b};

R^B 为 -N(R^{21a})-C(O)R^{21b} 或 -N(R^{21a})-S(O)₂R^{21b};

R^D 为 -OH、-CH₂OH、R^C、-CH(CH₃)-OH 或 -C(CH₃)₂-OH;



R^E 为 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

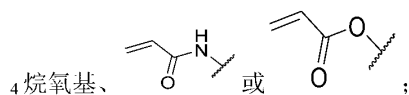
每个 R^{21a} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

每个 R^{21b} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代;

或者, 在 -NR^{21a}R^{21b} 中, R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基, 其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代;

每个 m、p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5;

每个 R^a、R^b 和 R^c 各自独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋



R^{21c} 为 H、F、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₃₋₆ 环烷基;

R^{21d} 为 F、C₂₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 -L⁴-R^{21e}, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

或者, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

L⁴ 为 C₁₋₄ 亚烷基;

R^{21e} 为 OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4;

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4;

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个, 每个杂原子独立地为 N、O 或 S;

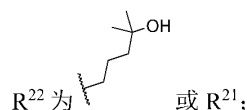
式 XXIII 中, * 标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合; # 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合;

(5) 式 XXIV 所示化合物中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ; R^{3c} 为 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2COOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-COOH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2COOH$;

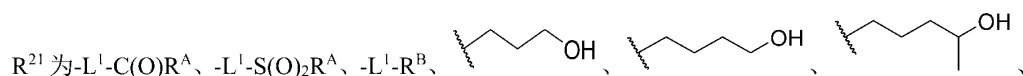
R^{7a} 为 H、F、 CH_3 或 CF_3 ; R^{7b} 为 F 或 OH; 或者, R^{7a} 和 R^{7b} 以及它们连接的碳原子一起形成



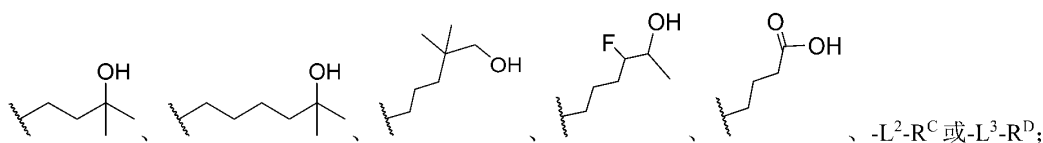
R^{8a} 为 H 或 F;



R^{22} 为 或 R^{21} ;



R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、



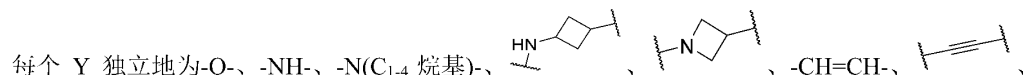
、 $-L^2-R^C$ 或 $-L^3-R^D$;

每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 X 代替;

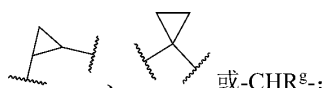
L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$, 其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 Y 代替;

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}$ 或 $-Y$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基;



每个 Y 独立地为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 、



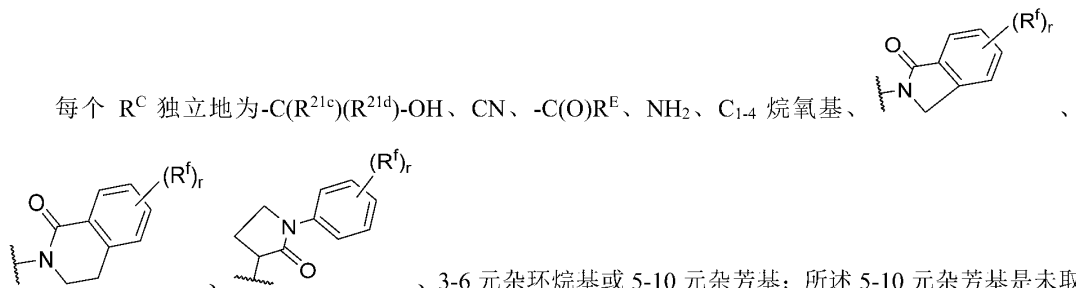
R^g 为 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为 $-NR^{21a}R^{21b}$;

R^B 为 $-N(R^{21a})-C(O)R^{21b}$ 或 $-N(R^{21a})-S(O)_2R^{21b}$;

R^D 为 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 R^C 、 $-CH(CH_3)-OH$ 或 $-C(CH_3)_2-OH$;

每个 R^C 独立地为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 、 CN 、 $-C(O)R^E$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基、



代的或者被 p 个 R^c 取代;

R^E 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

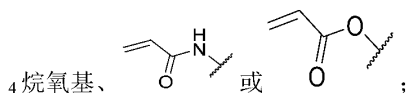
每个 R^{21a} 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

每个 R^{21b} 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代;

或者, 在 $-NR^{21a}R^{21b}$ 中, R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基, 其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代;

每个 m 、 p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5;

每个 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地为 F 、 Cl 、 OH 、 $COOH$ 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、



R^{21c} 为 H 、 F 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{3-6} 环烷基;

R^{21d} 为 F 、 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21e}$, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

或者, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

L^4 为 C_{1-4} 亚烷基;

R^{21e} 为 OH 、 CN 、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4;

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4;

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个，每个杂原子独立地为 N、O 或 S；

式 XXIV 中，*标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合；#标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；A 标记的碳原子为手性碳原子时，其为 R 构型、S 构型或者两者的混合；和

(6) 式 XXVI 所示化合物中， R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如下任一组中所述：

(i) R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 $-NH_2$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CF_3$ 、 $-NH-C(O)-CH_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-C(O)-CH_2OH$ 或 $-CH(OH)-CH_2CH_2OH$ ；

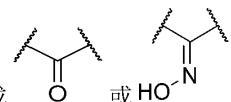
(ii) R^{3a} 为 CH_3 , R^{3b} 为 $-OH$ ；和



(iii) R^{3a} 和 R^{3b} 以及它们相连的碳原子共同形成

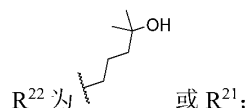
R^{4a} 为 H、F、 CH_3 、 CF_3 或 OH；

R^{4b} 为 H、F、OH 或 CF_3 ；

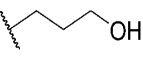
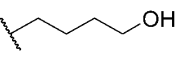
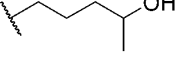


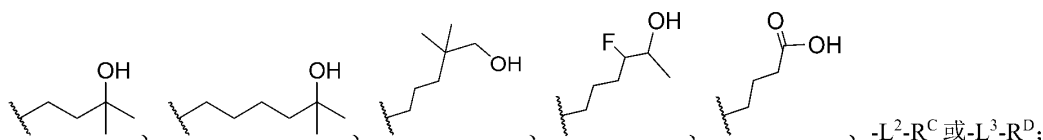
或者， R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子共同形成

R^5 为 H 或 R^{5c} ； R^{5c} 为 OH 或 F；



或 R^{21} ；

R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^1-S(O)_2R^A$ 、 $-L^1-R^B$ 、、、、

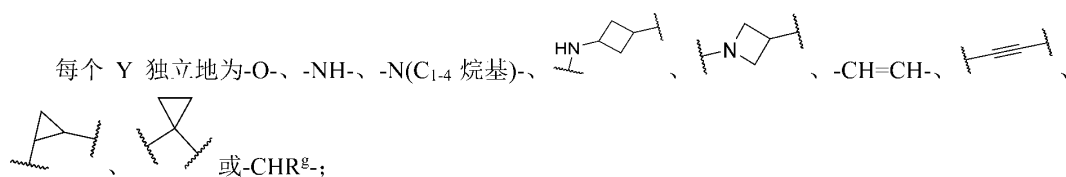


每个 L^1 和 L^2 独立地为单键、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$ ，其中所述 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分任选被 $-X-$ 代替；

L^3 为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$ ，其中所述 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 中的一个 $-CH_2-$ 部分被 $-Y-$ 代替；

每个 X 独立地为 $-CHR^{5a}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-Y-$ ；

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为 F、 C_{1-4} 烷基或氟代 C_{1-4} 烷基；

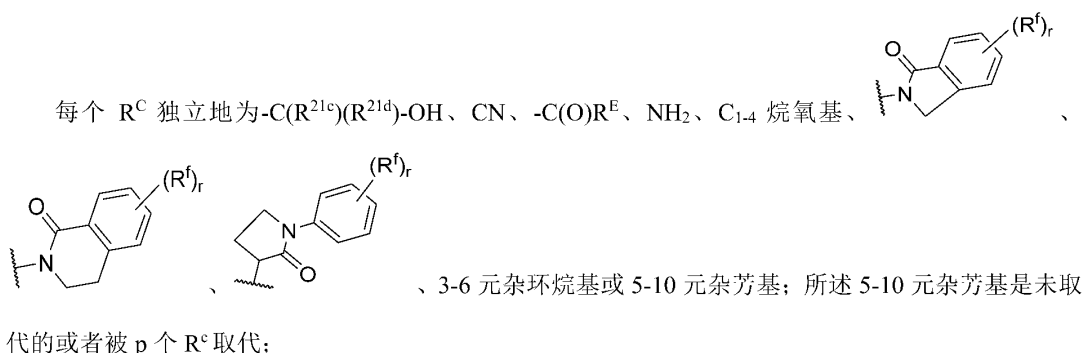


R^g 为 -C₁₋₄ 亚烷基-OH;

每个 R^A 独立地为 -NR^{21a}R^{21b};

R^B 为 -N(R^{21a})-C(O)R^{21b} 或 -N(R^{21a})-S(O)₂R^{21b};

R^D 为 -OH、-CH₂OH、R^C、-CH(CH₃)-OH 或 -C(CH₃)₂-OH;



R^E 为 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基; 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

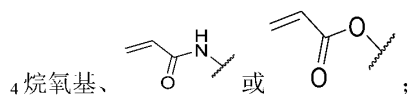
每个 R^{21a} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基独立地是未取代的或者被 m 个 R^a 取代;

每个 R^{21b} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代;

或者, 在 -NR^{21a}R^{21b} 中, R^{21a} 和 R^{21b} 以及连接它们的氮原子一起形成 3-10 元杂环烷基, 其中所述 3-10 元杂环烷基是未取代的或者被 p 个 R^c 取代;

每个 m、p 和 q 各自独立地为 1、2、3、4 或 5;

每个 R^a、R^b 和 R^c 各自独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋



R^{21c} 为 H、F、C₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₃₋₆ 环烷基;

R^{21d} 为 F、C₂₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 -L⁴-R^{21e}, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

或者, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

L⁴ 为 C₁₋₄ 亚烷基;

R^{21e} 为 OH、CN、 C_{1-4} 烷氧基、苯基或 5-6 元杂芳基, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基独立地是未取代的或者被 j 个 R^d 取代;

每个 j 独立地为 1、2、3 或 4;

每个 r 独立地为 0、1、2、3 或 4;

每个 R^d 和 R^f 独立地为 F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

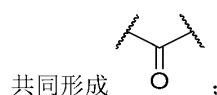
所述杂环烷基和杂芳基中的杂原子个数独立地为 1、2、3 或 4 个, 每个杂原子独立地为 N、O 或 S;

式 XXVI 中, * 标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合; 当 # 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合; 当 & 标记的碳原子为手性碳原子时, 其为 R 构型、S 构型或者两者的混合。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

(1) 式 XXI 所示化合物中, R^{3d} 为 H;

(2) 式 XXI 所示化合物中, R^{4a} 为 H; R^{4b} 为 H 或 OH; 或者, R^{4a} 和 R^{4b} 以及它们相连的碳原子



较佳的, R^{4a} 和 R^{4b} 的定义如下任一组中所述:

a) R^{4a} 为 H; R^{4b} 为 H;

b) R^{4a} 为 H; R^{4b} 为 OH; 和



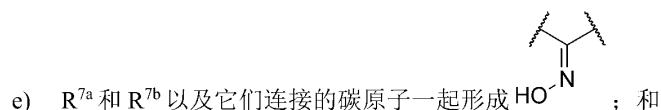
(3) 式 XXI 所示化合物中, R^{8a} 为 H;

(4) 式 XXI 所示化合物中, R^{7a} 和 R^{7b} 的定义如下任一组中所述:

a) R^{7a} 为 H; R^{7b} 为 F;

b) R^{7a} 为 F; R^{7b} 为 F;

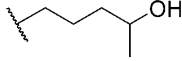
c) R^{7a} 为 H; R^{7b} 为 OH;



f) R^{7a} 为 H; R^{7b} 为 NH_2 ;

k) R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 H; 和

l) R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 NH_2 ;

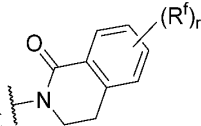
(11) 式 XVI 所示化合物中, R^{21} 为 $-L^1-C(O)R^A$ 、 $-L^2-R^C$ 或  ;

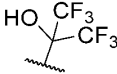
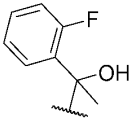
(12) 式 XVI 所示化合物中, L^1 为 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH_2-CHR^{5a}-$; 较佳的, L^1 为 $-(CH_2)_2-$;

(13) 式 XVI 所示化合物中, 每个 R^{21a} 独立地为甲基

(14) 式 XVI 所示化合物中, 每个 R^{21b} 独立地为  ;

(15) 式 XVI 所示化合物中, L^2 为 $-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_3$;

(16) 式 XVI 所示化合物中, 每个 R^C 独立地为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 或  ;

(17) 式 XVI 所示化合物中, R^C 中的 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 为  或  ;

(18) 式 XVI 所示化合物中, r 为 0;

(19) 式 XIX 所示化合物中, R^{3d} 为 H;

(20) 式 XIX 所示化合物中, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 OH; 或者, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 H;

(21) 式 XIX 所示化合物中, R^5 为 OH; 或者 R^5 为 H;

(22) 式 XIX 所示化合物中, R^{6c} 和 R^{6d} 的定义如下任一组中所述:

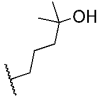
a) R^{6c} 为 H, R^{6d} 为 CN;

b) R^{6c} 为 H, R^{6d} 为 COOH;

c) R^{6c} 为 H, R^{6d} 为 OH;

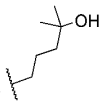
d) R^{6c} 为 H, R^{6d} 为 OCH_3 ; 和

e) R^{6c} 和 R^{6d} 以及它们连接的碳原子一起共同形成  ;

(23) 式 XIX 所示化合物中, R^{22} 为  ;

(24) 式 XXIII 所示化合物中, R^{3d} 为 H;

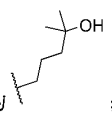
(25) 式 XXIII 所示化合物中, R^{4a} 为 H; R^{4b} 为 H;

(26) 式 XXIII 所示化合物中, R^{22} 为  ;

(27) 式 XXIV 所示化合物中, R^{3d} 为 H;

(28) 式 XXIV 所示化合物中, R^{7a} 为 H; R^{7b} 为 OH; 或者, R^{7a} 和 R^{7b} 以及它们连接的碳原子一起形成  ;

(29) 式 XXIV 所示化合物中, R^{8a} 为 H;

(30) 式 XXIV 所示化合物中, R^{22} 为  ;

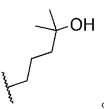
(31) 式 XXVI 所示化合物中, R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如下任一组中所述:

a) R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 -NHS(O)₂CH₃、-CH₂OH、-COOH、-C(O)-OCH₃ 或 -CH(CH₃)OH; 和

b) R^{3a} 为 CH₃, R^{3b} 为 -OH;

(32) 式 XIX 所示化合物中, R^{4a} 为 H, R^{4b} 为 H;

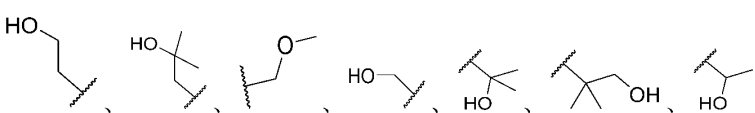
(33) 式 XXVI 所示化合物中, R^5 为 H; 和

(34) 式 XXVI 所示化合物中, R^{22} 为  。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

(1) 式 XXI 所示化合物中, 当 R^C 为 -C(R^{21c})(R^{21d})-OH 时, R^{21c} 为 H, R^{21d} 为 C₂₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 -L⁴- R^{21e} , 其中, 苯基任选被 1 个或 2 个 R^d 取代, 每个 R^d 独立地为 F、OH、CN 或 C₁₋₄ 烷氧基;

(2) 每个 R^{21a} 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基或环丙基; 例如, 每个 R^{21a} 独立地为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、

、环丙基或三氟甲基;

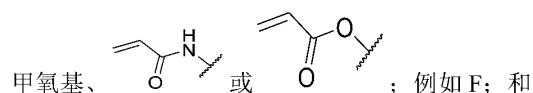
最佳的, 每个 R^{21a} 独立地为 C₁₋₄ 烷基;

(3) 如前任一方案所述的式 XVI 所示化合物中, 每个 R^{21b} 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代; 例如, 每个 R^{21b} 独立地为 H、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基、氟代 C₁₋₄ 烷基、四氢吗啉基、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基或苯并吡唑基, 其中所述苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基和苯并吡唑基独立地是未取代的或者被 q 个 R^b 取代; 最佳的, 每个 R^{21b} 独立地为苯基, 其中所述苯基是未取代的或者被 q 个 R^b 取代;

较佳的, 每个 R^{21b} 独立地为 C_{6-10} 芳基, 其中所述 C_{6-10} 芳基是未取代的或者被 q 个 R^b 取代;

(4) 式 XVI 所示化合物中, q 为 1、2 或 3; 例如 1;

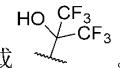
(5) 式 XVI 所示化合物中, 每个 R^b 独立地为 F、Cl、OH、COOH、CN、NO₂、甲基、三氟甲基、



(6) 式 XVI 所示化合物中, 当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 和 R^{21d} 的定义如下任一组中所述:

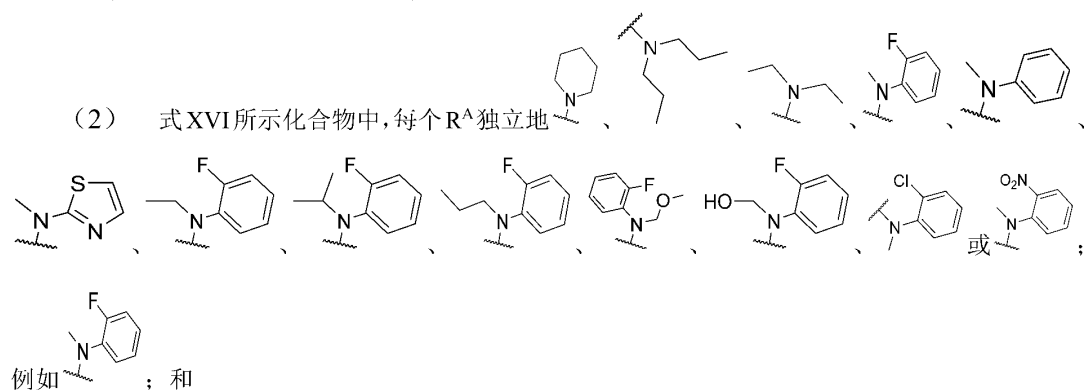
a) R^{21c} 为 H, R^{21d} 为 C_{2-4} 烷基、氟代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 $-L^4-R^{21c}$, 其中, 苯基任选被 1 个或 2 个 R^d 取代, 每个 R^d 独立地为 F、OH、CN 或 C_{1-4} 烷氧基;

b) R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基 (例如 ); 较佳的, R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成环丙基、环丁基或 ; 和

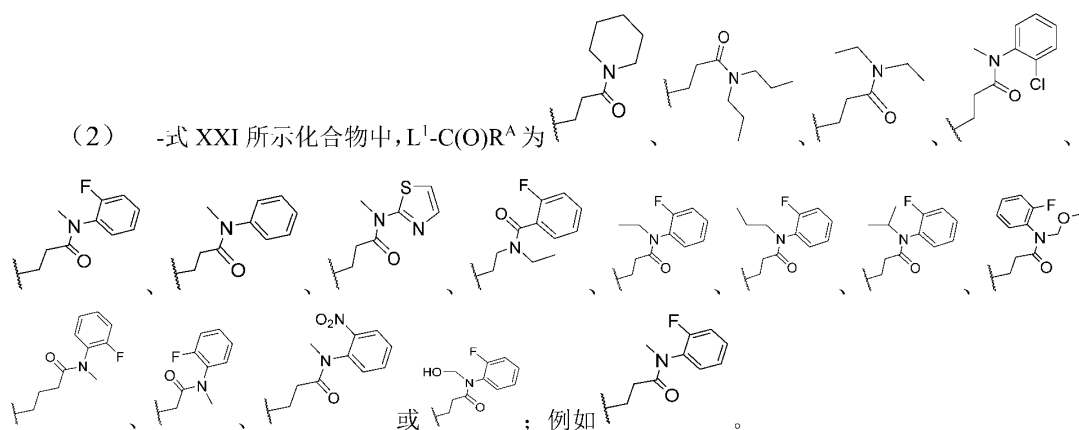
c) R^{21c} 为 CH_3 或三氟甲基, R^{21d} 为 C_{2-4} 烷基 (例如乙基) 或三氟甲基; 例如, $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 为 、 或 。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

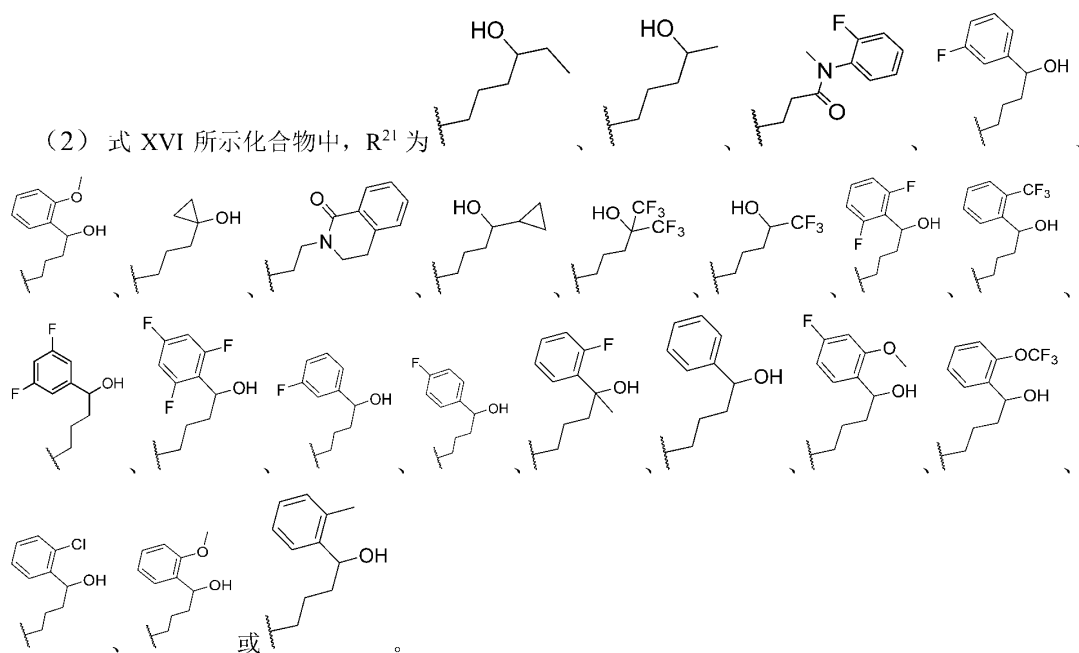
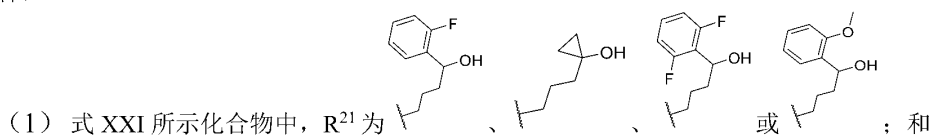
(1) 式 XXI 所示化合物中, 当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 为 H, R^{21d} 为苯基, 其中, 苯基任选被 1 个或 2 个 R^d 取代, 或者 R^{21c} 和 R^{21d} 以及连接它们的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基 (例如环丙基); 每个 R^d 独立地为 F 或 C_{1-4} 烷氧基;



(3) 式 XVI 所示化合物中, 当 R^C 为 $-C(R^{21c})(R^{21d})-OH$ 时, R^{21c} 和 R^{21d} 的定义如下任一组中所述:

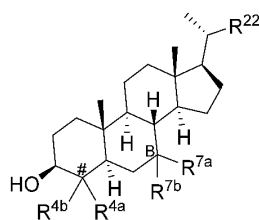


7. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:



8. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

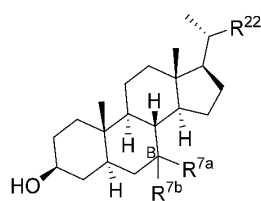
(1) 式 XXI 所示化合物为式 XXI-1 所示化合物:



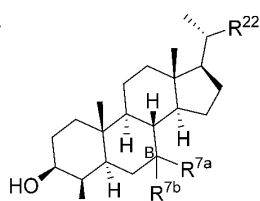
XXI-1

式 XXI-1 中, #、B、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b} 和 R²² 的定义如权利要求 1-6 任一项中所述;

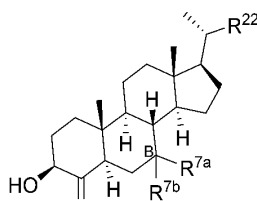
较佳的, 式 XXI 所示化合物为式 XXI-2、XXI-3 或 XXI-4 所示化合物:



XXI-2



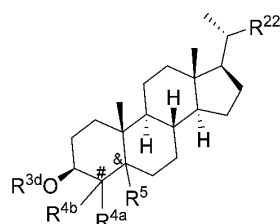
XXI-3



XXI-4

式 XXI-2、XXI-3 或 XXI-4 中, B、R^{7a}、R^{7b} 和 R²² 的定义如权利要求 1-7 任一项中所述;

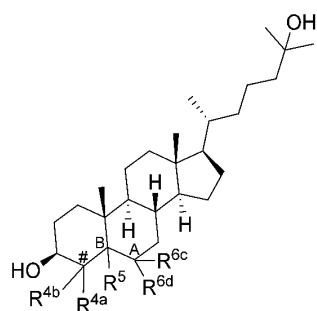
(2) 式 XVI 所示化合物为式 XVI-1 所示化合物:



XVI-1

式 XVI 中, #、&、R^{3d}、R^{4a}、R^{4b}、R⁵ 和 R²² 的定义如权利要求 1-7 任一项中所述;

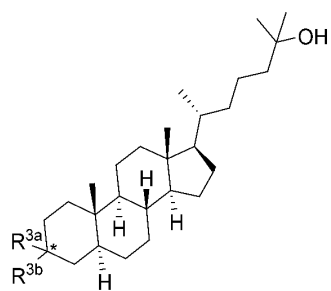
(3) 式 XIX 所示化合物为式 XIX-1 所示化合物:



XIX-1

式 XIX 中, #、A、B、R^{4a}、R^{4b}、R⁵、R^{6c} 和 R^{6d} 的定义如权利要求 1-7 任一项中所述; 和

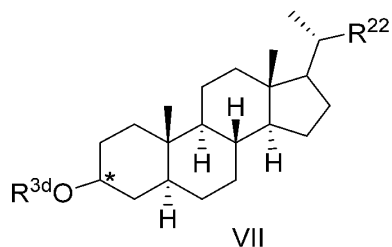
(4) 式 XXVI 所示化合物为式 XXVI-1 所示化合物:



XXVI-1

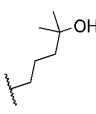
式 XXVI 中, *, R^{3a} 和 R^{3b} 的定义如权利要求 1-7 任一项中所述。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 式 XVI 所示化合物为如式 VII 所示化合物:



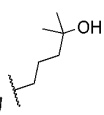
VII

其中, R^{3d} 为 H 或 R^{3c} ; R^{3c} 的定义如权利要求 1-7 中所述;

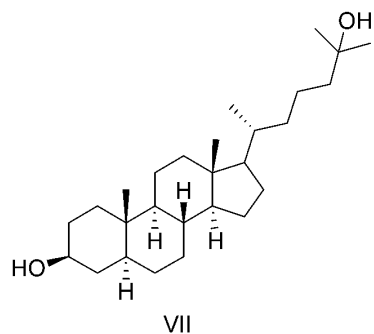
R^{22} 为  或 R^{21} ; R^{21} 的定义如权利要求 1-7 中所述;

式 VII 中, *标记的碳原子为 R 构型、S 构型或者两者的混合;

较佳的, R^{3d} 为 H;

较佳的, R^{22} 为  ;

更佳的, 式 VII 所示化合物为如下化合物:

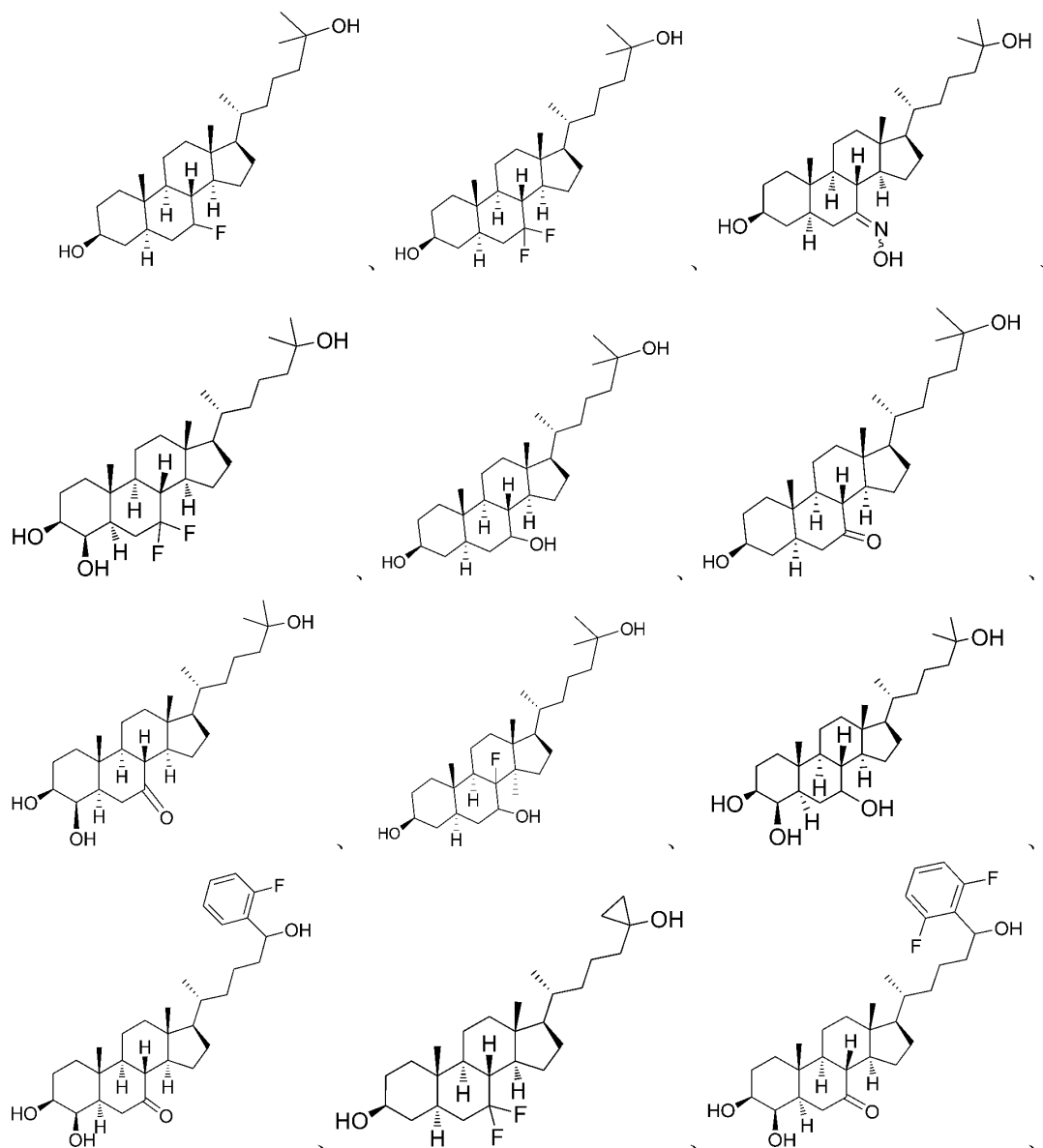


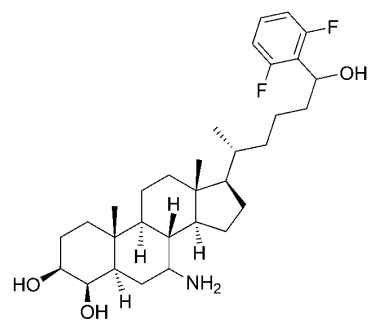
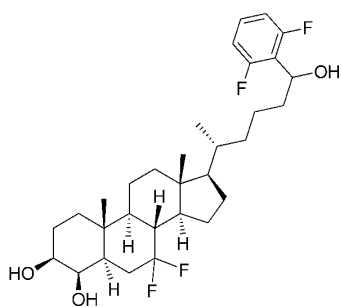
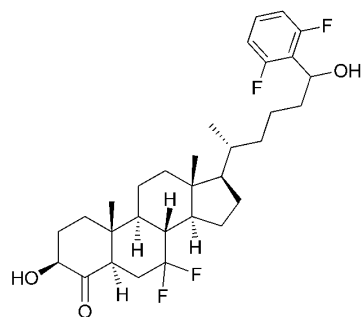
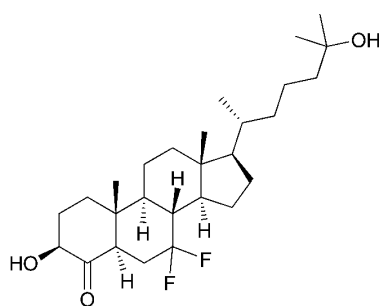
VII

。

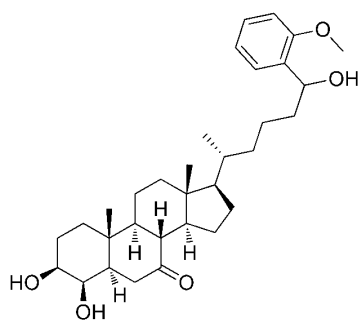
10. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

(1) 式 XXI 所示化合物为如下任一化合物：



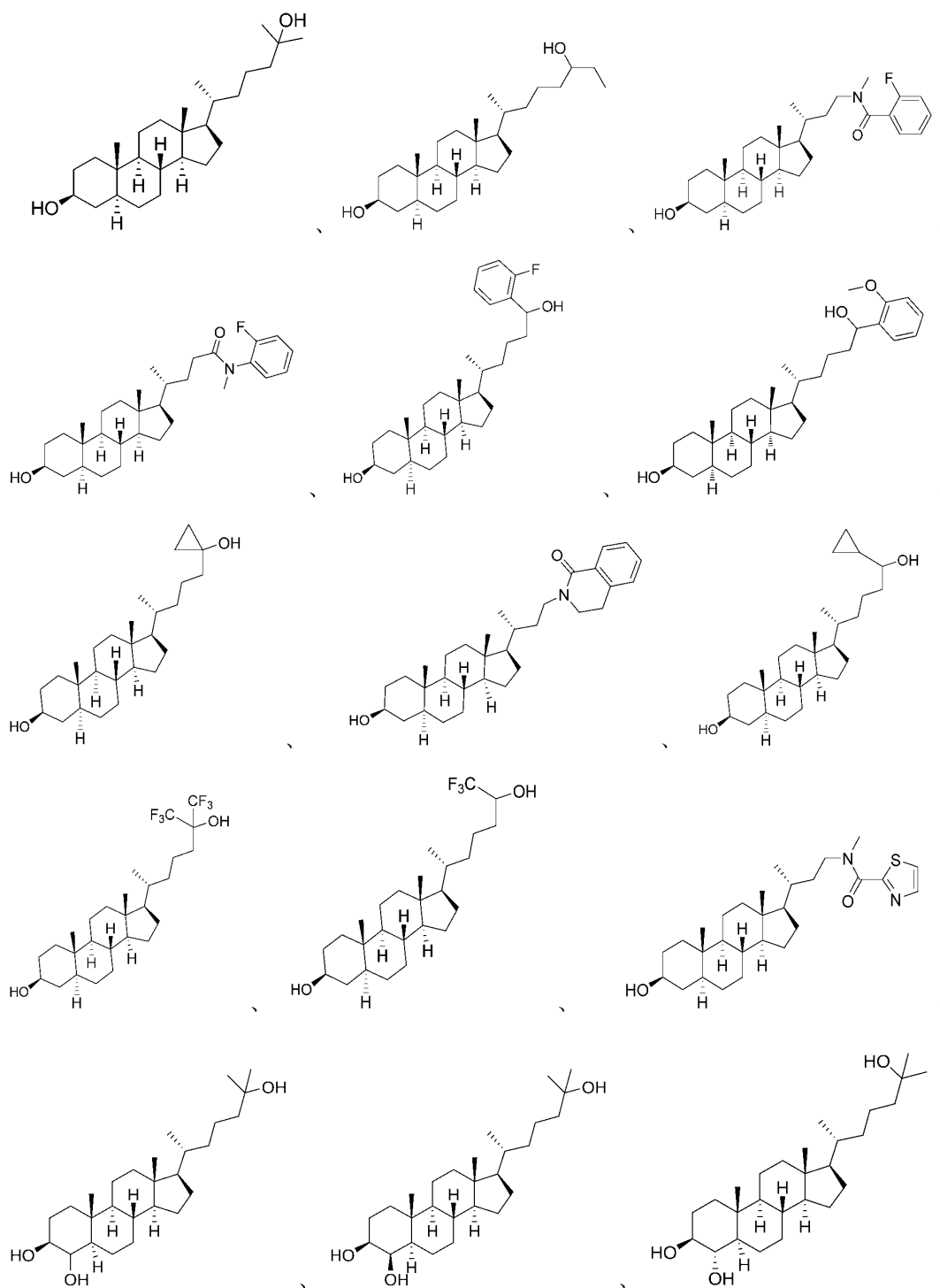


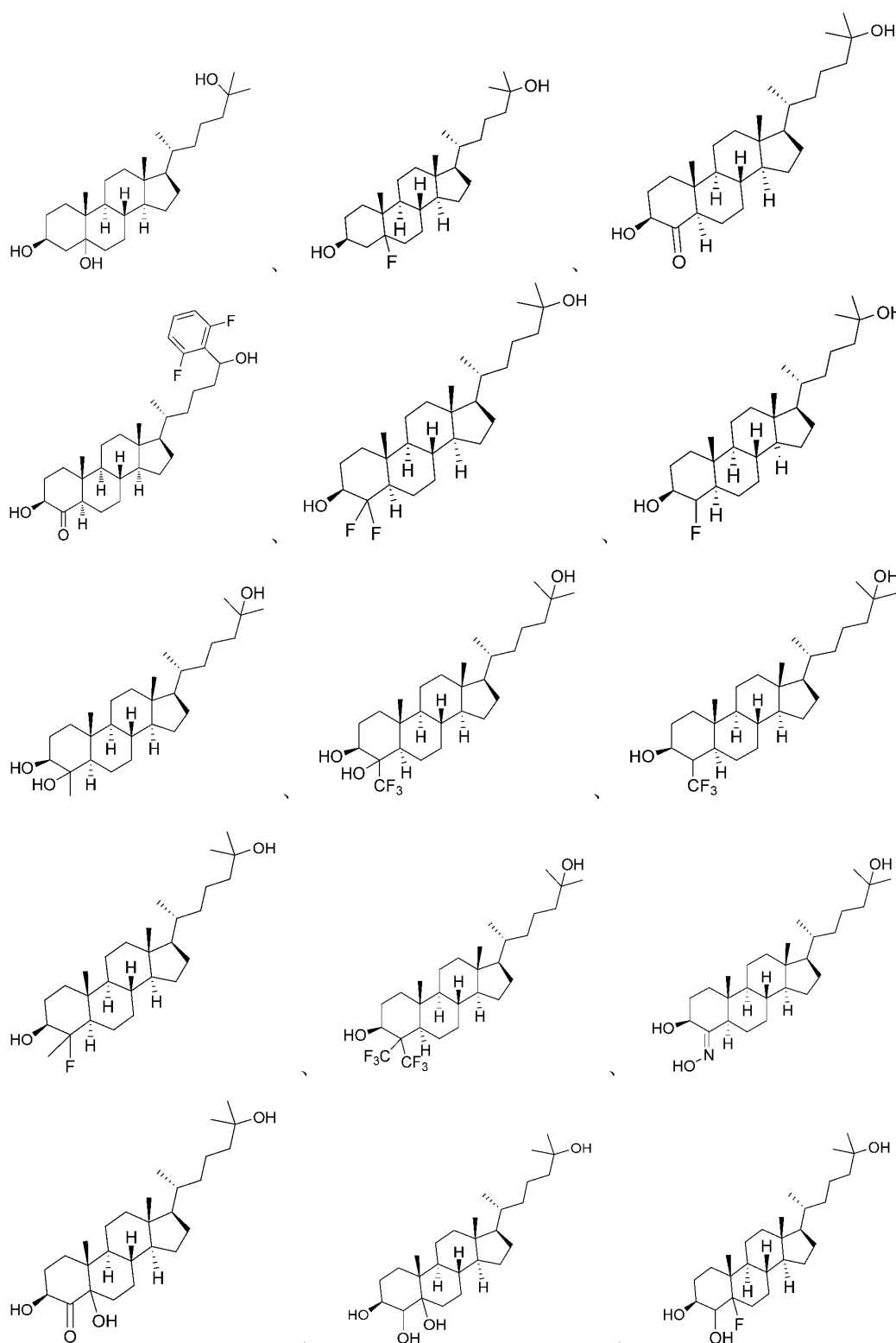
或

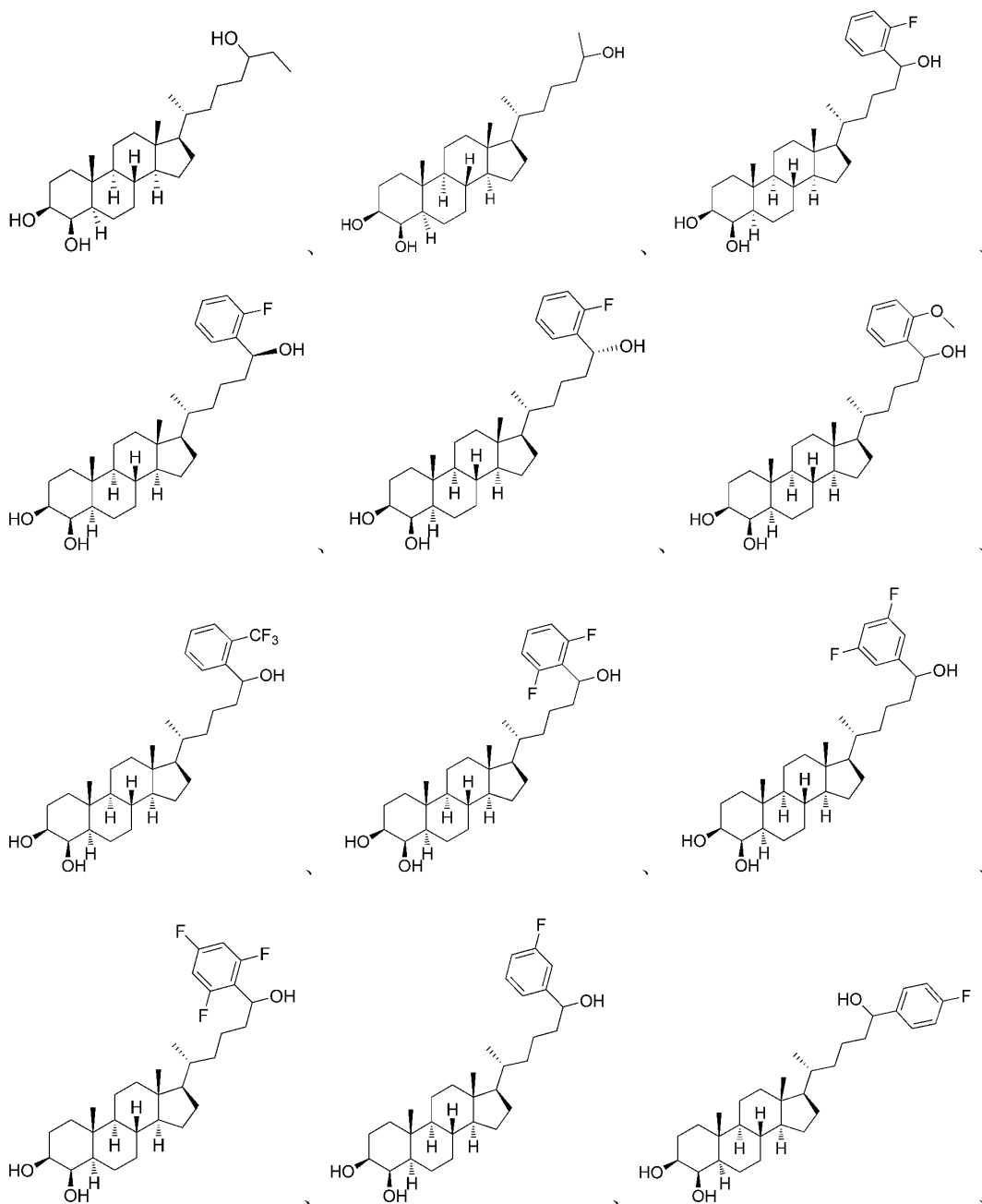


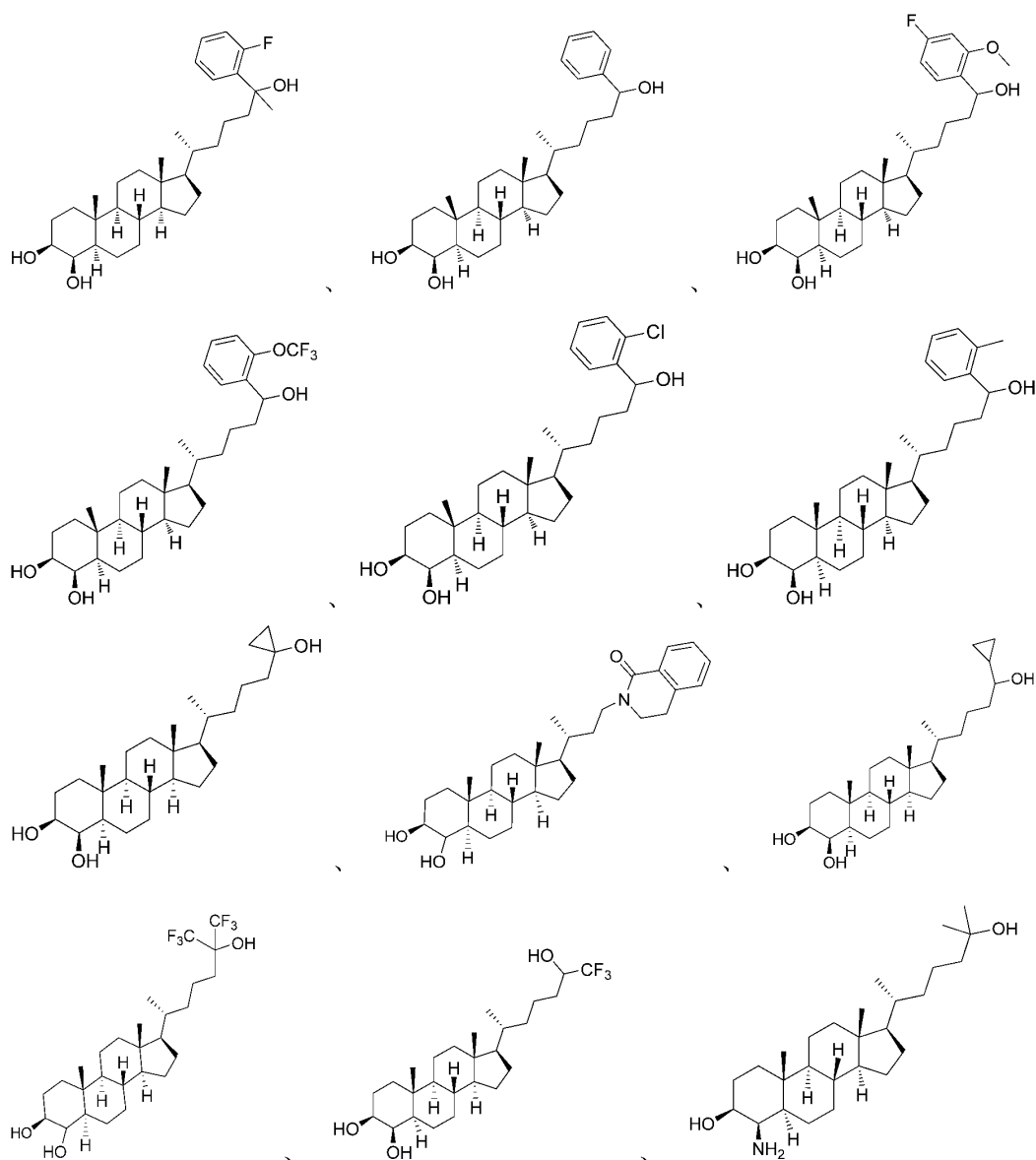
;

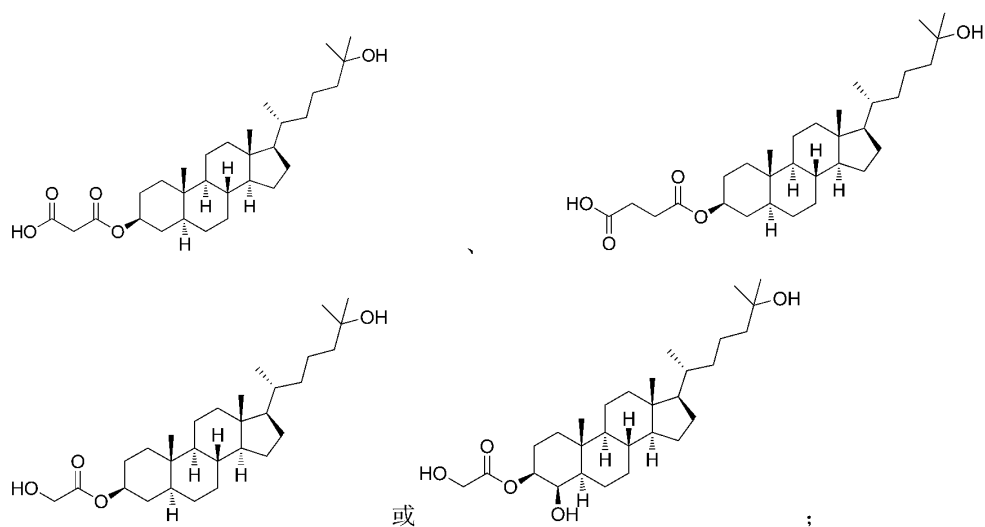
(2) 式 XVI 所示化合物为如下任一化合物:



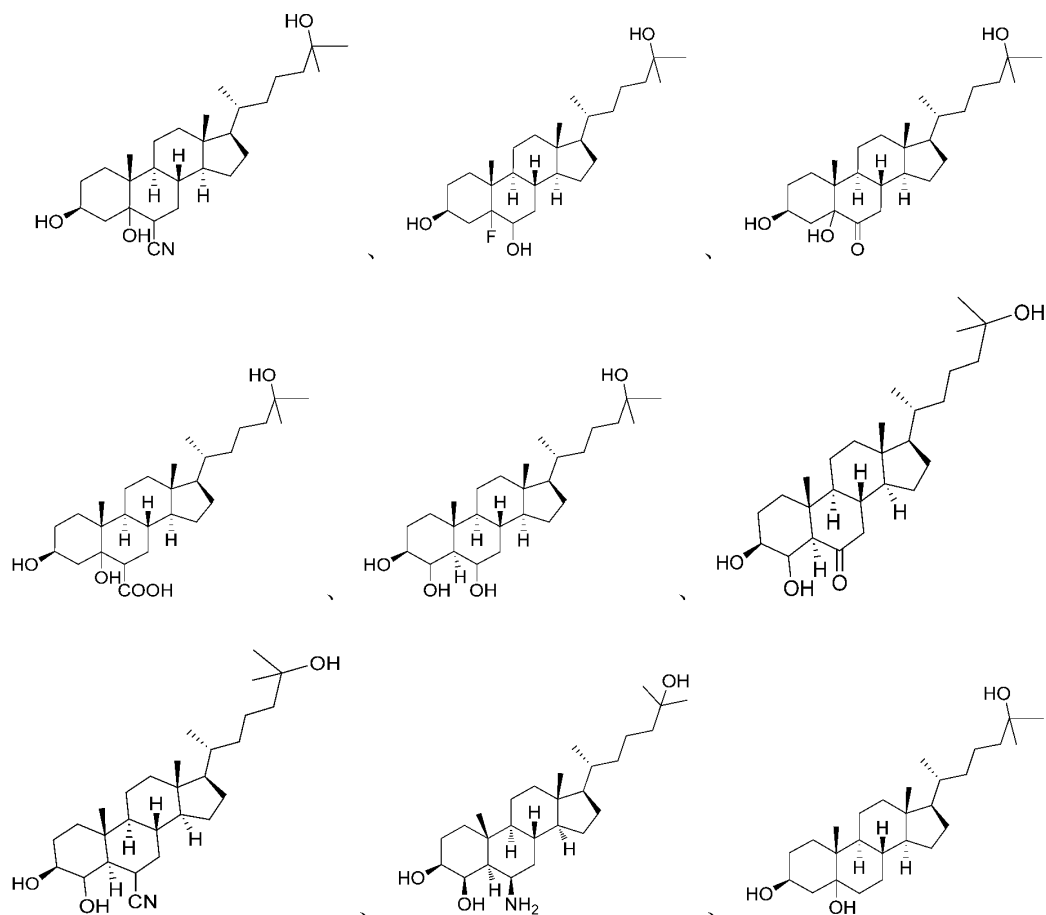


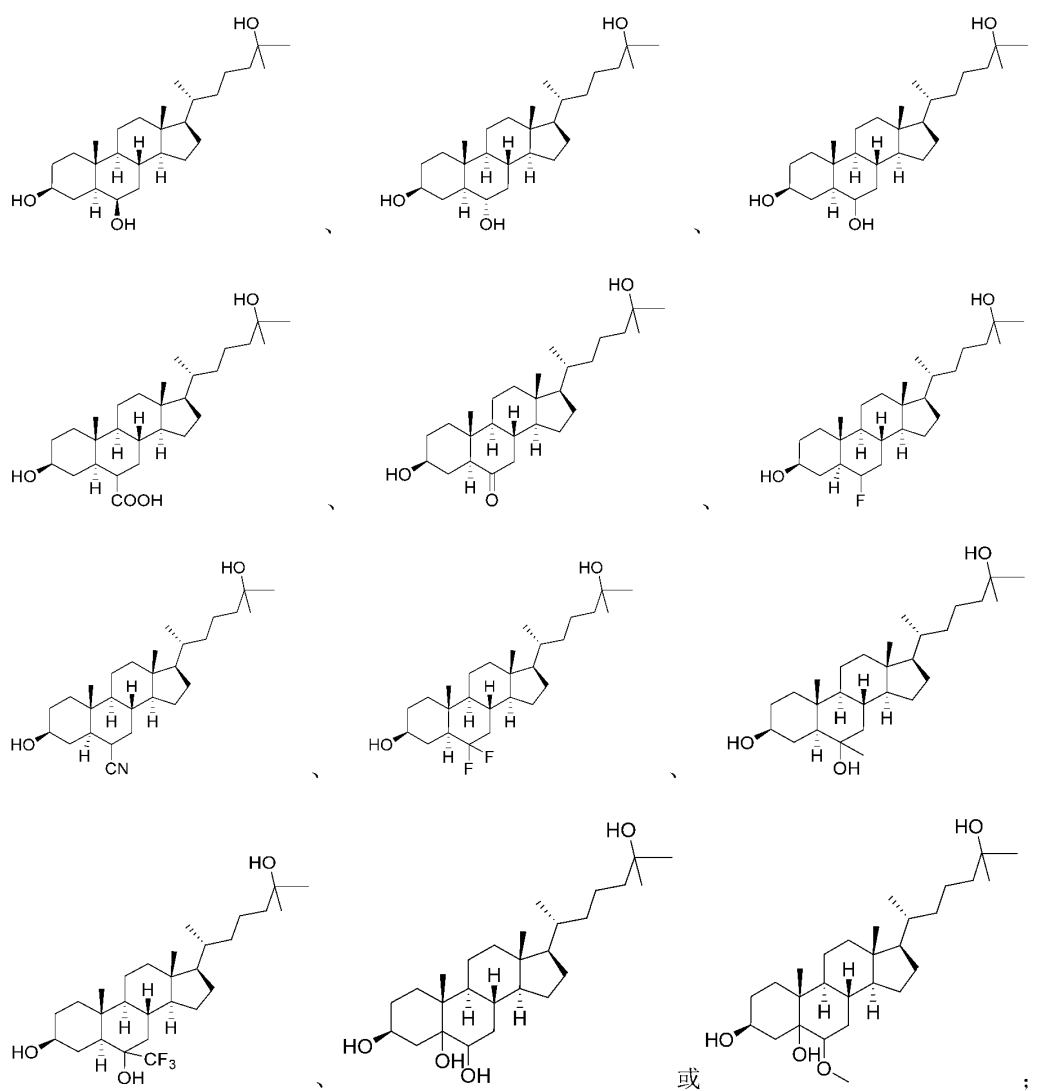




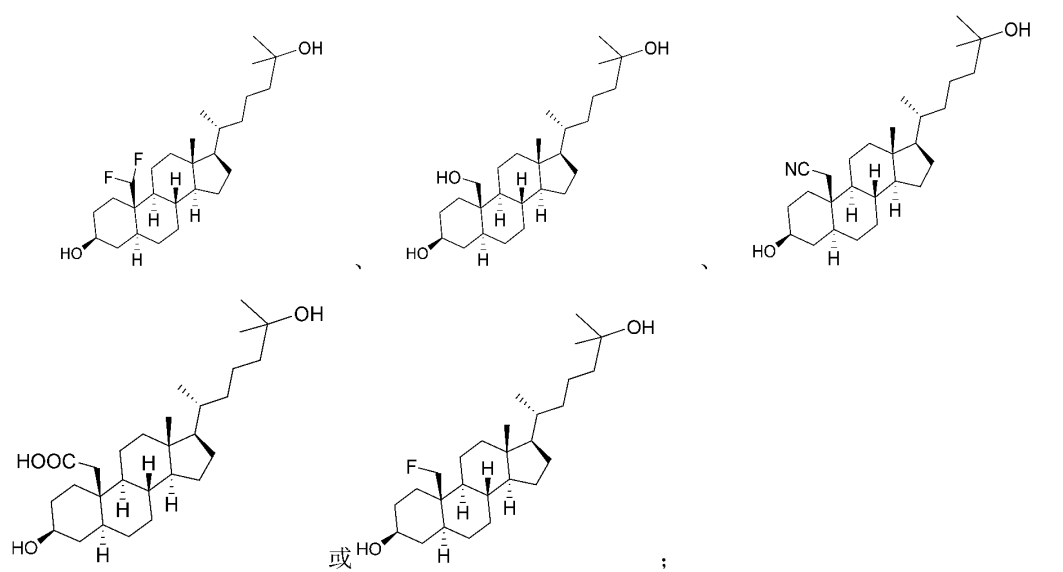


(3) 式 XIX 所示化合物为如下任一化合物:

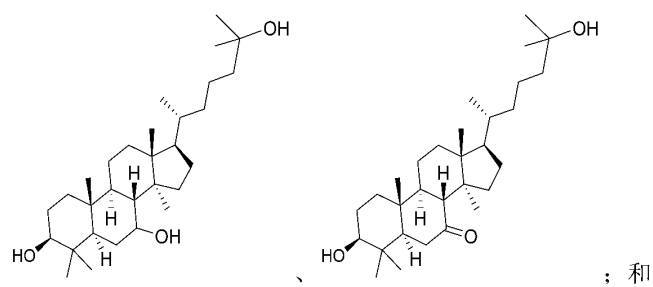




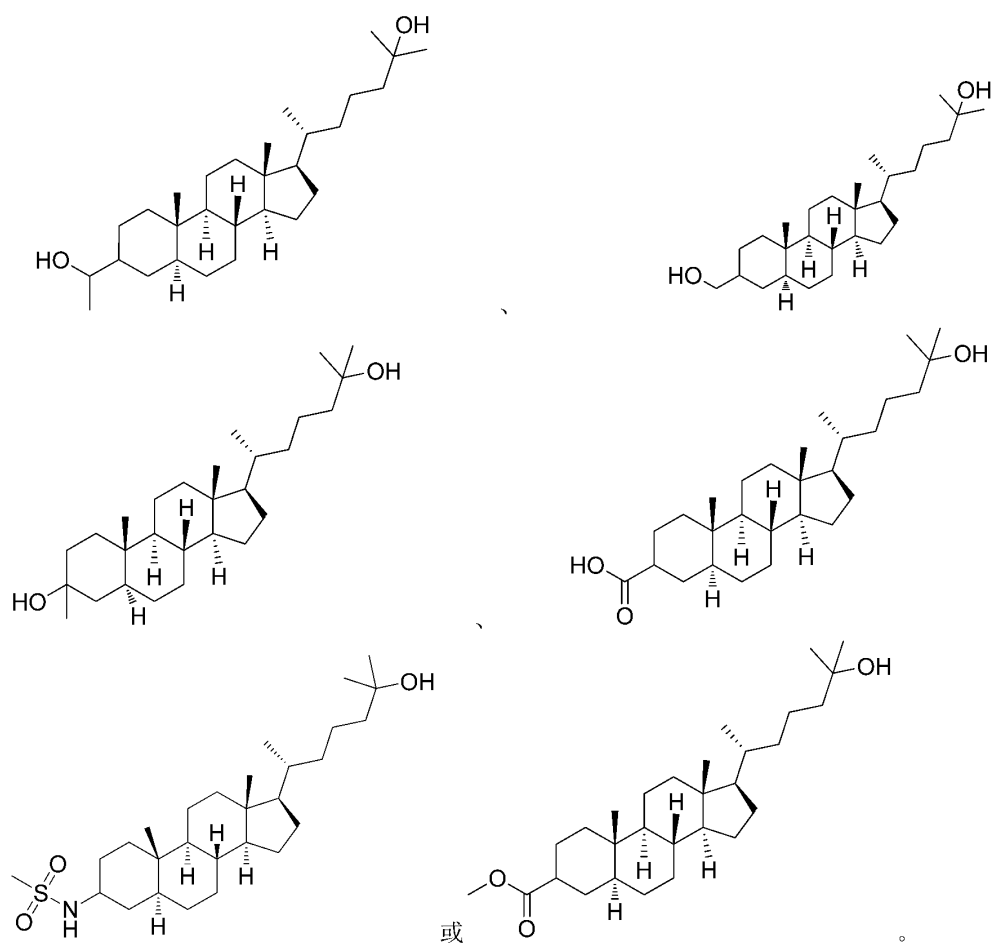
(4) 式 XXIII 所示化合物为如下任一化合物:



(5) 式 XXIV 所示化合物为如下任一化合物:



(6) 式 XXVI 所示化合物为如下任一化合物:



11. 一种药物组合物，其包含如权利要求 1-10 中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。

12. 一种如权利要求 1-10 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求 11 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。

13. 一种如权利要求 1-10 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求 11 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。