



HU000231184B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **231 184**(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

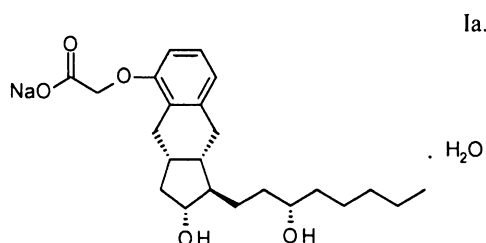
- (21) A bejelentés ügyszáma: **P 19 00346** (51) Int. Cl.: **C07C 59/72** (2006.01)  
(22) A bejelentés napja: **2014. 10. 08.** **C07C 43/243** (2006.01)  
**C07C 51/41** (2006.01)  
(40) A közzététel napja: **2016. 04. 28.** **C07C 41/08** (2006.01)  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi **C07C 47/575** (2006.01)  
Közlöny és Védjegyterjesztőben: **2021. 07. 28.**

(62) Megosztás esetén a korábbi bejelentés ügyszáma: <b>P1400475</b> <b>2014. 10. 08.</b> <b>HU</b>	(73) Jogosult(ak): <b>CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Zrt., Budapest (HU)</b>
(72) Feltaláló(k): <b>Juhász Imre 31%, Budapest (HU)</b> <b>Hortobágyi Irén 18%, Budapest (HU)</b> <b>Altsach Tamás 15%, Szentendre (HU)</b> <b>Lászlófi István 11%, Nagykálló (HU)</b> <b>Nagyné Borkó Ágnes 8%, Budapest (HU)</b> <b>Rozsumberszki Imre 8%, Budapest (HU)</b> <b>Havasi Gábor 5%, Budapest (HU)</b> <b>Kardos Zsuzsanna 2%, Budapest (HU)</b> <b>Buzder-Lantos Péter 2%, Budapest (HU)</b>	(74) Képviseelő: <b>Danubia Szabadalmi és Jogi Iroda Kft., Budapest</b>

(54) **Treprostinil-nátrium-monohidrát és eljárás ennek előállítására**

(57) Kivonat

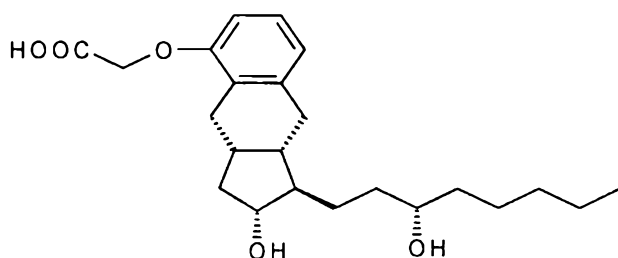
A találmány tárgya Ia. képletű treprostinil-nátrium-monohidrát



A találmány tárgya továbbá eljárás az Ia. képletű treprostinil-nátrium-monohidrát előállítására, amely szerint treprostinilt oldanak 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoholban, hozzáadnak egy nátrium kationt tartalmazó szervetlen vagy szerves bázist, a reakcióelegyet keverik, sóképződés után az oldatot leszűrik és koncentrálnak, majd vízzel telített metil-tercier-butil-étert adnak hozzá és a treprostinil-nátriumsót kikristályosítják, leszűrik és megszárazítják.

## Treprostinil-nátrium-monohidrát és eljárás ennek előállítására

A találmány I. képletű treprostinil nátriummal képzett monohidrát sójára és ennek előállítására vonatkozik.



I.

Treprostinil vérlemezke aggregáció gátló és értágító hatású szintetikus prosztaciklin származék, amely *subcutan*, intravénás, inhalációs és orális formában is alkalmazható.

Terápiás alkalmazási területe a pulmonális artériás hipertenzió (Pulmonary Arterial Hypertension, *PAH*). (*Drugs*, 2012, 72 (18) 2351-2363) kezelése.

A WO 2009/137066 A1 a treprostinil sav monohidrát formáját ismerteti, amely nagyobb stabilitást mutat, mint a vízmentes sav.

Az US 2014/0275616 A1 a sav monohidrátja mellett leírja, hogy a sav bázisokkal és bázisos vegyületekkel sóvá alakítható. A lehetséges sók között megemlíti a nátriumsót, de előállítását például nem mutatja be, és a sót közelebbről nem jellemzi.

Az US 2013/0331593 A1 és a WO 2012/088607 A1 a treprostinil nátriumsóját ismerteti. Egyik irat sem foglalkozik azonban a nátriumsó stabilitásával.

A treprostinil szabad sav formájának hátránya, hogy vízben nem oldódik. További hátrány, hogy stabilitása nem kielégítő. A stabilitás monohidrát formájában előállítva növelhető, de ez még nem oldja meg az oldékonysági problémát. Mivel a vízoldhatósághoz szükséges a treprostinil sóvá alakítása, igény van stabil, vízoldható treprostinil só előállítására.

Szükség van ezért a treprostinil-nátriumsó stabil formájának kidolgozására, amely a megnövelt stabilitás mellett megfelelő mértékben oldódik vízben.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a treprostinil-nátriumsó 1 mol kristályvízzel kristályosított formája kiemelkedő stabilitást mutat, és vízben jól oldódik.

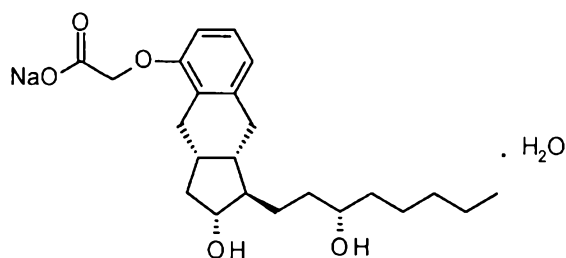
Azt találtuk továbbá, hogy a treprostinil-nátriumsó 1 mol kristályvízzel kristályosított formája egyszerű módon előállítható, ha a treprostinil-nátriumsót oldatból vizes szerves oldószerrel kristályosítjuk.

A találmány tárgya ezért Ia. képletű treprostinil-nátrium-monohidrát

128408-8371D



SZTNH-100230407



Ia.

A találmány tárgya továbbá eljárás az Ia. képletű treprostinil-nátrium-monohidrát előállítására, amely tartalmazza azokat a lépéseket, hogy a treprostinilt poláris oldószerben oldjuk, az oldathoz bázist adagolunk, és a nátriumsót az oldatból vizes szerves oldószerrel kristályosítjuk.

A találmány szerinti treprostinil-nátrium-monohidrát DSC felvételét az 1. ábra, és XRPD felvételét a 2. ábra mutatja.

A találmány szerinti treprostinil-nátrium-monohidrát ismert módszerekkel a szokásos módon előállítható.

Ennek során előnyösen úgy járunk el, hogy először a treprostinil szabad sav formáját állítjuk elő. Ezt sóvá alakítjuk, és monohidrát formájában kristályosítjuk.

A találmány egyik megvalósítási módja értelmében a treprostinilt poláris oldószerben oldjuk, az oldathoz bázist adagolunk, és a nátriumsót az oldatból vizes szerves oldószerrel kristályosítjuk.

Előnyösen úgy járunk el, hogy a treprostinilt poláris oldószerben oldjuk, az oldathoz bázist adagolunk, a reakcióelegyet kevertetjük, a sóképzés lejátszódása után az oldatot szűrjük és beszűkítjük, a koncentrátum oldószerét kristályosító szerves oldószerre cseréljük és a treprostinil sót kristályosítjuk.

Az I. képletű treprostinil bázisokkal képzett sói előállítására poláris oldószerként 1-5 szénatomszámú, nyílt vagy elágazó láncú szerves alkoholt, előnyösen etanolt, bázisként nátrium-karbonát monohidrátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, vagy nátrium-metilátot, előnyösen kristályvizet tartalmazó nátrium-karbonátot alkalmazhatunk.

A reakcióelegyet a sóképzés lejátszódásáig inert atmoszférában kevertetjük.

Kristályosító szerves oldószerként vizet tartalmazó éter, észter vagy keton típusú oldószert, így éter típusú oldószerként elágazó vagy nyílt láncú, egyszerű vagy vegyes étert, előnyösen metil-tercier-butil-étert alkalmazhatunk.

A kristályosítást előnyösen 50°C - (- 40°C) hőmérsékleten végezzük.

A fentiek szerint eljárva fehér kristályos treprostinil-nátrium-monohidrátot kapunk.

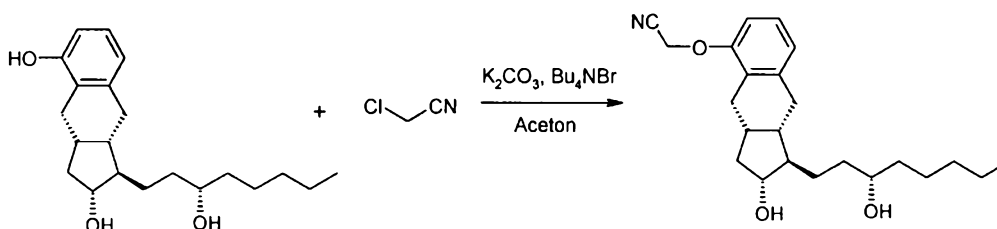
A treprostinil benzindén szerkezeti egységének kialakítására több módszer ismert. Az eddig közzétett szintézisutak összefoglalása a *Drugs of the Future*, 2001, 26 (4) 364-374 közleményben található.

A szintézisutak összehasonlítása alapján a leghatékonyabb eljárás a gyűrűrendszer kialakítására

a Pauson-Khand ciklizáció, amit a WO99/21830 A1, WO 2011/153363 A1 és WO 2012/009816 A1 számú szabadalmi leírás ismertet.

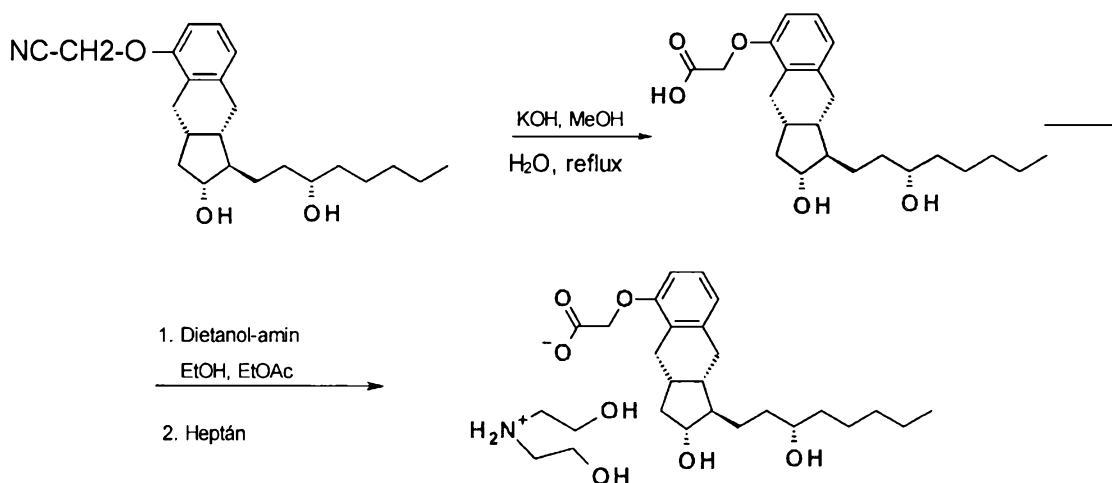
Treprostinil só előállításáról a WO 2009/078965 (PCT/US2008/013686) (United Therapeutics) számú szabadalmi leírás ad részletes leírást. Az eljárás szerint kristályos dietanol-amin só előállításához a benzindén-nitril aromás hidroxilcsoportját alkilezzük. (1. Reakcióvázlat)

### 1. Reakcióvázlat



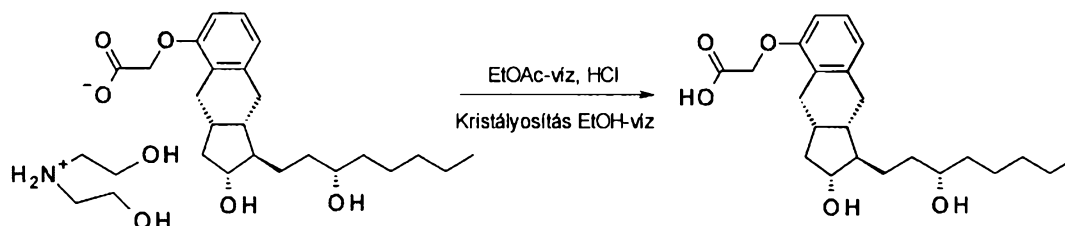
A benzindén-nitril hidrolízisével nyert treprostinilt izolálás nélkül a kristályos dietanol-amin sóvá alakítjuk. (2. Reakcióvázlat)

### 2. Reakcióvázlat



A treprostinil dietanol-amin sóból a treprostinilt savval kezelve szabadítjuk fel. (3. Reakcióvázlat)

### 3. Reakcióvázlat



A fázisok elválasztása után az etil-acetátos fázist bepároljuk, a maradékot vizes etanollal kristályosítjuk, szűrjük, szárítjuk.

A dietanol-amin són keresztül olyan hatékony a tisztulás, hogy a benzindén-nitril származék kromatográfiás tisztítása elhagyható.

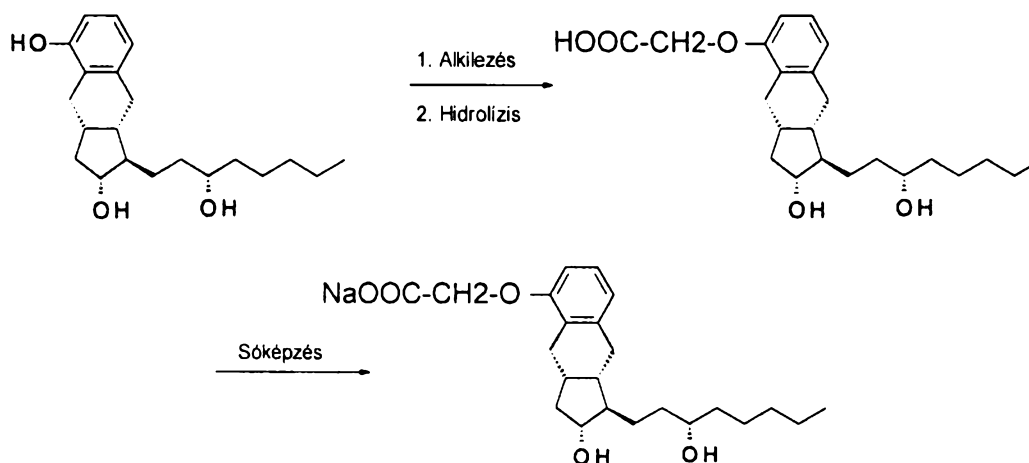
A nagytisztaságú treprostinil különböző bázisokkal tetszőleges nagytisztaságú sóvá alakítható.

A nátrium sóképzésre vonatkozó egyik részletes eljárást a WO 2012/088607 számú szabadalmi bejelentés ismerteti.

A leírás szerint a benzindén származékot brómcetsav-metilészterrel alkilezzük, a treprostinil-metilésztert tisztítás nélkül treprostinillé hidrolizáljuk metanol-víz oldószerben kálium-hidroxiddal.

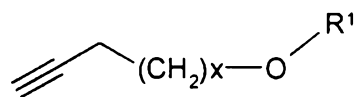
A reakcióelegyet sósavval savanyítjuk, a kivált fehér szilárd anyagot szűrjük, metanol-víz eleggyel mossuk, vákuumban szárítjuk, majd nátrium sóvá alakítjuk. (4. Reakcióvázlat)

#### 4. Reakcióvázlat



A találmány egy másik megvalósítási módja értelmében a treprostinil szabad savat egy többlépéses eljárással állítjuk elő, amely tartalmazza az alábbi lépéseket:

a.) valamely XVII. képletű vegyületet



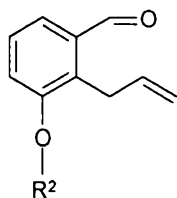
#### XVII.

- mely képletben

$R^1$  jelentése szilícium atomot tartalmazó védőcsoport, tetrahidropiranyl-, tritil-, metoxi-metil-, etoxi-metil-, metoxi-etoxi-metil-, metil-tiometil-, benziloxi-metil- csoport,-

azzal a megkötéssel, hogy az  $R^1$  védőcsoport szelektíven eltávolítható  $R^2$  és  $R^4$  mellől, és  $x$  jelentése 0 vagy 2 -,

valamely XVI. képletű vegyülettel



XVI.

- mely képletben

$R^2$  jelentése  $-(CH_2)_nY$ , ahol

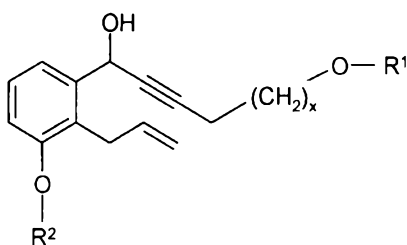
Y jelentése hidrogénatom, halogénatom, fenil-, nitril-,  $-OR^5$  vagy  $-COOR^5$  csoport, ahol

$R^5$  jelentése 1-4 szénatomos alkil-, tetrahidropiranyl-, tri(1-4 szénatomos)alkil-szilil- vagy

(1-4 szénatomos)alkil- di(6-10 szénatomos)aryl-szilil-csoport és

n jelentése 1,2,3,4-,

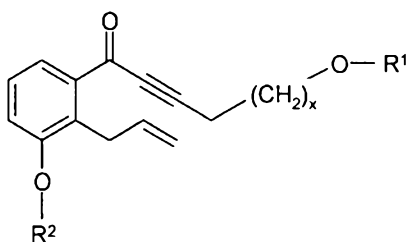
a1.) Grignard reagens jelenlétében reagáltatunk, majd a kapott XV. képletű vegyületet



XV.

- mely képletben x,  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fent megadott - oxidáljuk,

a kapott XIV képletű vegyületet

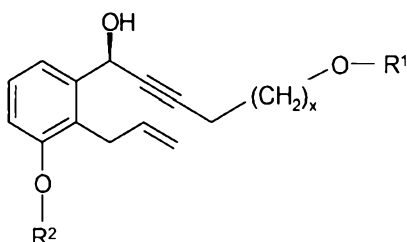


XIV.

- mely képletben x,  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fent megadott- szelektíven redukáljuk, vagy

a2.) valamely királis bázis és cink-só jelenlétében reagáltatunk, és

az a1.) vagy a2.) lépés után kapott XIII. képletű vegyületet

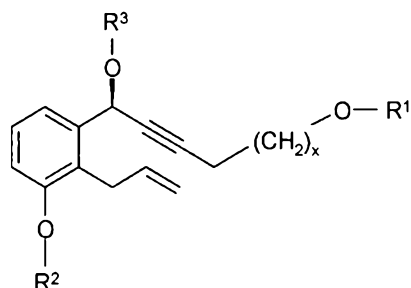


XIII.

- mely képletben x,  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fent megadott-

$R^3$  csoport bevitelére alkalmas vegyülettel - ahol  $R^3$  jelentése szilícium atomot tartalmazó védőcsoport, tetrahidropiranyl-, tritil-, metoxi-metil-, etoxi-metil-, metoxi-etoxi-metil-, metil-tiometil-, benziloxi-metil- vagy 1-13-szénatomos acil-csoport - reagáltatjuk,

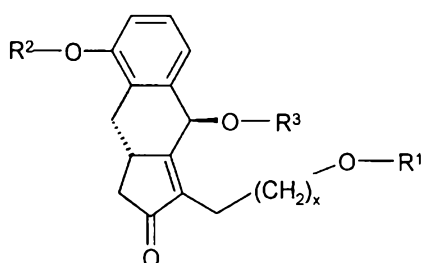
b.) a kapott XII. képletű vegyületet



XII.

- mely képletben  $x$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fent megadott – intramolekuláris ciklizációnak vetjük alá,

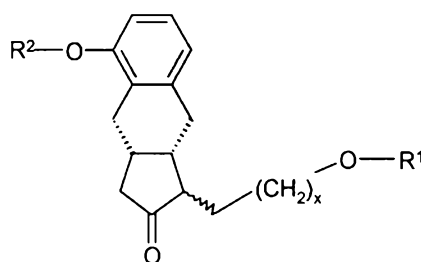
c.) a kapott XI. képletű vegyületet



XI.

- mely képletben  $x$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fent megadott - katalitikusan hidrogénezzük, és  $x=0$  esetén izomerizáljuk,

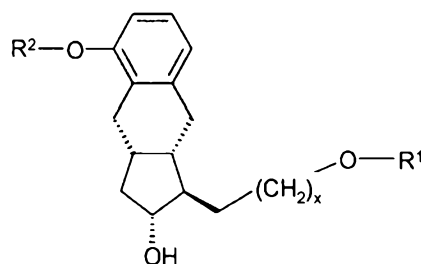
d.) a kapott X. képletű vegyületet



X.

- mely képletben  $x$ ,  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fent megadott -, redukáljuk,

e.) a kapott IX. képletű vegyületet



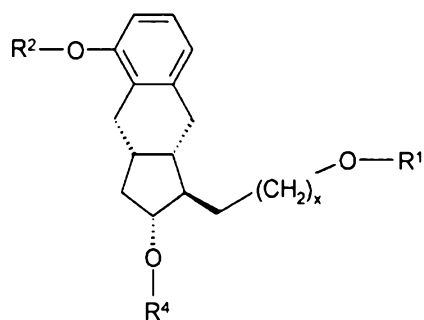
IX.

- mely képletben  $x$ ,  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fent megadott-

$R^4$  csoport bevitelére alkalmas vegyülettel - ahol  $R^4$  jelentése szilícium atomot tartalmazó védőcsoport, tritil-, metoxi-tritil-, p- metoxi-benzil-, metoxi-metil-, etoxi-metil-, metoxi-etoxi-metil-, metil-tiometil-, benziloxi-metil- vagy 1-13-szénatomos acil-csoport, azzal a megkötéssel,

hogy az  $R^4$  védőcsoport szelektíven eltávolítható  $R^2$  mellől - reagáltatunk,

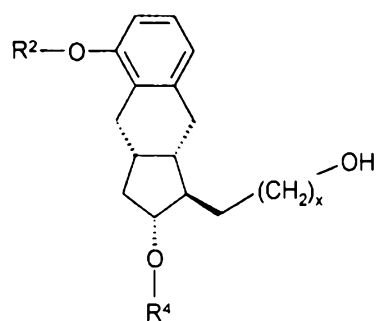
f.) a kapott VIII. képletű vegyület



VIII.

- mely képletben  $x$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^4$  jelentése a fent megadott -  $R^1$  védőcsoportját savas közegben lehasítjuk,

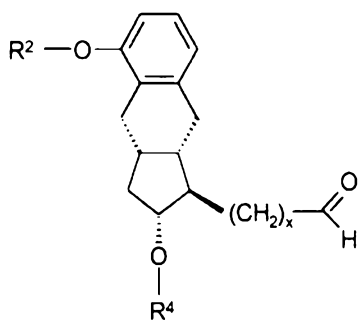
g) a kapott VII. képletű vegyületet



VII.

-mely képletben  $x$ ,  $R^2$  és  $R^4$  jelentése a fent megadott- oxidáljuk,

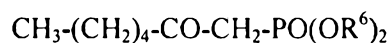
h.) a kapott VI. képletű vegyületet



VI.

- mely képletben  $x$ ,  $R^2$  és  $R^4$  jelentése a fent megadott -

h1.) amennyiben  $x$  jelentése 0, Wittig reakcióban

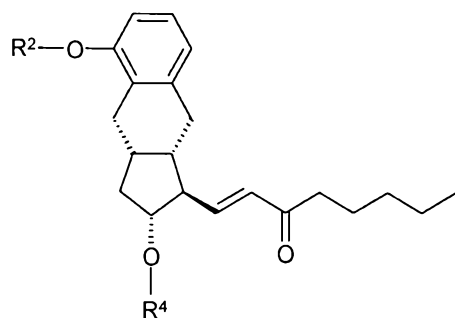


képletű vegyülettel

-ahol a képletben  $R^6$  jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport - reagáltatjuk, és

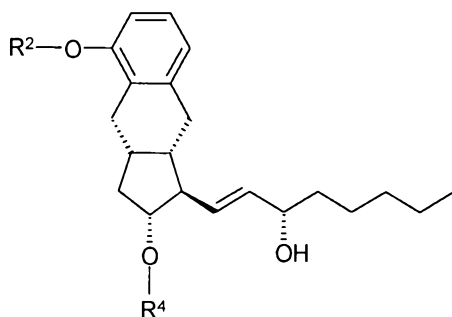
a kapott V. képletű vegyületet





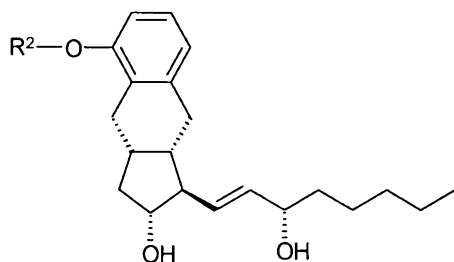
V.

- mely képletben  $R^2$  és  $R^4$  jelentése a fent megadott - szelektíven redukáljuk, a kapott IVa. képletű vegyület



IVa.

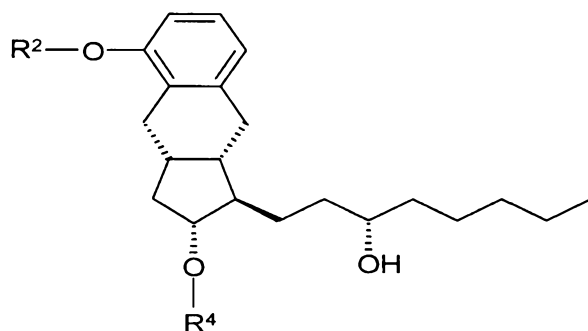
- mely képletben  $R^2$  és  $R^4$  jelentése a fent megadott -  $R^4$  védőcsoportját eltávolítjuk, a kapott III. képletű vegyületet



III.

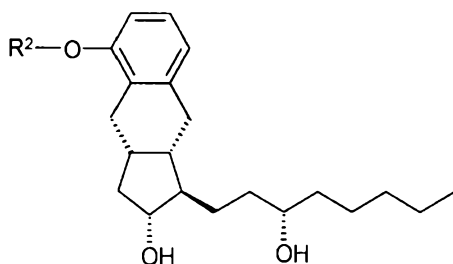
- mely képletben  $R^2$  jelentése a fent megadott -hidrogénezzük, vagy  
h2.) amennyiben x jelentése 2, királis katalizátor jelenlétében fémorganikus reagenssel reagáltatjuk, és

a kapott IVb. képletű vegyület



IVb.

- mely képletben  $R^2$  jelentése a fent megadott -  $R^4$  védőcsoportját eltávolítjuk,  
i) a h1.) vagy h2.) lépésben kapott II. képletű vegyületet



II.

- mely képletben  $R^2$  jelentése a fent megadott - ismert módon I. képletű treprostinillé alakítjuk.

$R^1$  védőcsoportként előnyösen metoxi-metil-, metoxi-etoxi-metil-, vagy tetrahidropiranyl-csoportot,  $R^2$  védőcsoportként metil-csoportot,  $R^3$  védőcsoportként szilícium atomot tartalmazó védőcsoportot, előnyösen terc-butil-dimetil-szilil-csoportot,  $R^4$  védőcsoportként p-fenil-benzoil-csoportot alkalmazhatunk.

A fenti eljárás a.) lépésében Grignard reagensként metil-, etil-, propil-, butil-, ciklohexil-magnézium-bromidot, előnyösen metil-magnézium-bromidot alkalmazhatunk.

A XV. képletű vegyület oxidációját PCC-vel vagy Swern reakció körülményei között (oxalil-klorid/DMSO/szerves bázis) végezzük.

A XIV. képletű vegyület redukcióját királis oxazaborolidin katalizátor jelenlétében borán vegyülettel végezzük. Borán vegyületként borán-dimetil-szulfid-komplexet, catecholboránt vagy N,N-dietilanilén-boránt, előnyösen borán-dimetil-szulfid-komplexet, királis bázisként, királis aminoalkoholokat, vagy diaminokat, előnyösen (+)-N-metil-efedrint alkalmazhatunk.

A XVI. és XVII. képletű vegyületek reagáltatásakor cink sóként előnyösen cinktriflátot alkalmazhatunk.

A b.) lépésben az intramolekuláris ciklizációként előnyösen Pauson -Khand ciklizációt alkalmazhatunk. A Pauson- Khand ciklizációt dikobalt-oktakarbonillal végezzük. A dikobalt-oktakarbonilt moláris vagy molárisnál kevesebb vagy molárisnál nagyobb mennyiségben alkalmazzuk. A reakciót előnyösen szénmonoxid atmoszférában, oldószerként etil-acetátot alkalmazva végezzük.

A c.) lépésben a XI. képletű vegyület hidrogénezéséhez katalizátorként Pd/C katalizátort, vagy platina -oxidot, előnyösen Pd/C katalizátort alkalmazhatunk.

A d.) lépésben a X. képletű vegyület redukcióját diizobutil-alumínium-hidriddel, lítium-alumínium-hidriddel, alumínium-izopropiláttal, vagy nátrium-borohidriddel, előnyösen nátrium-borohidriddel végezhetjük.

Az e.) lépésben az  $R^4$  csoport bevitelére alkalmas vegyületként előnyösen p-fenil-benzoil-kloridot alkalmazunk.

A g.) lépésben a VII. képletű vegyület oxidációját PCC-vel (piridínium-klór-kromát) vagy Swern körülmények (oxalil-klorid/DMSO/ szerves bázis) között, vagy TEMPO-val ((2,2,6,6-

-tetrametilpiperidin-1-il)-oxil), vagy Pfitzner-Moffat körülmények (DCC (diciklohexil-karbodiimid)/DMSO/sav) között végezzük.

A h1.) lépésben az V. képletű vegyület redukcióját oxazaborolidin katalizátor jelenlétében, valamely borán vegyülettel végezzük. Borán-vegyületként, katecholboránt, N,N-dietilanilén-boránt, borán-dimetil-szulfid-komplexet, előnyösen borán-dimetil-szulfid-komplexet alkalmazhatunk.

A kapott III. képletű vegyület hidrogénezését katalizátor jelenlétében végezzük. Katalizátorként platina oxidot, Pd/C katalizátort, előnyösen Pd/C katalizátort alkalmazhatunk.

A h2.) lépésben fémorganikus reagensként dipentil-cinket vagy pentil-magnézium-bromidot, királis katalizátorként (2S)-3-exo-(morfolino)-izoborneolt alkalmazhatunk.

A fenti eljárás egyik előnyös foganatosítási módja szerint:

A propargil-alkoholt metoxi-metil-csoporttal védjük.

A védett propargil-alkoholt (XVI) 2-allil-3-metoxi-benzaldehyddel (XVII) reagáltatjuk Grignard reagens, metil-magnézium-bromid jelenlétében. Az így előállított racém alkoholt (XV) oxidáljuk.

Az oxidációt pl. Swern oxidációval vagy króm (VI)-os oxidációval végezhetjük.

A XIV keton sztereoselektív redukciója a királis XIII alkoholt eredményezi.

A szelektív redukciót pl. Corey katalizátor jelenlétében a borán-dimetilszulfid- komplex-vel végezhetjük.

A XIII királis alkoholt közvetlenül is előállíthatjuk, ha a védett propargil-alkoholt (XVI) királis bázis, pl. (+)-N-metil-efedrin és cink-triflát jelenlétében reagáltatjuk 2-allil-3-metoxi-benzaldehyddel (XVII).

A hidroxilcsoportot terc-butil-dimetil-szilil csoporttal védjük, a szilil-étert (XII) Pauson-Khand reakcióval, dikobalt-oktakarbonil jelenlétében ciklizáljuk. A reakció során egy CO molekula beépülésével kialakul a triciklus (XI).

A ciklizációt végezhetjük mólnyi mennyiségű dikobalt-oktakarbonillal, vagy előnyösebben katalitikus mennyiségű dikobalt-oktakarbonillal szénmonoxid atmoszférában.

Katalitikus hidrogénezéssel a szililoxi-csoportot eltávolítjuk, majd az öttagú gyűrű kettős kötését telítjük. A triciklusos keton (XI) térszerkezetének kialakítását bázikus izomerizációval (diazabiciklo-nonán/etanol) végezzük.

Az oxocsoportot redukáljuk (IX), a kialakult szekunder hidroxilcsoportot p-fenil-benzoil- (PPB) csoporttal védjük (VIII).

A metoxi-metil védőcsoportot savas kezeléssel eltávolítjuk (VII).

A primer hidroxilcsoportot oxidáljuk (VI).

A kapott VI aldehidet izolálás nélkül tovább reagáltatjuk 2-oxo-heptil-foszfónáttal.

Az így nyert V enont szelektív redukcióval, pl. Corey katalizátor jelenlétében borán-dimetilszulfid komplexszel redukáljuk.

A kapott IV. képletű vegyület p-fenil-benzoil védőcsoportját bázis jelenlétében, metanolízissel

eltávolítjuk.

A III. képletű enol kettőskötését katalitikus hidrogénezéssel telítve II. képletű benzindén származékot kapjuk.

Az eljárás egy másik előnyös foganatosítási módja szerint kiindulási anyagként a védett propargil-alkohol helyett 2-pent-4-inoxi-tetrahidropiránt alkalmazunk.

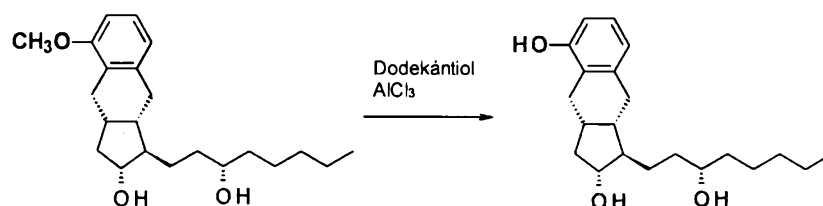
Az oldallánc kialakítását sztereoselektív módon, királis katalizátor jelenlétében, dipentil-cinkkel vagy pentil-magnézium-bromiddal végezzük.

A II. képletű benzindén a treprostinil molekula kulcsintermediere, amit ismert kémiai lépésekkel alakítunk treprostinillé.

Első kémiai átalakítás a metil-éter hasítása. A metil-csoport eltávolítását alumínium-halid jelenlétében valamilyen merkaptánnal végezzük.

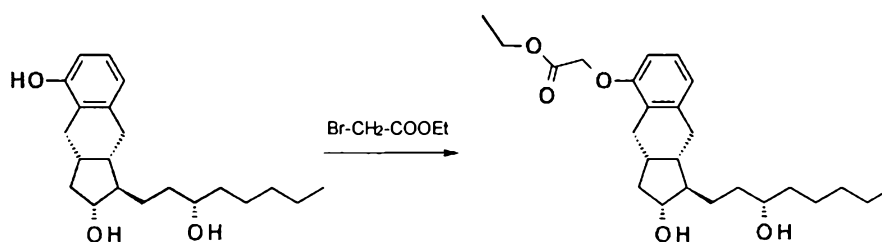
Alumínium-halidként alumínium-trikloridot, merkaptánként pedig a szokásosan alkalmazott etán-tiol helyett szagtalan dodekántiol választva állítjuk elő a trihidroxi-származékot (5. Reakcióvázlat)

#### 5. Reakcióvázlat



A következő lépés az aromás hidroxilcsoport alkilezése haloecetsav észterrel, bróm- vagy klórecetsav etil- vagy metilészterrel. A trihidroxi-származékot brómeccetsav-etilészterrel alkilezzük.(6. Reakcióvázlat)

#### 6. Reakcióvázlat

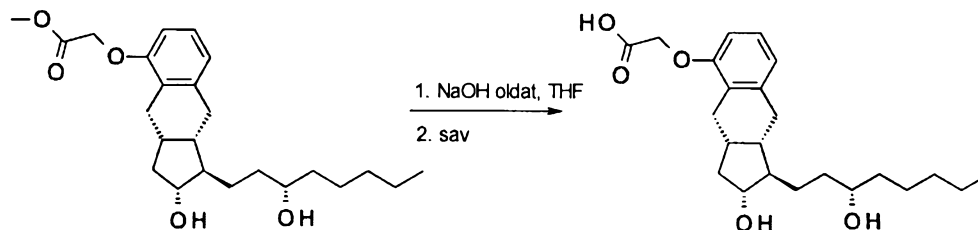


Az etil-észter származék hidrolízise kristályos treprostinilt eredményez.

A hidrolízist vizes nátrium-hidroxiddal, tetrahidrofuránban végezzük.

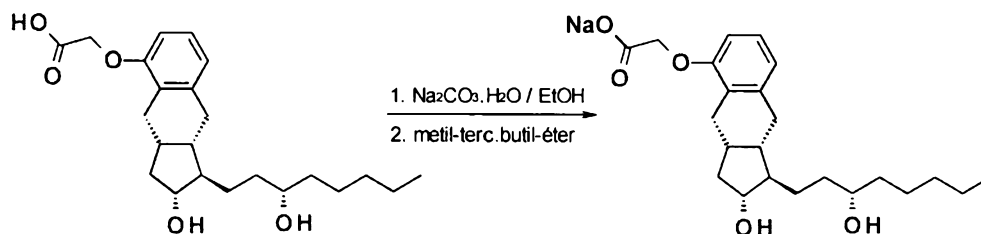
A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet metil-tercier-butil-éterrel mossuk. A vizes fázis pH-ját vizes savoldat adagolásával  $\text{pH} \leq 3$ -ra állítjuk. A treprostinilt metil-tercier-butil-éterrel extraháljuk, a termékoldatot mossuk, majd bepároljuk. (7. Reakcióvázlat)

## 7. Reakcióvázlat



A sóképzéshez a treprostinilt etanolban oldjuk, és szilárd nátrium-karbonát monohidrátot szórunk az oldathoz (8. Reakcióvázlat).

## 8. Reakcióvázlat

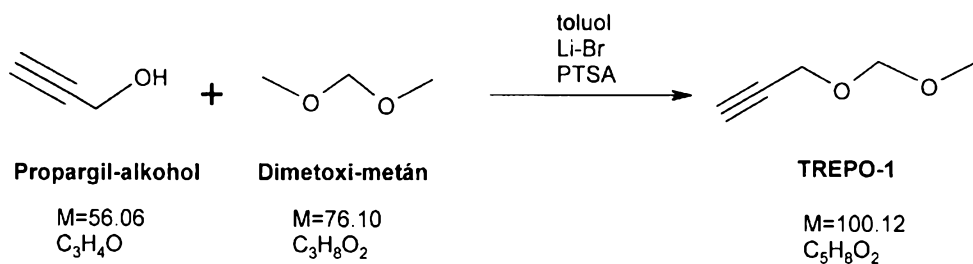


Az oldatot mikroszűrőn szűrjük, az etanolt vízzel telített metil-tercier-butil-éterre cseréljük, a treprostinil-nátrium söt szobahőmérsékleten kristályosítjuk. Előnyösen úgy járunk el, hogy a szűrt oldatot beszűkítjük, és vízzel telített metil-tercier-butil-étert adunk hozzá.

A találmány további részleteit a példákban ismertetjük, anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

**Példák****1. Példa**

1a.) 3-(Metoximetoxi)-1-propin (MOM-propinol, TREPO-1) előállítása



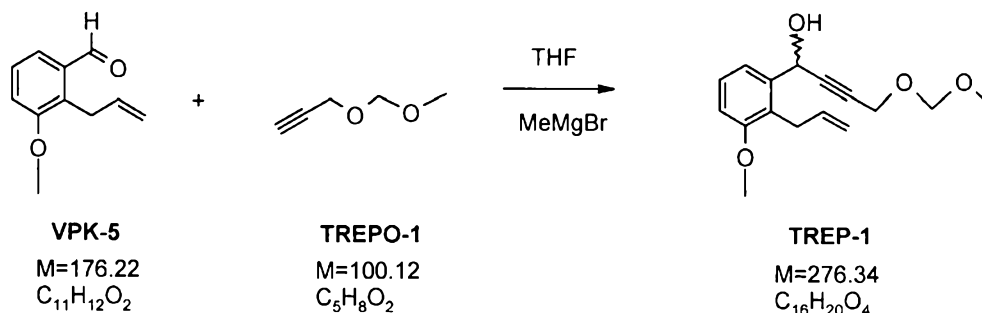
8 ml toluolban feloldunk 2,27 ml propargil-alkoholt és 8 ml dimetoxi-metánt. Hozzáadunk 0,66g p-toluol-szulfonsavat és 0,33 g lítium-bromidot. 20 órát kevertetjük a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, majd mossuk nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel. A szerves fázist szárítjuk, de nem pároljuk be, hanem az oldatot visszük tovább a következő reakciólépésbe.

Termelés: kb. 2 g (50 %) hatóanyag az oldatban.

NMR adatok: (DMSO-d<sub>6</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 4.62 ppm (H-4, 2), s; 4.16 ppm (H-3, 2), d,

$J=2.3$  Hz; 3.41 ppm (H-1, 1), t,  $J=2.3$  Hz; 3.26 ppm (H-5, 3), s;  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 94.15 ppm (C-4), 79.90 ppm (C-2), 76.97 ppm (C-1), 54.97 ppm (C-5), 53.60 ppm (C-3).

1b.) 1-(2-Allil-3-metoxi-fenil)-4-metoximetoxi-but-2-in-1-ol (**TREP-1**) előállítása (nem szelektív alkinilezés)



600 ml vízmentes tetrahydrofuranban, nitrogén atmoszférában feloldunk 64 g (0,64 mol) 3-(metoxi-metoxi)-1-propint (TREPO-1) és felmelegítjük az oldatot 60-65°C-ra. A reakcióelegyhez lassan adagolunk 220 ml etil-magnézium-bromid oldatot (3M-os dietil-éterben) (0,66 mol). A beadagolás után forraljuk a reakcióelegyet 45 percet, majd lehűtjük 0-5°C-ra és csepegtetve hozzáadjuk 100 g 2-alkil-3-metoxi-benzaldehid

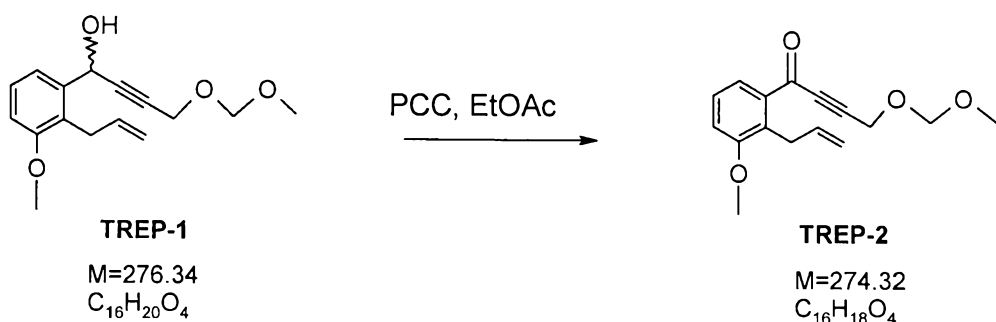
(VPK-5) (0,57 mol) 100 ml vízmentes tetrahydrofuranból készült oldatát. Szobahőmérsékleten kevertetjük a reakcióelegyet. A reakció lejátszódása után lehűtjük 0°C-ra, hozzáadunk NaHSO<sub>4</sub> (nátrium-hidrogén-szulfát) oldatot. Kevertetés után a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist mossuk NaHCO<sub>3</sub> (nátrium-hidrogén-karbonát) oldattal. A szerves fázist szárítjuk nátrium-szulfáttal. A szárítószert szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket tisztítás nélkül visszük tovább a következő reakció lépésbe.

Termelés: 156,8 g (100 %) világosbarna olaj.

NMR adatok: ( $^{13}\text{C}$ ),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz): 7.32 ppm (H-6, 1), dd,  $J=7.8$  Hz és 0.8 Hz; 7.24 ppm (H-5, 1), m (t),  $J=7.9$  Hz, 6.87 ppm (H-4, 1), d (dd),  $J=7.8$  Hz és ~1.0 Hz; 5.98 ppm (H-14, 1), ddt,  $J=17.1$  Hz, 10.2 Hz és 5.8 Hz; 5.67 ppm (H-7, 1), m (dt),  $J=5.4$  Hz és 1.6 Hz; 4.985 ppm (H-15a, 1), dq,  $J=10.1$  Hz és 1.6 Hz; 4.93 ppm (H-15b, 1), dq,  $J=17.1$  Hz és 1.8 Hz; 4.69 ppm (H-11, 2), s; 4.28 ppm (H-10, 2), d,  $J=1.7$  Hz; 3.82 ppm (H-16, 3), s; 3.61 ppm (H-13a, 1), ddt,  $J=15.7$  Hz, 5.8 Hz és 1.6 Hz; 3.55 ppm (H-13b, 1), ddt,  $J=15.7$  Hz, 5.8 Hz és 1.6 Hz; 3.36 ppm (H-12, 3), s; 2.55 ppm (OH-7, 1), d,  $J=5.5$  Hz;  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 157.75 ppm (C-3), 139.93 ppm (C-1), 136.99 ppm (C-14), 127.59 ppm (C-5), 125.97 ppm (C-2), 119.31 ppm (C-6), 114.89 ppm (C-15), 110.93 ppm (C-4), 94.93 ppm (C-11); 86.25 ppm (C-8), 82.01 ppm (C-9), 61.98 ppm (C-7), 55.88 ppm (C-16); 55.63 ppm (C-12), 54.59 ppm (C-10), 29.53 ppm (C-13).

1c.) 1-(2-Allil-3-metoxi-fenil)-4-metoximetoxi-but-2-in-1-on (**TREP-2**) előállítása

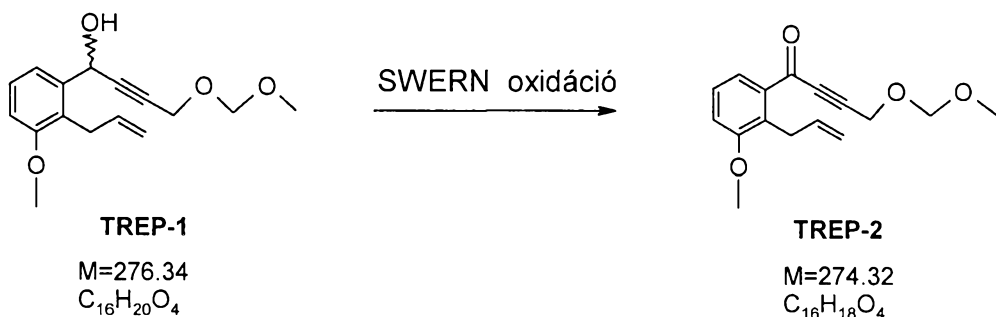
1c1. Módszer (oxidáció PCC-vel)



1,5 l etil-acetátban 200 g szilikagélt szuszpendálunk, hozzáadunk 470 g (2,18 mol) piridínium-klór-kromátot (PCC). Kevertetés közben a narancssárga szuszpenzióhoz 25±5°C-on adagoljuk 150 g (0,54 mol) **TREP-1** 0,5 l etil-acetáttal készült oldatát. Kevertetjük a reakciót 35±5°C-on. A reakció lejátszódása után diizopropil-étert és szilikagélt adunk a reakcióelegyhez. A szuszpenziót szűrjük, a szilárd részt etil-acetáttal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografálva hexán: etil-acetát eluenst használva tisztítjuk.

Termelés: 88,1 g (59,2 %) világosbarna olaj.

#### 1c2. Módszer



93 ml oxalil-kloridot 1,7 l diklór-metánban oldunk és 148 ml dimetil-szulfoxiddal (DMSO) reagáltatjuk

-75/-85°C-on, majd hozzáadunk 179 g **TREP-1**-et -75/-85 °C-on. A reakcióelegyet 1 óra kevertetés után megbontjuk 621 ml trietil -aminnal és NaHSO<sub>4</sub> oldattal. A szerves fázist diklór-metánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázist 1M NaHCO<sub>3</sub>-tal mossuk. A nyersterméket szilikagél kromatográfiával tisztítjuk.

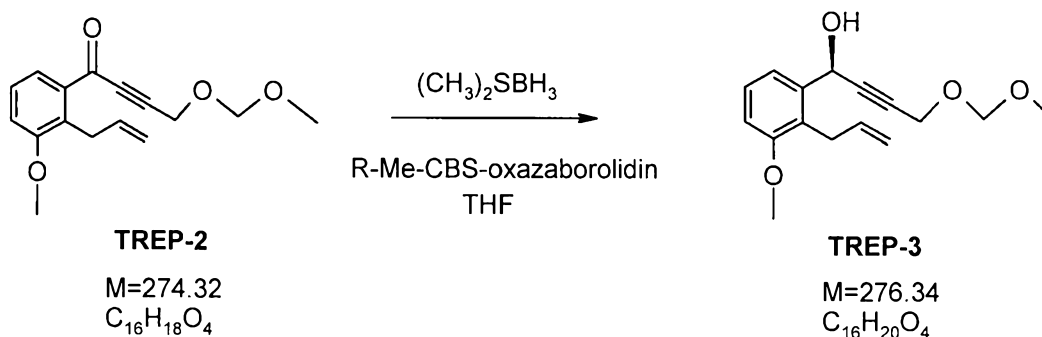
Termelés: 140 g (82 %) világosbarna olaj.

NMR adatok: (CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 7.75 ppm (H-6, 1), dd, J=7.8 Hz és 0.9 Hz; 7.305 ppm (H-5, 1), t, J=8.0 Hz; 7.08 ppm, (H-4, 1), d (dd), J=8.1 Hz és ~1.0 Hz; 5.96 ppm (H-14, 1), ddt, J=17.1 Hz, 10.1 Hz és 6.2 Hz; 5.01-4.92 ppm (H-15, 2), m (in: 4.98 ppm (H-15b, 1), dq, J=17.2 Hz és 1.7 Hz és 4.94 ppm (H-15a, 1), dq, J=10.1 Hz és 1.6 Hz); 4.745 ppm (H-11, 2), s; 4.45 ppm (H-10, 2), s; 3.85 ppm (H-16, 3), s; 3.78 ppm (H-13, 2), dt, J=6.2 Hz és 1.5 Hz; 3.40 ppm (H-12, 3), s; <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 179.21 ppm (C-7), 158.21 ppm (C-3), 136.66 ppm (C-14); 133.60 ppm (C-1); 130.29 ppm (C-2), 126.98 ppm (C-5), 124.98 ppm (C-6), 115.42 ppm (C-4), 114.93 ppm (C-15), 95.38 ppm (C-11), 88.69 ppm (C-9), 85.73 ppm (C-8), 56.16 ppm (C-16), 55.87 ppm (C-12), 54.32

ppm (C-10), 29.78 ppm (C-13).

1d.) (1S)-1-(2-allil-3-metoxi-fenil)-4-(metoximetoxi)but-2-in-1-ol (**TREP-3**) előállítás

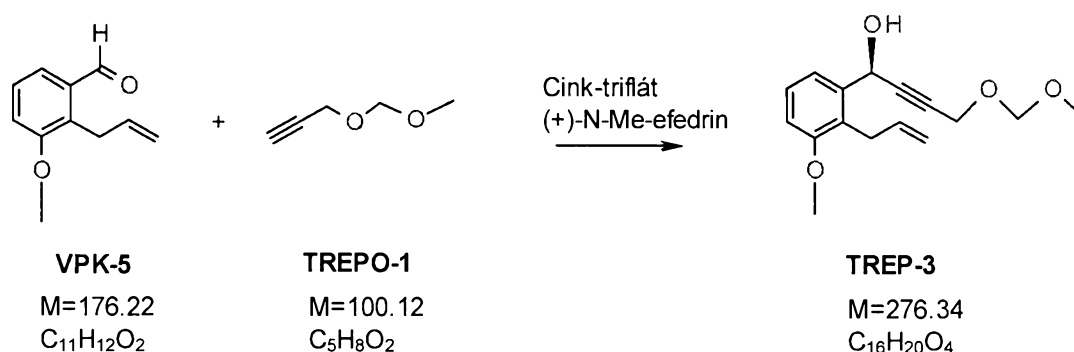
1d1. Módszer (szelektív redukciónal)



600 ml vízmentes tetrahydrofuranban (THF) nitrogén atmoszférában feloldunk 85 g **TREP-2**-t (0,31 mol) és lehűtjük 0-5°C-ra. A reakcióelegyhez hozzáadunk 370 ml (0,37 mol) oxazaborolidin oldatot (1M-os toluolos oldat). Lehűtjük (-30)°C-ra és hozzácsepegtetünk 50 ml (0,52 mol) borán-dimetil-szulfid komplexet (-30)°C-on. A hőfok tartásával kevertetjük a reakcióelegyet. Ha a reakció lejátszódott felmelegítjük (-15) °C-ra és óvatosan hozzáadagolunk 200 ml metanolt (erős habzás és melegedés). Beadagolás után 30 percet kevertetjük a reakcióelegyet. Ezután 0-5°C-on  $\text{NH}_4\text{Cl}$  oldatot adagolunk. A megbontott reakcióelegyet 3 x 2,5 l etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószert szűrjük, a szűrletet bepároljuk.

Termelés: 85,6 g (100 %) világosbarna olaj.

1d2. Módszer (szelektív alkinilezéssel)



Bemérünk 216 mg (0,59 mmol) cink-triflátot és 82 mg (0,45 mmol) (+)-N-metil-efedrint. 10 perces nitrogén öblítés után hozzáadunk 1 ml deszt. toluolt és 63 mikrol (0,45 mmol) trietil-amint. A reakcióelegyet 1 órát kevertetjük szobahőmérsékleten.

Hozzáadunk 250 mikrol (0,45 mmol) **TREPO-1** oldatot. 15 perc kevertetés után hozzáadunk 24 mikrol **VPK-5**-öt (2-alkil-3-metoxi-benzaldehid) (0,14 mmol). 24 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten a reakcióelegyet, majd 1 ml telített  $\text{NH}_4\text{Cl}$  oldat hozzáadásával megbontjuk. A vizes fázist toluollal extraháljuk, az egyesített szerves fázist mossuk  $\text{NaHCO}_3$  oldattal és telített  $\text{NaCl}$

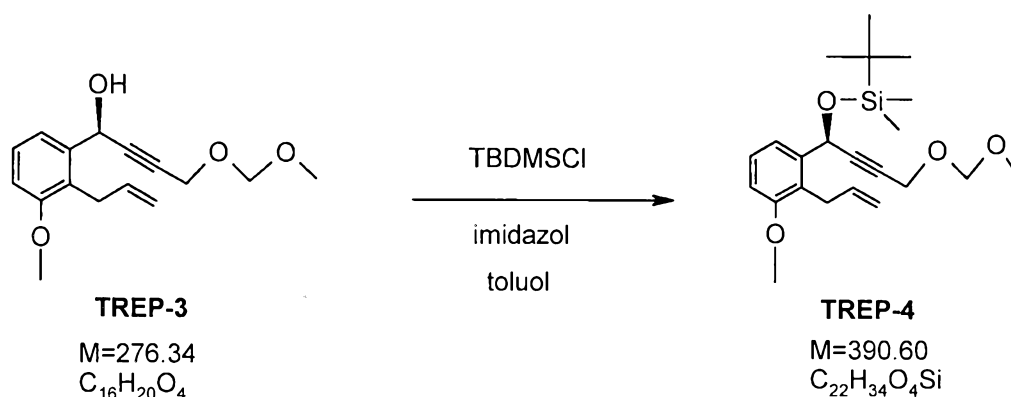


oldattal, majd bepároljuk.

Termelés: 30 mg (80 %) világosbarna olaj.

NMR adatok: (CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 7.32 ppm (H-6, 1), dd, J=7.8 Hz és 0.9 Hz; 7.25 ppm (H-5, 1), m (t), J= 8.0 Hz, 6.875 ppm (H-4, 1), d (dd), J= 7.8 Hz és ~1.0 Hz; 5.98 ppm (H-14, 1), ddt, J= 17.1 Hz, 10.2 Hz és 5.8 Hz; 5.68 ppm (H-7, 1), széles; 4.99 ppm (H-15a, 1), dq, J=10.1 Hz és 1.6 Hz; 4.93 ppm (H-15b, 1), dq, J=17.1 Hz és 1.8 Hz; 4.70 ppm (H-11, 2), s; 4.285 ppm (H-10, 2), d, J= 1.8 Hz; 3.82 ppm (H-16, 3), s; 3.62 ppm (H-13a, 1), ddt, J=15.7 Hz, 5.8 Hz és 1.6 Hz; 3.545 ppm (H-13b, 1), ddt, J=15.7 Hz, 5.8 Hz és 1.6 Hz; 3.36 ppm (H-12, 3), s; 2.34 ppm (OH-7, 1), széles; <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 157.79 ppm (C-3), 139.90 ppm (C-1), 137.06 ppm (C-14), 127.67 ppm (C-5), 125.99 ppm (C-2), 119.35 ppm (C-6), 114.96 ppm (C-15), 110.98 ppm (C-4), 94.99 ppm (C-11); 86.18 ppm (C-8), 82.13 ppm (C-9), 62.10 ppm (C-7), 55.93 ppm (C-16); 55.70 ppm (C-12), 54.62 ppm (C-10), 29.57 ppm (C-13).

1e.) [(1S)-1-(2-allil-3-metoxi-fenil)-4-(metoximetoxi)but-2-inoxi]-tert-butil-dimetil-szilán (TREP-4) előállítás



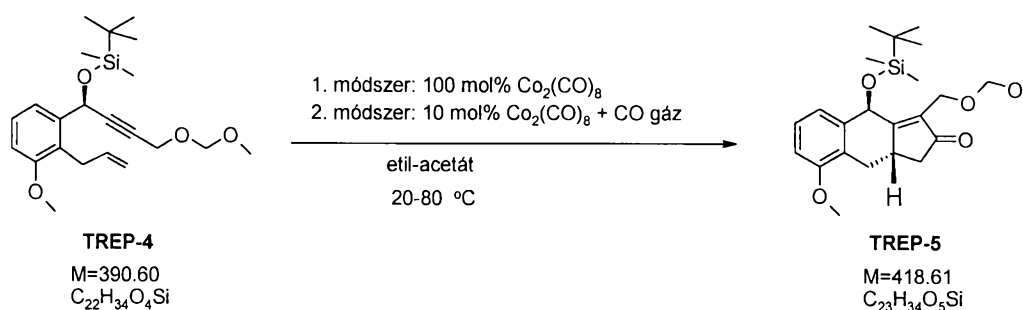
850 ml toluolban feloldunk 85 g (0,31 mol) **TREP-3**-at és 26,6 g imidazolt (0,38 mol). Lehűtjük 5-10°C-ra a reakcióelegyet és hozzáadunk 56,8 g (0,37 mol) t-butil-dimetil-klórszilánt (TBDMSCI). A beadagolás után 4 órát kevertetjük a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, majd kevertetés közben hozzáadunk 500 ml vizet. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist toluollal extraháljuk és az egyesített szerves fázist vákuumban bepároljuk. A nyerterméket szilikagélen kromatografáljuk hexán: etil-acetát eluenssel.

Termelés: 104,2 g (88,1 %) világosbarna olaj.

NMR adatok: (CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 7.27 ppm (H-6, 1), m (dd), J=7.9 Hz és 1.1 Hz, 7.225 ppm (H-5, 1), t, J=7.9 Hz; 6.83 ppm (H-4, 1), dd, J=7.9 Hz és 1.0 Hz; 5.95 ppm (H-14, 1), dddd, J=17.0 Hz, 10.3 Hz, 6.5 Hz és 5.3 Hz; 5.64 ppm (H-7, 1), t, J=1.5 Hz; 5.00-4.91 ppm (H-15, 2), m ( 4.98 ppm (H-15a, 1), dq, J=10.1 Hz and 1.6 Hz; 4.94 ppm (H-15b, 1), dq, J=17.1 Hz és 1.8 Hz); 4.67 ppm (H-11, 2), s; 4.22 ppm (H-10, 2), m; 3.82 ppm (H-16, 3); s; 3.62 ppm (H-13a, 1), ddt, J=15.7 Hz, 5.1 Hz és 1.9 Hz; 3.49 ppm (H-13b, 1), ddt, J=15.7 Hz, 6.5 Hz és 1.5 Hz; 3.34 ppm (H-12,

3), s; 0.91 ppm (H-20, H-21 and H-22, 9), s; 0.13 ppm, (H-17/H-18, 3), s; 0.085 (H-18/H-17, 3), s; <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 157.50 ppm (C-3), 141.44 ppm (C-1), 136.55 (C-14), 127.32 (C-5), 124.78 ppm (C-2), 118.73 ppm (C-6), 114.71 ppm (C-15), 110.10 ppm (C-4), 94.80 ppm (C-11), 87.16 (C-8), 80.71 ppm (C-9), 62.27 ppm (C-7), 55.82 ppm (C-16), 55.63 (C-12), 54.60 ppm (C-10), 29.59 ppm (C-13), 25.93 ppm (C-20, C-21 and C-22), 18.40 ppm (C-19), -4.45 ppm (C-17/C-18), -4.74 ppm (C-18/C-17).

1f.) (3a*S*)-9-(tert-butil(dimetil)szilil)oxi-5-metoxi-1-(metoximetoximetil)-3,3a,4,9-tetrahidrociklopenta[*b*]naft-2-on (**TREP-5**) előállítása



1f1. Módszer (100 mol% dikobalt-oktakarbonillal)

930 ml etil-acetátban nitrogén atmoszférában feloldunk 93 g (0,24 mol) **TREP-4**-et és hozzáadunk 85,5 g dikobalt-oktakarbonilt (0,25 mol). A reakcióelegyet 2,5 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd felmelegítjük 60-70°C-ra. A képződő szénmonoxidot zárt rendszerben elvezetjük. A reakció lejátszódása után lehűtjük a reakcióelegyet szobahőmérsékletre és 12 órán át levegőt buborékoltatunk át rajta. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, a csapadékot etil-acetáttal mossuk. Az egyesített szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, az eluens hexán: etil-acetát elegye.

Termelés: 64,6 g (64,8%) világosbarna olaj.

1f2. Módszer (10 mol% dikobalt-oktakarbonillal + szénmonoxid gáz)

930 ml etil-acetátban nitrogén atmoszférában feloldunk 93 g (0,24 mol) **TREP-4**-et és hozzáadunk 8,55 g dikobalt-oktakarbonilt (0,025 mol). Átöblítjük a gázteret szénmonoxiddal. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órát kevertetjük, majd felmelegítjük 60-70°C-ra. A reakció lejátszódása után szobahőmérsékletre hűtjük a reakcióelegyet, szűrjük, a csapadékot etil-acetáttal mossuk. Az egyesített szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, az eluens hexán: etil-acetát elegye.

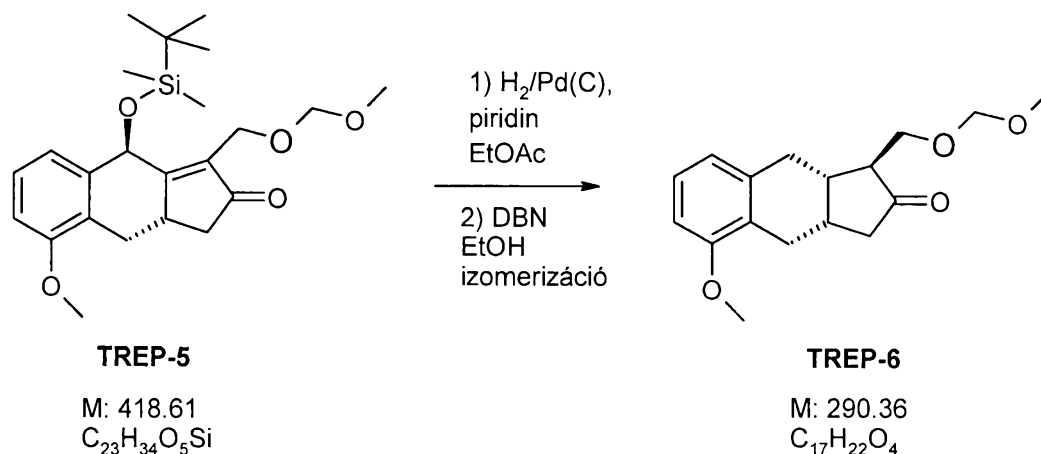
Termelés: 85 g (85 %) világosbarna olaj.

NMR adatok: ( $\text{CDCl}_3$ ), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 7.24 ppm (H-22, 1), m (t), J=8.0-7.4 Hz, 6.92 ppm (H-23, 1), d, J=7.3 Hz; 6.79 ppm (H-21, 1), d, J=7.8 Hz; 5.775 ppm (H-7, 1), s; 4.68-4.53 ppm (H-15, 2), m, (in: 4.62 ppm (H-15a, 1), d, J=5.6 Hz és 4.59 ppm (H-15b, 1), d, J=5.6 Hz); 4.30 ppm (H-13, 2), m; 3.815 ppm (H-2, 3), s; 3.55 ppm (H-4a, 1), dd, J=16.9 Hz és 7.3 Hz; 3.45 ppm (H-9, 1),

1922919

m (ddd),  $J=7.8-7.0$  Hz; 3.33 ppm (H-17, 3), s; 2.75 ppm (H-10a, 1), dd,  $J=18.7$  Hz és 5.8 Hz; 2.33-2.15 ppm (H-10b és H-4b, 2), m, (in: 2.27 ppm (H-10b, 1), d,  $J=19.5$  Hz és 2.22 ppm (H-4b, 1), dd,  $J=16.8$  Hz és 10.2 Hz); 0.82 ppm (H-27, H-28 és H-29, 9), s; 0.15 ppm (H-24/H-25, 3), s; 0.10 ppm (H-24/H-25, 3), s;  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 208.44 ppm (C-11), 176.76 ppm (C-8), 156.93 ppm (C-3), 138.31 ppm (C-6), 132.99 ppm (C-12), 127.61 ppm (C-22), 124.88 ppm (C-5), 122.07 ppm (C-23), 109.41 ppm (C-21), 96.42 ppm (C-15), 65.25 ppm (C-7), 59.07 ppm (C-13), 55.55 ppm (C-17), 55.47 ppm (C-2), 42.32 ppm (C-10), 33.49 ppm (C-4), 32.61 ppm (C-9), 25.75 ppm (C-27, C-28 and C-29), 18.20 ppm (C-26), -4.19 ppm (C-24/C-25), -4.32 ppm (C-25/C-24).

1g.) (1*S*,3*aS*,9*aS*)-5-metoxi-1-(metoximetoximetil)-1,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidrociklo-penta[*b*]naft-2-on (**TREP-6**) előállítás



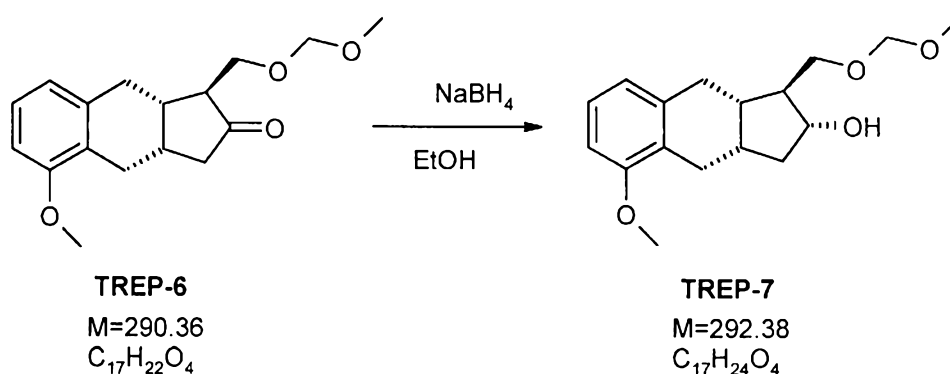
630 ml etil-acetátban feloldunk 63 g (0,15 mol) **TREP-5**-t, hozzáadunk 19 ml piridint. A reakcióelegyet 25 g 10 %-os csontszén palládium katalizátorral 6 bar nyomáson hidrogénezzük. A reakció lezajlását követően a katalizátort kiszűrjük, etil-acetáttal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, az eluens hexán: etil-acetát elegye. A bepárolt főfrakciót hexán: etil-acetát elegyből 0°C-on kristályosítjuk és kiszűrjük. A bepárolt szűrletet izomerizálás céljából feloldjuk 100 ml toluol és 60 ml etanol elegyében majd hozzáadunk 12 ml DBN reagenst (2,3,4,6,7,8-hexahidro-pirrolo[1,2-*a*]pirimidin) 0°C-on. 15 perc kevertetés után a reakcióelegyet  $\text{NaHSO}_4$  oldattal megbontjuk, majd *t*-butil-metil-éterrel extraháljuk. A bepárolt extraktumot szilikagélen kromatografáljuk, az eluens hexán: etil-acetát elegye. A bepárolt főfrakciót hexán és etil-acetát elegyből 0°C-on kristályosítjuk. A kristályokat szűrjük, szárítjuk és egyesítjük a korábban kiszűrt kristályokkal.

Termelés: 30,2 g (69,2%) fehér kristály. Op: 65-67 °C.

NMR adatok: ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz): 7.13 ppm (H-22, 1), m (t),  $J=7.9$  Hz, 6.78 ppm (H-23, 1), d,  $J=7.6$  Hz; 6.71 ppm (H-21, 1), d,  $J=8.2$  Hz; 4.62-4.56 ppm (H-15, 2), m, (in: 4.60 ppm (H-15a, 1), d,  $J=6.5$  Hz és 4.58 ppm (H-15b, 1), d,  $J=6.5$  Hz); 3.86 ppm (H-13a, 1), dd,  $J=9.8$  Hz és 4.2 Hz; 3.81 ppm (H-2, 3), s; 3.67 ppm (H-13b, 1), m (dd),  $J=9.8$  Hz és 3.6 Hz, 3.35 ppm (H-17, 3), s;

3.09 ppm (H-7a, 1), dd,  $J=16.6$  Hz és  $6.5$  Hz; 3.03 ppm (H-4a, 1), dd,  $J=17.3$  Hz and  $7.1$  Hz, 2.82 ppm (H-7b, 1), m (dd),  $J=16.6$  Hz és  $3.6$  Hz, 2.715 ppm (H-8, 1), m (dtd),  $J=10.3$  Hz,  $6.8$  Hz és  $3.7$  Hz, 2.605 ppm (H-9, 1), m (dq),  $J\sim 8.7$  Hz,  $\sim 7.3$  Hz és  $3.1$  Hz; 2.47 ppm (H-10a, 1), m (dd),  $J=18.1$  Hz és  $7.6$  Hz, 2.29-2.205 ppm (H-4b és H-10b, 2), m; 2.07 ppm (H-12, 1), m (ddd),  $J=10.5$  Hz és  $\sim 3.6$  Hz;  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 218.28 ppm (C-11), 156.96 ppm (C-3), 136.27 ppm (C-6), 126.58 ppm (C-22), 124.50 ppm (C-5), 121.34 ppm (C-23), 107.60 ppm (C-21), 96.65 ppm (C-15), 64.64 ppm (C-13), 55.40 ppm (C-2), 55.31 ppm (C-17), 51.68 ppm (C-12), 46.46 ppm (C-10), 35.99 ppm (C-8), 31.06 ppm (C-7), 30.61 ppm (C-9), 25.59 ppm (C-4).

1h.) (1S,2R,3aS,9aS)-5-metoxi-1-(metoximetoximetil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[*b*]naft-2-ol (**TREP-7**) előállítása



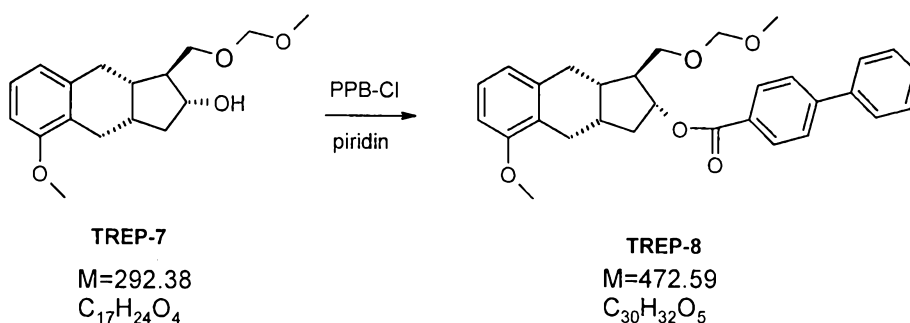
100 ml toluolban feloldunk 22 g (75,8 mmol) **TREP-6**-ot, hozzáadunk 100 ml etanolt és lehűtjük (-)15-(-)25°C-ra. A reakcióelegyhez hozzáadunk 3 g (79,3 mmol) nátrium-borohidridet ( $\text{NaBH}_4$ ) és kevertetjük a hőfok tartásával. A reakció lejátszódása után a pH=4-6 értéket beállítjuk  $\text{NaHSO}_4$  oldattal, majd 30 perc kevertetés után elválasztjuk a fázisokat. A vizes fázist toluollal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist mossuk  $\text{NaHCO}_3$  oldattal és vízzel, szárítjuk nátrium-szulfáttal. A szárítószert kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk.

Termelés: 22,15 g (100 %) színtelen olaj.

NMR adatok: ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz): 7.10 ppm (H-22, 1), t,  $J=7.8$  Hz; 6.79-6.73 ppm (H-21 és H-22, 2), m (in: 6.765 ppm (H-23, 1), d,  $J=7.3$  Hz és 6.76 ppm (H-21, 1), d,  $J=8.2$  Hz); 4.64 ppm (H-15, 2), s; 3.91 ppm (H-11, 1), td,  $J=9.8$  Hz és  $6.4$  Hz; 3.83-3.74 ppm (H-2 és H-13a, 4), m (in: 3.81 ppm (H-2, 3), s és 3.80 ppm (H-13a, 1), dd,  $J=9.2$  Hz és  $4.7$  Hz); 3.59 ppm (H-13b, 1), t (dd),  $J=9.0$  Hz; 3.38 ppm (H-17, 3), s; 2.79-2.69 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.76 ppm (H-4a, 1), dd,  $J=14.7$  Hz és  $6.2$  Hz és 2.72 ppm (H-7a, 1), dd,  $J=14.2$  Hz és  $6.2$  Hz); 2.61-2.53 ppm (H-4b és OH-11, 2), m (in: 2.58 ppm (OH-11, 1), széles és 2.56 ppm (H-4b, 1), dd,  $J=14.7$  Hz és  $6.2$  Hz); 2.45 ppm (H-7b, 1), dd,  $J=14.3$  Hz és  $6.2$  Hz; 2.31 ppm (H-9, 1), m (tdt),  $J=10.6$  Hz,  $7.4$  Hz és  $6.3$  Hz; 2.20 ppm (H-10a, 1), ddd,  $J=12.0$  Hz,  $7.3$  Hz és  $6.4$  Hz; 1.96 ppm (H-8, 1), tt,  $J=10.4$  Hz és  $6.1$  Hz; 1.60 ppm (H-12, 1), qd/dddd,  $J=9.2$  Hz és  $4.8$  Hz; 1.20 ppm (H-10b, 1), dt,  $J=11.9$  Hz és  $10.5$  Hz;  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 156.72 ppm (C-3), 140.18 ppm (C-6), 126.89 (C-5), 126.34 ppm (C-22), 120.60 ppm

(C-23), 108.64 ppm (21), 96.73 ppm (C-15), 76.30 ppm (C-11), 70.75 ppm (C-13), 55.69 ppm (C-2), 55.43 ppm (C-17), 51.91 ppm (C-12), 40.45 ppm (C-10), 37.82 ppm (C-8), 33.37 ppm (C-7), 33.20 ppm (C-9), 25.62 ppm (C-4).

1i.) [(1S,2R,3aS,9aS)-5-metoxi-1-(metoximetoximetil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naft-2-il] 4-fenilbenzoát (**TREP-8**) előállítás



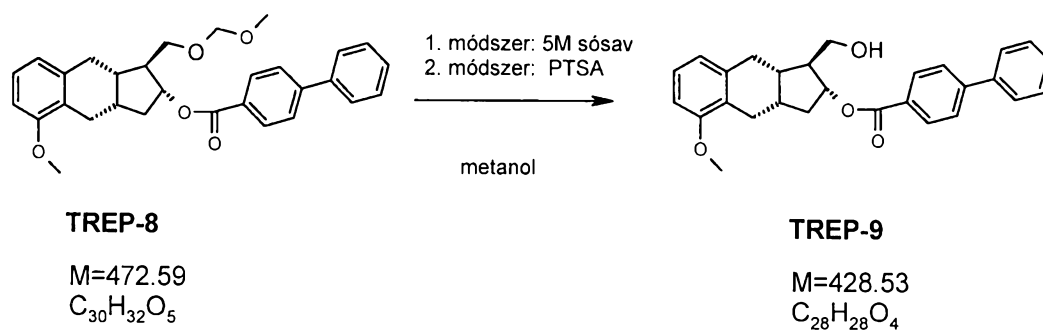
50 ml piridinben nitrogén atmoszférában feloldunk 22 g **TREP-7**-et (75 mmol) és hozzáadunk 17,9 g (82 mmol) p-fenil-benzoil-kloridot (PPB-Cl) max. 50°C-on. A reakcióelegyet 50-60°C-on kevertetjük. A reakció lejárás után etanolt és vizet adunk hozzá, majd lehűtjük 0/5°C-ra. 3 óra kevertetés után a kristályokat szűrjük, mossuk etanol és víz elegyével.

Termelés: 34,1 g (96 %) fehér kristály. Op: 106-107 °C.

NMR adatok: (CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 8.06 ppm (H-26 és H-26', 2), m (d), J=8.5 Hz; 7.65-7.59 ppm (H-27, H-27', H-30 és H-30', 4), m, (in: 7.63 ppm (H-27 és H-27', 2), m (d), J=8.5 Hz és 7.61 ppm (H-30 és H-30', 2), m (d), J~7.5 Hz); 7.47 ppm (H-31 és H-31', 2), m (t), J~7.5 Hz; 7.39 ppm (H-32, 1), m (t/tt), J=7.4 Hz; 7.15 ppm (H-22, 1), t, J=7.8 Hz; 6.83 ppm (H-23, 1), d, J=7.5 Hz; 6.79 ppm (H-21, 1), d, J=8.1 Hz; 5.23 ppm (H-11, 1), td, J=8.7 Hz és 6.2 Hz; 4.64 ppm (H-15, 2), m (s); 3.83 ppm (H-2, 3), s; 3.72-3.63 ppm (H-13, 2), m (in: 3.69 ppm (H-13a, 1), dd, J=9.9 Hz és 4.8 Hz és 3.66 ppm (H-13b, 1), dd, J=9.9 Hz és 5.3 Hz); 3.35 ppm (H-17, 3), s; 2.87 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (dd), J=14.7 Hz és 6.1 Hz; 2.68-2.58 ppm (H-4b és H-7b, 2), m (in: 2.65 ppm (H-7b, 1), dd, J=15.1 Hz és 6.3 Hz és 2.62 ppm (H-4b, 1), dd, J=15.5 Hz és 6.2 Hz); 2.53-2.40 ppm (H-9 és H-10a, 2), m (in: 2.475 ppm (H-10a, 1), m és 2.465 ppm (H-9, 1), m); 2.305 ppm (H-8, 1), m (tt), J=9.4 Hz és 6.3 Hz; 2.01 ppm (H-12, 1), m (tt), J=8.9 Hz és 4.9 Hz; 1.41 ppm (H-10b, 1), m; <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 166.40 ppm (C-24), 156.74 ppm (C-3), 145.65 ppm (C-28), 140.18 ppm (C-29), 140.03 ppm (C-6), 130.20 ppm (C-26 és C-26', 2), 129.35 ppm (C-25), 129.03 ppm (C-31 és C-31', 2), 128.22 ppm (C-32), 127.39 ppm (C-30 és C-30', 2), 127.10 ppm (C-27 és C-27', 2), 126.69 (C-5), 126.38 ppm (C-22), 120.71 ppm (C-23), 108.46 ppm (21), 96.72 ppm (C-15), 76.16 ppm (C-11), 67.41 ppm (C-13), 55.65 ppm (C-2), 55.32 ppm (C-17), 50.16 ppm (C-12), 37.93 ppm (C-10), 37.55 ppm (C-8), 33.70 ppm (C-9), 33.28 ppm (C-7), 25.72 ppm (C-4).

1j.) [(1S,2R,3aS,9aS)-1-(hidroximetil)-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naft-

-2-il] 4-fenilbenzoát (**TREP-9**) előállítása



140 ml tetrahidrofuranban feloldunk 28 g (59,2 mmol) **TREP-8**-t, hozzáadunk 280 ml metanolt. Hozzáadunk

i1. módszer szerint 140 ml 5 M sósavoldatot és kevertetjük 45-50°C-on

i2. módszer szerint 14 g p-toluol-szulfonsav monohidrátot.

A reakció lejátszódása után semlegesítjük NaHCO<sub>3</sub> oldattal, és lepároljuk a szerves oldószereket. A párlási maradékot etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk. A nyersterméket szilikagélen, hexán és etil-acetát elegyével kromatografáljuk.

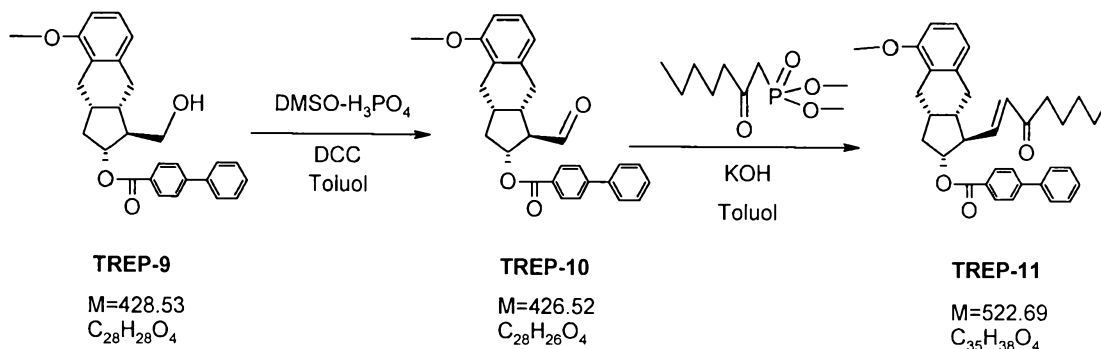
Termelés: 23,4 g (92 %) színtelen olaj.

NMR adatok: (CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 8.05 ppm (H-26 és H-26', 2), m (d), J=8.5 Hz; 7.65-7.58 ppm (H-27, H-27', H-30 és H-30', 4), m, (in: 7.63 ppm (H-27 és H-27', 2), m (d), J=8.5 Hz és 7.60 ppm (H-30 és H-30', 2), m (d), J~7.4 Hz); 7.46 ppm (H-31 és H-31', 2), m (t), J~7.5 Hz; 7.39 ppm (H-32, 1), m (t/tt), J=7.3 Hz; 7.14 ppm (H-22, 1), t, J=7.8 Hz; 6.82-6.76 ppm (H-21 és H-23, 2), m (in: 6.792 ppm (H-23, 1), d, J~7.3 Hz és 6.788 ppm (H-21, 1), d, J~8.4 Hz); 5.21 ppm (H-11, 1), td, J=9.3 Hz és 6.5 Hz; 3.84 ppm (H-2, 3), s; 3.71 ppm (H-13, 2), m; 2.86-2.76 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.82 ppm (H-7a, 1), dd, J=14.6 Hz és 6.3 Hz és 2.80 ppm (H-4a, 1), dd, J=15.0 Hz és 6.2 Hz); 2.73-2.64 ppm (H-4b és OH-13, 2), m (in: 2.70 ppm (H-4b, 1), dd, J=15.1 Hz és 5.8 Hz és 2.67 ppm (OH-13, 1), széles); 2.56 ppm (H-7b, 1), dd, J=14.6 Hz és 5.6 Hz; 2.45 ppm (H-9, 1), m; 2.40-2.31 ppm (H-8 és H-10a, 2), m (in: 2.365 ppm (H-10a, 1), m, J~11.9 és 7.0 és 2.35 ppm (H-8, 1), m, J=10.4 Hz és 7.1 Hz); 1.71 ppm (H-12, 1), m tt, J=9.2 Hz és 4.1 Hz; 1.53 ppm (H-10b, 1), dt, J=12.1 Hz és 9.5 Hz; <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 167.40 ppm (C-24), 156.86 ppm (C-3), 146.01 ppm (C-28), 140.08 ppm (C-29), 139.79 ppm (C-6), 130.34 ppm (C-26 és C-26', 2), 129.06 ppm (C-31 és C-31', 2), 128.83 ppm (C-25), 128.32 ppm (C-32), 127.41 ppm (C-30 és C-30', 2), 127.16 ppm (C-27 és C-27', 2), 126.51 (C-5), 126.42 ppm (C-22), 120.88 ppm (C-23), 108.52 ppm (C-21), 75.40 ppm (C-11), 61.16 ppm (C-13), 55.69 ppm (C-2), 52.83 ppm (C-12), 37.56 ppm (C-10), 36.32 ppm (C-8), 33.01 ppm (C-9), 32.71 ppm (C-7), 25.48 ppm (C-4).

1k.) [(1R,2R,3aS,9aS)-5-metoxi-1-[(E)-3-oxookt-1-enil]-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklo-

1932012

## penta[b]naft-2-il] 4-fenilbenzoát (TREP-11) előállítás



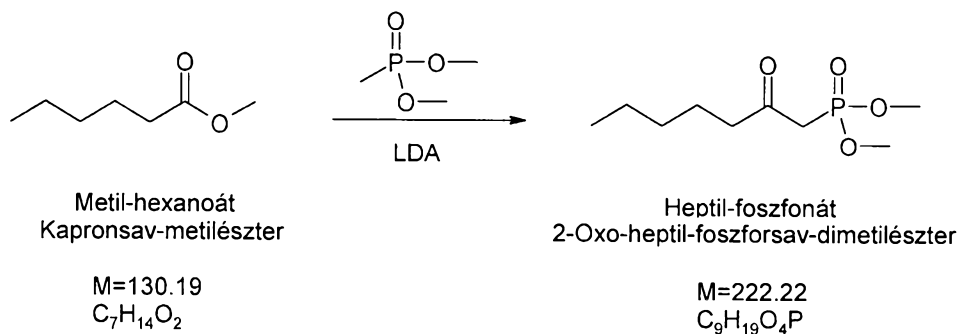
20 g (46,7 mmol) **TREP-9**-et inert atmoszférában feloldunk 200 ml vízmentes toluolban. Hozzáadunk 30 g diciklohexil-karbodiimidet (DCC) és 10 ml foszforsavas dimetil-szulfoxidot. A reakcióelegyet 50°C-ra melegítjük, és részletekben hozzáadunk további 5 ml foszforsavas dimetil-szulfoxidot. Az oxidáció teljessé válása után a reakcióelegyet -10°C-ra hűtjük, hozzáadunk 4 g (71 mmol) kálium-hidroxidot a hőmérséklet tartása mellett, majd beadagoljuk 10,9 g (49 mmol) 2-oxo-heptil-foszforsav-dimetil-észter toluolos oldatát. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet savoldatra öntjük, kevertetjük. A kivált kristályokat szűrjük, mossuk. A szűrlet fázisait elválasztjuk, a szerves fázist 1M nátrium-hidrogén-karbonát oldattal majd híg sóoldattal mossuk. A szerves fázist bepároljuk és szilikagél oszlopon toluol:hexán eluenssel kromatografálva tisztítjuk.

Termelés: 23 g (95 %) világosbarna olaj.

NMR adatok: (CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 8.00 ppm (H-26 és H-26', 2), m (d), J=8.3 Hz; 7.64-7.56 ppm (H-27, H-27', H-30 és H-30', 4), m, (in: 7.61 ppm (H-27 és H-27', 2), m (d), J=8.4 Hz és 7.59 ppm (H-30 és H-30', 2), m (d), J~7.7 Hz); 7.45 ppm (H-31 és H-31', 2), m (t), J~7.5 Hz; 7.38 ppm (H-32, 1), m (t/tt), J=7.3 Hz; 7.165 ppm (H-22, 1), t, J=7.9 Hz; 6.83-6.76 ppm (H-13, H-21 és H-23, 3), m (in: 6.80 ppm (H-21 és H-23, 2), d, J=7.9 Hz és 6.80 ppm (H-13, 1), dd, J=15.8 Hz és 8.3 Hz); 6.12 ppm (H-14, 1), d, J=15.8 Hz; 5.18 ppm (H-11, 1), td, J=9.6 Hz és 6.2 Hz; 3.83 ppm (H-2, 3), m (s); 2.79-2.70 ppm (H-4 és H-7a, 3), m (in: 2.75 ppm (H-7a, 1), dd, J=14.7 Hz és 5.9 Hz és 2.73 ppm (H-4, 2), d, J=5.5 Hz); 2.62-2.48 ppm (H-7b, H-9, H-10a és H-16, 5), m (in: 2.565 ppm (H-9, 1), m; 2.55 ppm (H-16, 1), t, J=7.4 Hz; 2.53 ppm (H-10a, 1), m; 2.515 ppm (H-7b, 1), m); 2.40-2.27 ppm (H-8 és H-12, 2), m (in: 2.36 ppm (H-12, 1), m és 2.31 ppm (H-8, 1), m); 1.67-1.53 ppm (H-17, 2), m (tt), J=7.4 Hz, 1.38-1.22 ppm (H-10b, H-18 és H-19, 5), m (in: 1.34 ppm (H-10b, 1), m (dt), J~11.8 Hz és 9.6 Hz; 1.29 ppm (H-19, 2) m és 1.28 ppm (H-18, 2) m); 0.87 ppm (H-20, 3), m (t), J=6.9 Hz; <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 200.85 ppm (C-15), 166.23 ppm (C-24), 156.99 ppm (C-3), 146.53 ppm (C-13), 145.89 ppm (C-28), 140.14 ppm (C-29), 139.28 ppm (C-6), 131.85 ppm (C-14), 130.22 ppm (C-26 és C-26', 2), 129.05 ppm (C-31 és C-31', 2), 128.93 ppm (C-25), 128.28 ppm (C-32), 127.41 ppm (C-30 és C-31', 2), 127.14 ppm (C-27 és C-27', 2), 126.70 ppm (C-22), 126.23 ppm (C-5), 120.93 ppm (C-23), 108.76 ppm (C-21), 77.31 ppm (C-11), 55.69 ppm (C-2), 53.49 ppm (C-12), 40.24 ppm (C-8),

40.16 ppm (C-16), 37.89 ppm (C-10), 33.16 ppm (C-9), 31.88 ppm (C-7), 31.58 ppm (C-18), 25.32 ppm (C-4), 24.08 ppm (C-17), 22.60 ppm (C-19), 14.05 ppm (C-20).

#### 2-Oxo-heptil-foszforsav-dimetil-észter előállítása



#### LDA előállítása

Nitrogén atmoszférában keveretetés közben feloldunk 13,6 ml tetrahydrofuranban (THF) 3,017 g diizopropil-amint, hozzáadagolunk  $0 \pm 5^\circ\text{C}$ -on 17,9 ml butil-lítium (BuLi) oldatot (1,6M hexános oldat). 1 órát kevertetjük szobahőmérsékleten.

#### Foszfónát képzés

Nitrogén atmoszférában keveretetés közben feloldunk 10,2 mL THF-ben 1,85 g dimetil-metilfoszfónátot és 1,77 ml metil-hexanoátot. Lehűtjük  $0/-5^\circ\text{C}$ -ra és hozzácepegtetjük az LDA oldatot  $0/-5^\circ\text{C}$ -on kb. 30 perc alatt.  $0/-5^\circ\text{C}$ -on 1 órát kevertetjük a reakcióelegyet, majd hozzáadunk 37 ml 2 M  $\text{NaHCO}_3$ -oldatot. 1 órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist extraháljuk terc-butil-metil-éterrel (TBME). Az egyesített szerves fázist mossuk telített nátrium-klorid oldattal. A szerves fázist vákuumban bepároljuk, vízmentesítjük toluol ledesztillálásával rotán,  $45 \pm 5^\circ\text{C}$ -os vízfürdőben.

Termelés: 2,718 g (90%) sárga olaj.

NMR adatok: (DMSO),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz): 3.65 ppm (H-9 és H-10, 6), d,  $J=11.2$  Hz; 3.26 ppm (H-1, 2), m (d),  $J=22.1$  Hz, 2.555 ppm (H-3, 2), t,  $J=7.2$  Hz; 1.45 ppm (H-4, 2), qui (tt),  $J=7.3$  Hz; 1.32-1.15 ppm (H-5 és H-6, 4), m, (in: 1.26 ppm (H-6, 2), m és 1.20 ppm (H-5, 2), m); 0.85 ppm (H-7, 3), t,  $J=7.2$  Hz;  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 202.23 ppm (C-2), d,  $J=5.9$  Hz; 52.47 ppm (C-9 és C-10, 2), d,  $J=6.3$  Hz; 43.04 ppm (C-3), d,  $J=1.4$  Hz; 40.21 ppm (C-1), d,  $J=125.5$  Hz, 30.50 ppm (C-5); 22.40 ppm (C-4); 21.82 ppm (C-6), 13.72 ppm (C-7);  $^{31}\text{P}$  NMR (202.46 MHz): 23.52 ppm (P-8), m.

11.) [(1R,2R,3aS,9aS)-1-[(E)-3-hidroxiokt-1-enil]-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naft-2-il] 4-fenilbenzoát ( **TREP-12**) előállítása

Nitrogén atmoszférában 190 ml vízmentes tetrahydrofuranban feloldunk 19 g **TREP-11**-t (36,3 mmol), és lehűtjük az oldatot  $0-5^\circ\text{C}$ -ra. Hozzáadunk 36,3 ml (36,3 mmol) oxazaborolidin oldatot (1M-os toluolos oldat). Lehűtjük  $(-30)^\circ\text{C}$ -ra és hozzácepegtetünk 9,5 ml (99 mmol) borán-dimetil-szulfid komplexet  $(-30)^\circ\text{C}$ -on. A hőfokot tartva kevertetjük a reakcióelegyet. A reakció lejátszódása

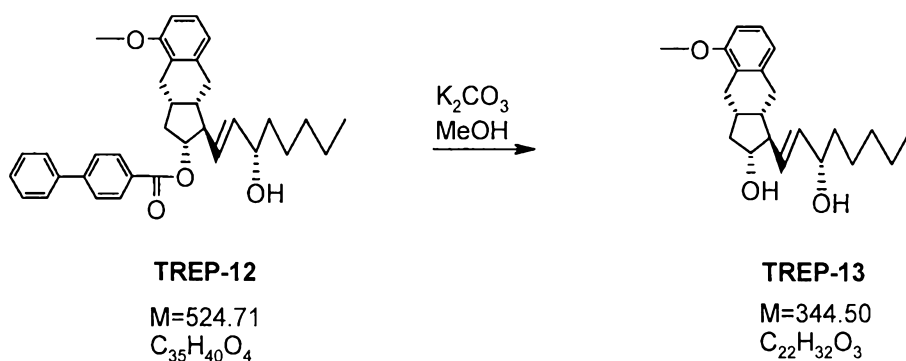


után (-15) °C-ra melegítjük, és óvatosan hozzáadagolunk metanolt (erős habzás és melegedés). Beadagolás után kevertetjük 30 percet, majd hozzáadagolunk NaHSO<sub>4</sub> oldatot 0-5°C-on. A kiváló kristályokat szűrjük, toluollal mossuk. A szűrletet 3 x 50 ml toluollal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószer szürése után bepároljuk.

Termelés: 18,2 g (95,8 %) világosbarna olaj.

NMR adatok: (CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 8.02 ppm (H-26 és H-26', 2), m (d), J=8.4 Hz; 7.63-7.56 ppm (H-27, H-27', H-30 és H-30', 4), m, (in: 7.60 ppm (H-27 és H-27', 2), m (d), J=8.3 Hz és 7.59 ppm (H-30 és H-30', 2), m (d), J~7.1 Hz); 7.45 ppm (H-31 és H-31', 2), m (t), J~7.4 Hz; 7.38 ppm (H-32, 1), m (t/tt), J=7.3 Hz; 7.15 ppm (H-22, 1), m (t), J=7.8 Hz; 6.83-6.76 ppm (H-21 és H-23, 2), m (in: 6.79 ppm (H-21 és H-23, 2), m); 5.635 ppm (H-13, 1), dd, J=15.4 Hz és 7.6 Hz; 5.54 ppm (H-14, 1), m (dd), J=15.4 Hz és 6.4 Hz, 5.09 ppm (H-11, 1), td, J=9.5 Hz és 6.1 Hz, 4.085 ppm (H-15, 1), m (q), J=6.4 Hz, 3.82 ppm (H-2, 3), m (s), 2.79-2.70 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.74 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (dd), J~13.8 Hz és ~5.5 Hz); 2.665 ppm (H-4b, 1), m (dd), J=14.9 Hz és 5.2 Hz, 2.57-2.41 ppm (H-7b, H-9 és H-10a, 3), m (in: 2.51 ppm (H-7, 1), m (dd), J=14.6 Hz és 4.6 Hz; 2.48 ppm (H-9, 1), m; 2.47 ppm (H-10a, 1), m); 2.25-2.11 ppm (H-8 és H-12, 2), m, (in: 2.20 ppm (H-12, 1), m és 2.18 ppm (H-8, 1), m); 1.68 ppm (OH-15, 1), broad; 1.60-1.39 ppm (H-16, 2), m, (in: 1.51 ppm (H-16a, 1), m és 1.45 ppm (H-16b, 1), m); 1.38-1.18 ppm (H-10b, H-17, H-18 és H-19, 7), m, (in: 1.31 ppm (H-10b és H-17a, 2), m; 1.25 ppm (H-17b, H-18 és H-19, 5) m); 0.85 ppm (H-20, 3), m (t), J=6.8 Hz <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 166.50 ppm (C-24), 156.90 ppm (C-3), 145.71 ppm (C-28), 140.18 ppm (C-29), 139.89 ppm (C-6), 135.69 ppm (C-13), 131.52 ppm (C-14), 130.18 ppm (C-26 és C-26', 2), 129.26 ppm (C-25), 129.03 ppm (C-31 és C-31', 2), 128.22 ppm (C-32), 127.38 ppm (C-30 és C-30', 2), 127.10 ppm (C-27 és C-27', 2), 126.55 ppm (C-5), 126.49 (C-22), 120.87 ppm (C-23), 108.58 ppm (C-21), 77.84 ppm (C-11), 72.76 ppm (C-15), 55.68 ppm (C-2), 53.53 ppm (C-12), 40.14 ppm (C-8), 37.66 ppm (C-10), 37.26 ppm (C-16), 33.00 ppm (C-9), 32.02 ppm (C-7), 31.86 ppm (C-18), 25.53 ppm (C-4), 25.12 ppm (C-17), 22.71 ppm (C-19), 14.14 ppm (C-20).

1m) (1R,2R,3aS,9aS)-1-[(E,3S)-3-hidroxiokt-1-enil]-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naft-2-ol (TREP-13) előállítás



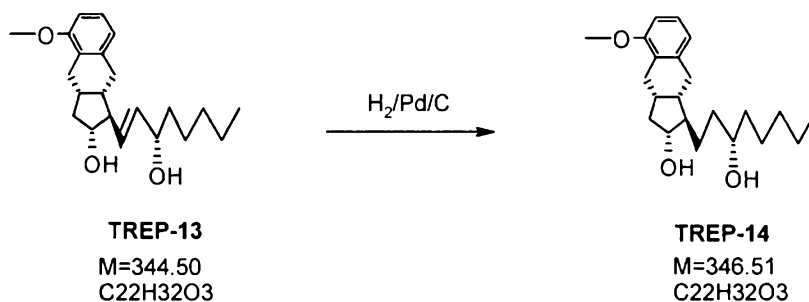
Feloldunk 17 g (32,4 mmol) TREP-12-t 170 ml metanolban és hozzáadunk 4,2 g (30,3 mmol)

$K_2CO_3$ -ot és  $40^\circ C$ -on kevertetjük a reakció lejátszódásáig. A megfelelő konverzió elérése után lehűtjük a reakcióelegyet  $0^\circ C$ -ra, és részletekben foszforsav oldatot adunk hozzá. Az eközben kivált p-fenil-benzoil-metilészter (PPB-metilészter) kristályokat szűrjük és mossuk. A szűrletet beszűkítjük, vizet és toluolt adunk hozzá és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist toluollal extraháljuk, majd  $Na_2SO_4$ -on szárítjuk, a szárítószert szűrjük, a szűrletet bepároljuk, és szilikagél oszlopon (hexán:t-butil-metil-éter eleggyel) kromatografálva tisztítjuk. A főfrakciót hexán és t-butil-metil-éter: hexán elegyből kristályosítjuk. A kivált kristályokat szűrjük, mossuk és szárítjuk.

Termelés: 8 g (72 %) fehér kristály. Op:  $75-77^\circ C$ .

NMR adatok: (CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 7.10 ppm (H-22, 1), t, J=7.8 Hz; 6.78-6.70 ppm (H-21 és H-23, 2), m (in: 6.75 ppm (H-21, 1), m (d), J=8.3 Hz és 6.73 ppm (H-23, 1), m (d), J=7.4 Hz); 5.52-5.42 ppm (H-13 és H-14, 2), m (in: 5.47 ppm (H-13 és H-14, 2), m); 4.04 ppm (H-15, 1), m, J=6.5 Hz és 3.2 Hz; 3.80 ppm (H-2, 3), s; 3.70 ppm (H-11, 1), td, J=10.1 Hz és 6.1 Hz; 2.70-2.46 ppm (H-4a, H-7a, H-7b, OH-11 és OH-15, 5), m (in: 2.66 ppm (H-4a, 1), m (dd), J=14.9 Hz és 6.2 Hz; 2.63 ppm (H-7a, 1), m (dd), J~14.9 Hz és ~6.1 Hz; 2.59 ppm (H-4b, 1), m (dd), J=14.7 Hz és 5.6 Hz; 2.57 ppm (OH-11 és OH-15, 2), m (broad)); 2.40-2.27 ppm (H-7b és H-9, 2), m (in: 2.37 ppm (H-7b, 1), m (dd), J=14.3 Hz és 5.4 Hz; 2.32 ppm (H-9, 1), m); 2.23-2.13 ppm (H-10a, 1), m, (in: 2.19 ppm (H-10a, 1), m (ddd), J=12.1 Hz, 7.4 Hz és 6.4 Hz); 2.02 ppm (H-8, 1), m (tt), J=10.9 Hz és 5.5 Hz; 1.71 ppm (H-12, 1), m; 1.57 ppm (H-16a, 1), m; 1.48 ppm (H-16b, 1), m; 1.43-1.23 ppm (H-17, H-18 és H-19, 6), m, (in: 1.37 ppm (H-17a, 1), m; 1.33 ppm (H-19, 2), m; 1.325 ppm (H-17b, 1), m; 1.32 ppm (H-18, 2), m); 1.08 ppm (H-10b, 1) m(dt/q), J=11.7 Hz és 10.5 Hz; 0.91 ppm (H-20, 3), m (t), J=6.9 Hz; <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 156.81 ppm (C-3), 140.33 ppm (C-6), 136.20 ppm (C-14), 133.38 ppm (C-13), 126.87 ppm (C-5), 126.38 (C-22), 120.77 ppm (C-23), 108.58 ppm (C-21), 75.87 ppm (C-11), 73.32 ppm (C-15), 56.94 ppm (C-12), 55.71 ppm (C-2), 40.61 ppm (C-8), 40.49 ppm (C-10), 37.29 ppm (C-16), 32.73 ppm (C-9), 32.21 ppm (C-7), 31.85 ppm (C-18), 25.54 ppm (C-4), 25.37 ppm (C-17), 22.78 ppm (C-19), 14.18 ppm (C-20).

1n) (aS,1R,2R,3aS,9aS)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-5-metoxi- $\alpha$ -pentil-1H-benz[f]inden-1-propanol (TREP-14) előállítása



Feloldunk 77 ml metil-etil-ke-ton és 154 ml etanol eleggyében 7,7 g (22,3 mmol) TREP-13-t. A reakcióelegyet 0,77 g nátrium-nitrittel dezaktívált 10%-os csontszenes palládium katalizátorral 6 bar

nyomáson hidrogénezzük. A reakció lejátszódása után a katalizátort szűrjük, etil-acetáttal mossuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk, hexán és etil-acetát elegyből kristályosítjuk.

Termelés: 6,4 g (83 %) fehér kristály. Op: 71-72 °C.

NMR adatok: (CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 7.09 ppm (H-22, 1), t, J=7.8 Hz; 6.78-6.71 ppm (H-21 és H-23, 2), m (in: 6.75 ppm (H-23, 1), m (d), J~7.4 Hz és 6.74 ppm (H-21, 1), m (d), J=8.1 Hz); 3.80 ppm (H-2, 3), s; 3.71 ppm (H-11, 1), td, J=9.6 Hz és 6.1 Hz; 3.59 ppm (H-15, 1), m; 2.83-2.69 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.79 ppm (H-4a, 1), m (dd), J=14.7 Hz és 6.1 Hz; 2.74 ppm (H-7a, 1), m (dd), J=14.3 Hz és 6.2 Hz); 2.51-2.40 ppm (H-4b és H-7b, 2), m (in: 2.47 ppm (H-4b, 1), m (dd), J=14.8 Hz és 6.5 Hz; 2.44 ppm (H-7b, 1), m (dd)), J=14.4 Hz és 6.6 Hz); 2.40-2.19 ppm (H-9 és OH-11/OH-15, 2), m (in: 2.31 ppm (OH-11/OH-15, 1), széles és 2.22 ppm (H-9, 1), m, J=10.2 Hz és ~7.0 Hz); 2.19-1.97 ppm (H-10a és OH-11/OH-15, 2), m (in: 2.155 ppm (H-10a, 1), m (ddd), J=11.7 Hz, 7.4 Hz és 6.1 Hz és 2.08 ppm (OH-11/OH-15, 1), széles); 1.92-1.74 ppm (H-8 és H-11/H-15/víz, 2), m (in: 1.87 ppm (H-8, 1), m (tt), J=10.0 Hz és 6.4 Hz és 1.81 ppm (OH-11/OH-15, 1), broad); 1.69-1.50 ppm (H-13 és H-14, 4), m (in: 1.62 ppm (H-13a és H-14a, 2) m; 1.57 ppm (H-13b, 1), m és 1.55 ppm (H-14b, 1), m); 1.50-1.38 ppm (H-16 és H-17a, 3), m (in: 1.47 ppm (H-16a, 1), m és 1.435 ppm (H-16b, 1), m és 1.43 ppm (H-17a, 1), m); 1.38-1.22 ppm (H-12, H-17b, H-18 és H-19, 6), m (in: 1.32 ppm (H-19, 2), m; 1.31 ppm (H-17b, 1), m; 1.30 ppm (H-12 és H-18, 3), m); 1.14 ppm (H-10b, 1), m (dt), J=11.5 Hz és 10.1 Hz; 0.90 ppm (H-20, 3), m (t), J=6.9 Hz; <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 156.64 ppm (C-3), 140.65 ppm (C-6), 127.09 ppm (C-5), 126.26 (C-22), 120.60 ppm (C-23), 108.51 ppm (C-21), 77.51 ppm (C-11), 72.70 ppm (C-15), 55.72 ppm (C-2), 52.40 ppm (C-12), 41.54 ppm (C-10), 41.44 ppm (C-8), 37.58 ppm (C-16), 35.14 ppm (C-14), 33.82 ppm (C-7), 32.96 ppm (C-9), 32.05 ppm (C-18), 28.77 ppm (C-13), 25.88 ppm (C-4), 25.52 ppm (C-17), 22.78 ppm (C-19), 14.18 ppm (C-20).

1o) (1R,2R,3aS,9aS)- 1-[(3S)-3-hidroxioktil]-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benz[f]inden- 2,5-diol (**TREP-15**) előállítása

Nitrogén atmoszférában 2,4 l 1-dodekántiolhoz adunk 400 g vízmentes alumínium-kloridot és lehűtjük 0-5°C-ra. Hozzáadjuk 200 g **TREP-14** 560 ml diklórmétánnal készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet kevertetés közben 4 l vízre öntjük, és 664 ml 2M-os nátrium-hidrogén-szulfát oldatot adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk. A maradékot hexánnal kristályosítjuk. A kristályokat szűrjük, hexán-etil-acetát elegyből átkristályosítjuk.

Termelés: 182 g (95%) fehér kristály. Op: 113-115 °C.

NMR adatok:(CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 6.99 ppm (H-22, 1), t, J=7.7 Hz; 6.73 ppm (H-23, 1), d, J=7.4 Hz; 6.65 ppm (H-21, 1), d, J=8.0 Hz; 4.95 ppm (OH-3, 1), s; 3.75 ppm (H-11, 1), td, J=9.4

Hz és 6.2 Hz; 3.62 ppm (H-15, 1), m; 2.78-2.675 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.735 ppm (H-7a, 1), m (dd), J=14.0 Hz és 7.0 Hz; 2.72 ppm (H-4a, 1), m (dd), J=14.6 Hz és 6.5 Hz); 2.51-2.42 ppm (H-4b és H-7b, 2), m (in: 2.47 ppm (H-4b, 1), m (dd), J=14.6 Hz és 6.3 Hz; 2.46 ppm (H-7b, 1), m (dd)), J=14.2 Hz és 6.2 Hz); 2.28 ppm (H-9, 1), m, J=10.3 Hz, ~7.3 Hz és ~6.5 Hz; 2.175 ppm (H-10a, 1), m (ddd/dt), J=12.0 Hz, 7.3 Hz és 6.4 Hz; 1.95-1.85 ppm (H-8, 1), m (in: 1.90 ppm (H-8, 1), m (tt), J=10.0 Hz és 6.2 Hz); 1.72-1.61 ppm (H-13a és H-14a, 2), m (in: 1.655 ppm (H-14a, 1), m és 1.65 ppm (H-14a, 1), m); 1.61-1.51 ppm (H-13b és H-14b, 2), m (in: 1.56 ppm (H-14b, 1), m és 1.55 ppm (H-13b, 1), m); 1.51-1.385 ppm (H-16 és H-17a, 3), m (in: 1.48 ppm (H-16a, 1), m és 1.44 ppm (H-16b és H-17a, 2), m); 1.385-1.22 ppm (H-12, H-17b, H-18 és H-19, 6), m (in: 1.32 ppm (H-19, 2), m; 1.31 ppm (H-17b, 1), m; 1.305 ppm (H-18, 2), m; 1.285 ppm (H-12, 1), m); 1.16 ppm (H-10b, 1), dt, J=11.8 Hz és 10.2 Hz; 0.90 ppm (H-20, 3), m (t), J=6.9 Hz; <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 152.65 ppm (C-3), 141.00 ppm (C-6), 126.39 (C-22), 124.60 ppm (C-5), 120.67 ppm (C-23), 113.15 ppm (C-21), 77.56 ppm (C-11), 72.79 ppm (C-15), 52.30 ppm (C-12), 41.50 ppm (C-10), 41.41 ppm (C-8), 37.58 ppm (C-16), 35.09 ppm (C-14), 33.74 ppm (C-7), 33.00 ppm (C-9), 32.05 ppm (C-18), 28.78 ppm (C-13), 26.12 ppm (C-4), 25.52 ppm (C-17), 22.79 ppm (C-19), 14.20 ppm (C-20).

lp.) 2-[[[(1R,2R,3aS,9aS)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3S)-3-hidroxioktil]-1H-benz[f]inden-5-il]oxi]-ecetsav-etilészter (**TREP-16**) előállítás

170 g (0,51 mol) **TREP-15**-öt feloldunk 3,4 l acetonban. Hozzáadunk 340 g (2,46 mol) vízmentes kálium-karbonátot, 89,6 g (0,536 mol) brómcetsav-etilésztert és kevertetjük a reakcióelegyet 30-35 °C-on. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk. A maradékból a terméket TBMÉ (terc-butil-metil-éter)-hexán elegyből kristályosítjuk, szűrjük, mossuk, szárítjuk.

Termelés: 203 g (95%) fehér kristály. Op: 53-55 °C.

NMR adatok:

(CDCl<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 7.03 ppm (H-22, 1), t, J=7.8 Hz; 6.78 ppm (H-23, 1), d, J=7.4 Hz; 6.605 ppm (H-21, 1), d, J=8.2 Hz; 4.58 ppm (H-2, 2), s; 4.23 ppm (H-24, 2), q, J=7.1 Hz; 3.66 ppm (H-11, 1), td, J=9.6 Hz és 6.2 Hz; 3.55 ppm (H-15, 1), m; 2.87 ppm (H-4a, 1), dd, J=14.7 Hz és 6.1 Hz; 2.80-2.455 ppm (H-4b, H-7a, OH-11 és OH-15, 4), m (in: 2.72 ppm (H-7a, 1), dd, J=14.2 Hz és 6.2 Hz; 2.67 ppm (OH-11 és OH-15, 2), 2.50 ppm (H-4b, 1), dd, J=14.7 Hz és 6.7 Hz); 2.42 ppm (H-7b, 1), dd, J=14.2 Hz és 6.8 Hz; 2.25-2.07 ppm (H-9 és H-10a, 2), m, (in: 2.20 ppm (H-9, 1), m, J=10.2 Hz, ~6.5-7.1 Hz; 2.125 ppm (H-10a, 1), m (ddd/dt), J~12.0 Hz, ~7.2 Hz és ~6.2 Hz), 1.83 ppm (H-8, 1), m (tt), J=9.9 Hz és 6.6 Hz; 1.70-1.57 ppm (H-13a és H-14a, 2), m (in: 1.635 ppm (H-14a, 1), m és 1.625 ppm (H-14a, 1), m); 1.57-1.36 ppm (H-13b, H-14b, H-16 és H-17a, 5), m (in: 1.50 ppm (H-14b, 1), m; 1.48 ppm (H-13b, 1), m; 1.435 ppm (H-16a, 1), m; 1.415 ppm (H-17a, 1), m, 1.40 ppm (H-16b, 1), m); 1.36-1.19 ppm (H-12, H-17b, H-18, H-19 és H-25, 9), m (in: 1.295 ppm (H-19, 2), m;

1.28 ppm (H-17b, 1), m; 1.275 ppm (H-18, 2), m; 1.27 ppm (H-25, 3), t,  $J=7.1$  Hz; 1.24 ppm (H-12, 1), m); 1.14 ppm (H-10b, 1), dt,  $J=11.6$  Hz és  $10.2$  Hz; 0.88 ppm (H-20, 3), t,  $J=6.9$  Hz;  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 169.32 ppm (C-1), 154.94 ppm (C-3), 141.15 ppm (C-6), 127.92 (C-5), 126.11 ppm (C-22), 121.55 ppm (C-23), 109.76 ppm (C-21), 77.16 ppm (C-11), 72.47 ppm (C-15), 66.12 ppm (C-2), 61.26 ppm (C-24), 52.31 ppm (C-12), 41.27 ppm (C-8), 41.25 ppm (C-10), 37.49 ppm (C-16), 35.06 ppm (C-14), 33.88 ppm (C-7), 32.80 ppm (C-9), 31.99 ppm (C-18), 28.63 ppm (C-13), 26.08 ppm (C-4), 25.47 ppm (C-17), 22.71 ppm (C-19), 14.22 (C-25), 14.13 ppm (C-20).

1q.) 2-[[[(1R,2R,3aS,9aS)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3S)-3-hidroxioktil]-1H-benz[f]inden-5-il]oxi]- ecetsav (treprostinil) előállítás

180 g (0,43 mol) **TREP-16**-ot (etil-észter) feloldunk 650 ml tetrahidrofuranban. Nitrogén atmoszférában, szobahőmérsékleten hozzáadunk 2,7 l 0,5 M-os nátrium-hidroxid oldatot és szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet desztillált metil-tercier-butil-éterrel mossuk, majd a lúgos vizes fázishoz metil-tercier-butil-étert adunk és 1M-os nátrium-hidrogén-szulfát oldattal a pH-t  $\leq 3$ -ra állítjuk. A savas vizes fázist metil-tercier-butil-éterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, bepároljuk.

Termelés: 165g (98%) magától kristályosodó olaj.

NMR adatok ( $d_6$ -DMSO),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz): 12.915 (COOH-1, 1), broad; 7.03 ppm (H-22, 1), t,  $J=7.8$  Hz; 6.76 ppm (H-23, 1), d,  $J=7.4$  Hz; 6.68 ppm (H-21, 1), d,  $J=8.2$  Hz; 4.62 ppm (H-2, 2), s; 4.47 ppm (OH-11, 1), broad; 4.21 ppm (OH-15, 1), broad; 3.47 ppm (H-11, 1), m (q),  $J\sim 8.0$  Hz; 3.35 ppm (H-15, 1), m, 2.80-2.60 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.725 ppm (H-4a, 1), dd,  $J=14.7$  Hz és  $6.2$  Hz; 2.67 ppm (H-7a, 1), dd,  $J=14.2$  Hz és  $6.2$  Hz); 2.48-2.34 ppm (H-4b és H-7b, 2), m (in: 2.49 ppm (H-4b, 1), dd,  $J=14.6$  Hz és  $6.6$  Hz; 2.39 ppm (H-7b, 1), dd,  $J=14.2$  Hz és  $6.5$  Hz); 2.11 ppm (H-9, 1), m (tq),  $J\sim 10.1$  Hz és  $\sim 6.7$  Hz; 1.955 ppm (H-10a, 1), m (ddd/dt),  $J=12.1$  Hz és  $6.7$  Hz; 1.76 ppm (H-8, 1), m (tt),  $J=10.0$  Hz és  $6.2$  Hz; 1.61 ppm (H-13a, 1) m; 1.53-1.33 ppm (H-14, H-16a és H-17a, 4), m (in: 1.46 ppm (H-14a, 1), m; 1.43 ppm (H-14b, 1), m; 1.38 ppm (H-17a, 1), m; 1.35 ppm (H-16a, 1), m); 1.33-1.15 ppm (H-13b, H-16b, H-17b, H-18 és H-19, 7), m (in: 1.32 ppm (H-13b, 1), m; 1.30 ppm (H-16b, 1), m; 1.275 ppm (H-19, 2), m; 1.26 ppm (H-17b, 1), m; 1.25 ppm (H-18, 2), m); 1.15-0.93 ppm (H-10b és H-13, 2), m (in: H-1.09 ppm (H-12, 1), m (tt),  $J=9.0$  Hz és  $6.1$  Hz; 1.00 ppm (H-10b, 1), m (ddd/dt),  $J=11.7$  Hz és  $10.2$  Hz); 0.87 ppm (H-20, 3), m (t),  $J=6.9$  Hz;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz): 170.36 ppm (C-1), 154.63 ppm (C-3), 140.56 ppm (C-6), 126.75 ppm (C-5), 125.85 (C-22), 120.65 ppm (C-23), 109.37 ppm (C-21), 75.44 ppm (C-11), 70.13 ppm (C-15), 64.96 ppm (C-2), 51.49 ppm (C-12), 41.15 ppm (C-10), 40.48 ppm (C-8), 37.06 ppm (C-16), 35.03 ppm (C-14), 33.37 ppm (C-7), 32.42 ppm (C-9), 31.53 ppm (C-18), 28.36 ppm (C-13), 25.62 ppm (C-4), 24.96 ppm (C-17), 22.18 ppm (C-19), 13.96 ppm (C-20).

1s.) (1R,2R,3aS,9aS)-2-[2-Hidroxi-1-[3(S)-hidroxioktil]-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benz[f]inden-5-iloxi] ecetsav nátrium só (treprostinil nátrium só) előállítása

1s1.) 150 g (0,384 mol) treprostinilt feloldunk 2 l etanolban. 26,2 g (0,211 mol) nátrium-karbonát monohidrátot adunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten, inert atmoszférában kevertetjük. Ha a szűrt minta pH-ja eléri a 7-9 értéket 5 µm pórusméretű szűrőn szűrjük, a szűrletet rotadeszten beszűkítjük kb. 225 g-ra. A sűrítményt oldjuk vízzel telített metil-tercier-butil-éterben és szobahőmérsékleten kristályosítjuk. A kristályokat szűrjük, mossuk, szobahőmérsékleten, vákuumban szárítjuk 20-50°C-on.

Termelés: 158g (100%), treprostinil nátrium monohidrát („A” forma) fehér kristály. Op: 95-99 °C.

1s2.) 150 g (0,384 mol) treprostinilt feloldunk 2 l etanolban. 35,5 g (0,422 mol) nátrium-hidrogén-karbonátot adunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten, inert atmoszférában kevertetjük. Ha a szűrt minta pH-ja eléri a 7-8 értéket 5 µm pórusméretű szűrőn szűrjük, a szűrletet rotadeszten beszűkítjük kb. 225 g-ra. A sűrítményt oldjuk vízzel telített metil-tercier-butil-éterben és szobahőmérsékleten kristályosítjuk. A kristályokat szűrjük, mossuk, szobahőmérsékleten, vákuumban szárítjuk 20-50°C-on.

Termelés: 158g (100%), treprostinil nátrium monohidrát („A” forma) fehér kristály. Op: 95-99 °C.

1s3.) 150 g (0,384 mol) treprostinilt feloldunk 2 l etanolban. 21 g (0,39 mol) nátrium-metilátot adunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten, inert atmoszférában kevertetjük oldódásig. Az oldatot 5 µm pórusméretű szűrőn szűrjük, a szűrletet rotadeszten beszűkítjük kb. 225 g-ra. A sűrítményt oldjuk vízzel telített metil-tercier-butil-éterben és szobahőmérsékleten kristályosítjuk. A kristályokat szűrjük, mossuk, szobahőmérsékleten, vákuumban szárítjuk 20-50°C-on.

Termelés: 158g (100%), treprostinil nátrium monohidrát („A” forma) fehér kristály. Op: 95-99 °C.

Treprostinil nátrium monohidrát („A” forma) analitikai jellemzése:

Op: 95-99 °C

DSC peak: 94-99 °C

Tisztaság: 99,9 HPLC ter.%

15-epi-Treprostinil: 0,0 HPLC ter.%

Víztartalom: 4,3 %

Fajlagos optikai forgatás (c = 1 %, metanol 25 °C): + 41 °

Szulfáthamu: 16,8 %

NMR adatok: (d6-DMSO), 1H NMR (500 MHz): 6.95 ppm (H-22, 1), t, J=7.8 Hz; 6.65 ppm (H-23, 1), d, J=7.4 Hz; 6.61 ppm (H-21, 1), d, J=8.2 Hz; 4.97-3.93 ppm (H-2, OH-11 és OH-15, 4), m (in: 4.54 ppm (OH-11, 1), broad; 4.32 ppm (OH-15, 1), broad; 4.13 ppm (H-2, 2), s); 3.47 ppm (H-11,

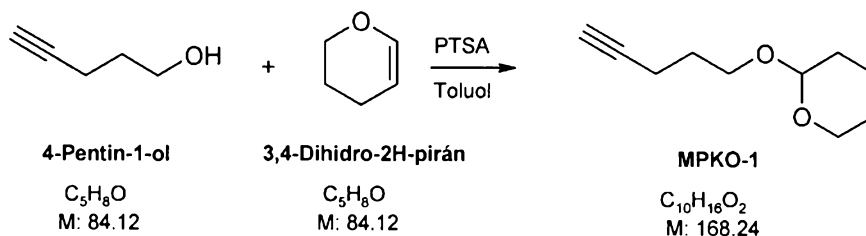
1), td,  $J=9.4$  Hz és  $6.2$  Hz;  $3.35$  ppm (H-15, 1), m (tt),  $J\sim 7.0$  Hz és  $4.3$  Hz;  $2.75$  ppm (H-4a, 1), dd,  $J=14.5$  Hz és  $6.1$  Hz;  $2.65$  ppm (H-7a, 1), dd,  $J=14.1$  Hz és  $6.1$  Hz;  $2.42$ - $2.32$  ppm (H-4b és H-7b, 2), m (in:  $2.38$  ppm (H-4b, 1), dd,  $J=14.5$  Hz és  $6.8$  Hz;  $2.355$  ppm (H-7b, 1), dd,  $J=14.1$  Hz és  $6.9$  Hz);  $2.08$  ppm (H-9, 1), m (tq),  $J\sim 10.1$  Hz és  $\sim 7.0$  Hz;  $1.96$  ppm (H-10a, 1), m (ddd/dt),  $J=12.1$  Hz és  $6.6$  Hz;  $1.73$  ppm (H-8, 1), m (tt),  $J=9.8$  Hz és  $6.7$  Hz;  $1.61$  ppm (H-13a, 1) m;  $1.52$ - $1.32$  ppm (H-14, H-16a és H-17a, 4), m (in:  $1.455$  ppm (H-14a, 1), m;  $1.42$  ppm (H-14b, 1), m;  $1.38$  ppm (H-17a, 1), m;  $1.34$  ppm (H-16a, 1), m);  $1.32$ - $1.16$  ppm (H-13b, H-16b, H-17b, H-18 és H-19, 7), m (in:  $1.31$  ppm (H-13b, 1), m;  $1.285$  ppm (H-16b, 1), m;  $1.275$  ppm (H-19, 2), m;  $1.26$  ppm (H-17b, 1), m;  $1.25$  ppm (H-18, 2), m);  $1.11$  ppm (H-12, 1), m (tt),  $J=9.0$  Hz és  $6.3$  Hz,  $1.02$  ppm (H-10b, 1), m (ddd/dt),  $J=11.3$  Hz és  $10.3$  Hz);  $0.865$  ppm (H-20, 3), m (t),  $J=6.9$  Hz;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $125.8$  MHz):  $171.55$  ppm (C-1),  $155.89$  ppm (C-3),  $139.91$  ppm (C-6),  $126.38$  ppm (C-5),  $125.52$  (C-22),  $119.30$  ppm (C-23),  $109.74$  ppm (C-21),  $75.53$  ppm (C-11),  $70.14$  ppm (C-15),  $68.29$  ppm (C-2),  $51.58$  ppm (C-12),  $41.26$  ppm (C-10),  $40.63$  ppm (C-8),  $37.06$  ppm (C-16),  $35.07$  ppm (C-14),  $33.59$  ppm (C-7),  $32.55$  ppm (C-9),  $31.54$  ppm (C-18),  $28.40$  ppm (C-13),  $25.82$  ppm (C-4),  $24.97$  ppm (C-17),  $22.19$  ppm (C-19),  $13.98$  ppm (C-20).

Treprostinil-nátrium só monohidrát („A” forma) DSC felvétele az 1. Ábrán látható.

Treprostinil-nátrium só monohidrát („A” forma) XRPD felvétele a 2. Ábrán látható.

## 2.) Példa

2a.) 2-pent-4-inoxi-tetrahidropirán (MPKO-1) előállítása



5,5 l desztillált toluolban oldunk 552 g 4-pentin-1-ol-t, hozzáadunk 677 ml dihidropiránt és 19,5 g para-toluol-szulfonsav (PTSA) 120 ml tetrahidrofurános oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük.

A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet trietil-aminnal megbontjuk, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist bepároljuk. A nyersterméket tisztítás nélkül visszük tovább a következő reakciólépésbe.

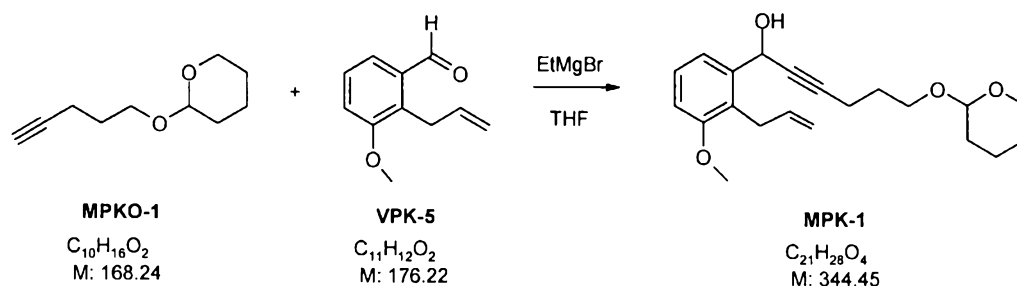
Termelés: 1062 g (96%) színtelen olaj.

NMR adatok:

( $\text{CDCl}_3$ ),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz):  $4.59$  ppm (H-6, 1), dd,  $J=4.0$  Hz és  $3.1$  Hz;  $3.90$ - $3.79$  ppm (H-1a és H-10a, 2), m, (in:  $3.86$  ppm (H-10a, 1), ddd,  $J=11.3$  Hz,  $8.2$  Hz és  $3.2$  Hz;  $3.82$  ppm (H-1a, 1), dt,  $J=9.8$  Hz és  $6.2$  Hz);  $3.54$ - $3.44$  ppm (H-1b és 10Hb, 2), m, (in:  $3.50$  ppm (H-10b, 1), m;  $3.48$  ppm

(H-1b, 1), dt,  $J=9.8$  Hz és  $6.2$  Hz);  $2.31$  ppm (H-3, 2), m (tdd),  $J=7.1$  Hz,  $2.5$  Hz és  $1.5$  Hz;  $1.94$  ppm (H-5, 1), t,  $J=2.6$  Hz;  $1.87$ - $1.765$  ppm (H-2 és H-8a, 3), m (tt/qui), (in:  $1.81$  ppm (H-2, 2), qui/tt,  $J=6.6$  Hz;  $1.82$  ppm (H-8a, 1), m);  $1.70$  ppm (H-7a, 1), m;  $1.615$ - $1.47$  ppm (H-7a, H-8a, H-9, 4), m, (in:  $1.58$  ppm (H-7b, 1), m;  $1.57$  ppm (H-9a, 1), m,  $1.525$  ppm (H-9b, 1), m;  $1.52$  ppm (H-8b, 1), m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $125.8$  MHz):  $98.95$  ppm (C-6),  $84.13$  ppm (C-4),  $68.56$  ppm (C-5),  $65.93$  ppm (C-1),  $62.35$  ppm (C-10),  $30.81$  ppm (C-7),  $28.84$  ppm (C-2),  $25.61$  ppm (C-9),  $19.65$  ppm (C-8),  $15.48$  ppm (C-3).

2b.) 1-(2-allil-3-metoxi-fenil)-6-tetrahidropirán-2-iloxi-hex-2-in-1-ol (MPK-1) előállítás



$8,5$  l vízmentes tetrahydrofuranban inert atmoszférában oldunk  $1062$  g **MPKO-1**-et.  $60$ - $65$  °C-on lassan beadagolunk  $1920$  ml etil-magnézium-bromid oldatot ( $3\text{M}$ -os éteres oldat). A beadagolás után  $45$  percet kevertetjük a reakcióelegyet, majd lehűtjük és hozzáadjuk  $927$  g **VPK-5** (2-alkil-3-metoxi-benzaldehyd)  $930$  ml tetrahydrofuranból készített oldatát. A reakció lejárás után  $1\text{M}$ -os  $\text{NaHSO}_4$  oldattal megbontjuk a reakcióelegyet, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk és az egyesített szerves fázist  $0,5\text{M}$ -os  $\text{NaHCO}_3$  oldattal és  $15\%$ -os  $\text{NaCl}$  oldattal mossuk, szárítjuk, majd beszűkítjük  $2,4$  kg-ra. A beszűkített nyersterméket tisztítás nélkül visszük tovább a következő reakciólépésbe.

Termelés:  $100\%$  ( $1812$  g **MPK-1**), világosbarna olaj.

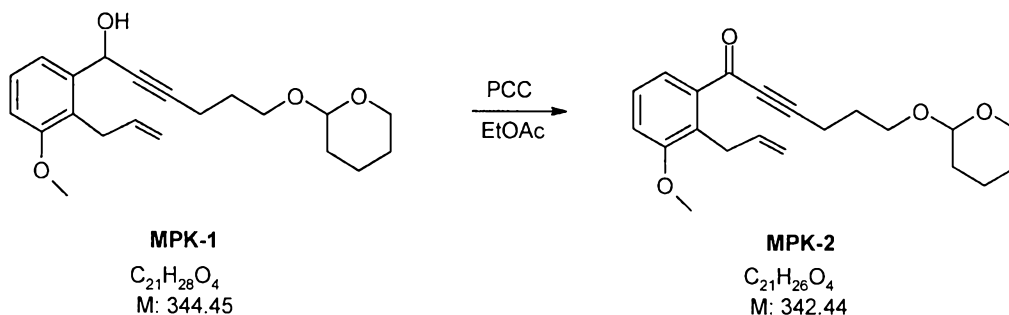
NMR adatok:

( $\text{CDCl}_3$ ),  $^1\text{H}$  NMR ( $500$  MHz):  $7.34$  ppm (H-6, 1), dd,  $J=7.8$  Hz és  $0.7$  Hz;  $7.24$  ppm (H-5, 1), m (t),  $J=8.0$  Hz, partly overlapped by the residual peak of the  $\text{CDCl}_3$  solvent;  $6.86$  ppm (H-4, 1), d (dbroad),  $J=8.0$  Hz;  $5.985$  ppm (H-14, 1), ddt,  $J=17.1$  Hz,  $10.2$  Hz és  $5.9$  Hz;  $5.62$  ppm (H-7, 1), broad;  $4.98$  ppm (H-15a, 1), dq (ddt),  $J=10.1$  Hz,  $1.8$  Hz és  $1.6$  Hz;  $4.93$  ppm (H-15b, 1), dq (ddt),  $J=17.1$  Hz,  $1.8$  Hz és  $1.7$  Hz;  $4.57$  ppm (H-17, 1), m,  $J=2.5$  Hz;  $3.88$ - $3.77$  ppm (H-12a, H-16 és H-21a, 5), m, (in:  $3.85$  ppm (H-21a, 1), m;  $3.82$  ppm (H-16, 3), s;  $3.81$  ppm (H-12a, 1), dd,  $15.9$  Hz és  $6.2$  Hz);  $3.625$  ppm (H-13a, 1), ddt,  $J=15.7$  Hz,  $5.8$  Hz és  $1.6$  Hz;  $3.55$  ppm (H-13b, 1), ddt,  $J=15.7$  Hz,  $5.9$  Hz és  $1.6$  Hz;  $3.505$ - $3.43$  ppm (H-12b és H-21b, 2), m, (in:  $3.47$  ppm (H-21b, 1), m;  $3.46$  ppm (H-12b, 1), m);  $2.37$  ppm (H-10, 2), td,  $J=7.1$  Hz és  $1.8$  Hz;  $2.30$  ppm (OH-7, 1), broad;  $1.87$ - $1.75$  ppm (H-11 és H-19a, 3), m, (in:  $1.815$  ppm (H-11, 2), tt (qui),  $J=6.7$  Hz;  $1.81$  ppm (H-19a, 1), m);  $1.69$  ppm (H-18a, 1), m;  $1.62$ - $1.45$  ppm (H-18b, H-19b és H-20, 4), m, (in:  $1.565$  ppm (H-18b, 1), m;  $1.56$  ppm (H-20a, 1), m;  $1.51$  ppm (H-20b, 1), m;  $1.505$  ppm (H-19b, 1) m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $125.8$  MHz):  $157.74$  ppm (C-3),  $140.75$  ppm (C-1),  $137.20$  ppm (C-14),  $127.52$  ppm (C-5),  $125.94$  ppm (C-2),



119.32 ppm (C-6), 114.86 ppm (C-15), 110.74 ppm (C-4), 98.90 ppm (C-17); 86.66 ppm (C-9), 80.55 ppm (C-8), 66.03 ppm (C-12), 62.32 ppm (C-21), 62.23 ppm (C-7), 55.91 ppm (C-16); 30.77 ppm (C-18), 29.56 ppm (C-13), 28.82 ppm (C-11), 25.57 ppm (C-20), 19.63 ppm (C-19), 15.93 ppm (C-10).

2c.) 1-(2-allil-3-metoxi-fenil)-6-tetrahidropirán-2-iloxi-hex-2-in-1-on (MPK-2) előállítása



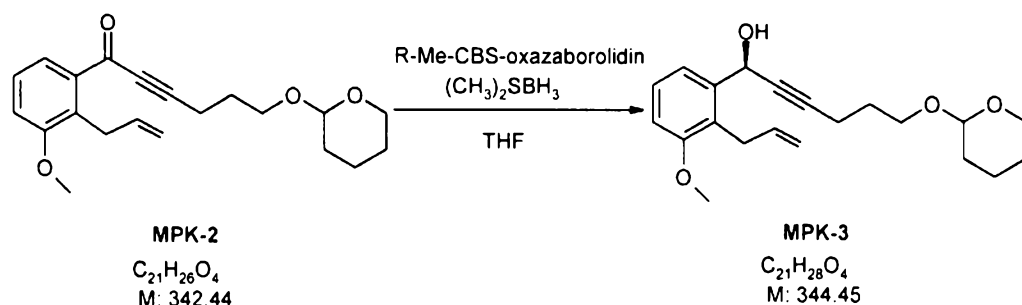
12 l etil-acetátba inert atmoszférában bemérünk 4 kg piridínium-klór-kromátot (PCC), hozzáadunk 1,7 kg vízmentes nátrium-acetátot és 15 percet kevertetjük a szuszpenziót szobahőmérsékleten, majd hozzáadjuk az előző lépésben előállított 2,4 kg MPK-1 oldatot. A reakció lejátszódása után diizopropil-étert és szilikagélt adunk a reakcióelegyhez. 15-20 perc kevertetés után szűrjük, a szilikagélt etil-acetáttal mossuk, a szűrletet bepároljuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon hexán: etil-acetát lépcsős gradiens eleggyel kromatografálva tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, beszűkítjük, vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, a szárítószert szűrjük a szűrletet bepároljuk.

Termelés: 1246 g (69%) világosbarna olaj.

NMR adatok:

(CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 7.73 ppm (H-6, 1), dd, J=7.8 Hz és 0.7 Hz; 7.29 ppm (H-5, 1), t, J= 8.0 Hz; 7.04 ppm (H-4, 1), d (dbroad), J= 8.0 Hz; 5.97 ppm (H-14, 1), ddt, J= 17.1 Hz, 10.1 Hz és 6.2 Hz; 4.985 ppm (H-15b, 1), dq (ddt), J=17.1 Hz és 1.7 Hz; 4.94 ppm (H-15a, 1), dq (ddt), J=10.1 Hz és 1.6 Hz; 4.60 ppm (H-11, 1), m (dd), J=4.0 Hz és 2.9 Hz; 3.91-3.81 ppm (H-12a, H-16 és H-21a, 5), m, (in: 3.86 ppm (H-12a, 1), m, 3.855 ppm (H-21a, 1), m; 3.85 ppm (H-16, 3), s); 3.78 ppm (H-13, 2), dt, J=6.2 Hz és 1.5 Hz; 3.55-3.46 ppm (H-12b és H-21b, 2), m, (in: 3.51 ppm (H-12b, 1), m (dt), J=9.9 Hz és 6.0 Hz; 3.50 ppm (H-21b, 1), m); 2.585 ppm (H-10, 2), td, J=7.1 Hz és 1.4 Hz; 1.925 ppm (H-11, 2), tt (qui), J=6.6 Hz; 1.82 ppm (H-19a, 1), m; 1.71 ppm (H-18a, 1), m; 1.64-1.46 ppm (H-18b, H-19b és H-20, 4), m, (in: 1.575 ppm (H-18b, 1), m; 1.57 ppm (H-20a, 1), m; 1.53 ppm (H-20b, 1), m; 1.52 ppm (H-19b, 1) m); <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 180.21 ppm (C-7), 158.20 ppm (C-3), 137.53 ppm (C-1), 136.90 ppm (C-14), 130.04 pm (C-2), 126.85 ppm (C-5), 124.75 ppm (C-6), 115.01 ppm (C-4), 114.89 ppm (C-15), 99.05 ppm (C-17); 95.03 ppm (C-9), 81.97 ppm (C-8), 65.84 ppm (C-12), 62.46 ppm (C-21), 56.20 ppm (C-16); 30.78 ppm (C-18), 29.89 ppm (C-13), 28.23 ppm (C-11), 25.58 ppm (C-20), 19.68 ppm (C-19), 16.38 ppm (C-10).

## 2d.) (S)-1-(2-allil-3-metoxi-fenil)-6-tetrahidropirán-2-iloxi-hex-2-in-1-ol (MPK-3) előállítása



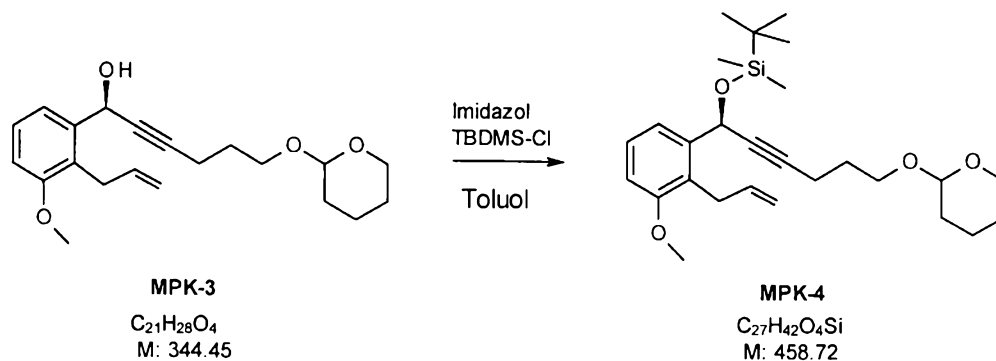
6,3 l vízmentes tetrahydrofuranban inert atmoszférában oldunk 1246 g **MPK-2**-t, lehűtjük az oldatot 0-5°C-ra, hozzáadjuk 5,73 l R-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidin 1M-os toluolos oldatát, majd lehűtjük (-40)-(-35)°C-ra, és hozzáadunk 925 ml borán-dimetil-szulfid komplexet. A reakció lejátszódása után metanollal és 5%-os  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -oldattal megbontjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon hexán: etil-acetát eluens elegyekkel kromatografálva tisztítjuk.

Termelés: 1178 g (94%) világosbarna olaj.

NMR adatok:

( $\text{CDCl}_3$ ),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz): 7.35 ppm (H-6, 1), d,  $J=7.8$  Hz, 7.24 ppm (H-5, 1), m (t),  $J=8.0$  Hz, 6.86 ppm (H-4, 1), d,  $J=8.1$  Hz; 5.99 ppm (H-14, 1), ddt,  $J=17.1$  Hz, 10.3 Hz és 5.7 Hz; 5.62 ppm (H-7, 1), t,  $J=1.8$  Hz; 4.98 ppm (H-15a, 1), dq,  $J=10.1$  Hz és 1.8 Hz; 4.94 ppm (H-15b, 1), dq,  $J=17.2$  Hz és 1.7 Hz; 4.57 ppm (H-17, 1), m,  $J=2.4$  Hz; 3.91-3.74 ppm (H-12a, H-16 és H-21a, 5), m, (in: 3.84 ppm (H-21a, 1), m; 3.82 ppm (H-16, 3), s; 3.82 ppm (H-12a, 1), m); 3.63 ppm (H-13a, 1), ddt,  $J=15.6$  Hz, 5.8 Hz és 1.7 Hz; 3.55 ppm (H-13b, 1), ddt,  $J=15.6$  Hz, 5.8 Hz és 1.7 Hz; 3.51-3.41 ppm (H-12b és H-21b, 2), m, (in: 3.475 ppm (H-21b, 1), m; 3.47 ppm (H-12b, 1), m (dt),  $J=9.7$  Hz és 6.1 Hz); 2.44-2.20 ppm (OH-7 és H-10, 3), m, (in: 2.37 ppm (H-10, 2), td,  $J=7.1$  Hz és 1.6 Hz; 2.30 ppm (OH-7, 1), broad); 1.90-1.75 ppm (H-11 és H-19a, 3), m, (in: 1.815 ppm (H-11, 2), tt (qui),  $J=6.7$  Hz; 1.81 ppm (H-19a, 1), m); 1.69 ppm (H-18a, 1), m; 1.62-1.44 ppm (H-18b, H-19b és H-20, 4), m, (in: 1.57 ppm (H-18b, 1), m; 1.56 ppm (H-20a, 1), m; 1.515 ppm (H-20b, 1), m; 1.51 ppm (H-19b, 1) m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 157.76 ppm (C-3), 140.77 ppm (C-1), 137.20 ppm (C-14), 127.51 ppm (C-5), 125.96 ppm (C-2), 119.33 ppm (C-6), 114.85 ppm (C-15), 110.75 ppm (C-4), 98.91 ppm (C-17); 86.66 ppm (C-9), 80.57 ppm (C-8), 66.03 ppm (C-12), 62.32 ppm (C-21), 62.24 ppm (C-7), 55.91 ppm (C-16); 30.77 ppm (C-18), 29.56 ppm (C-13), 28.83 ppm (C-11), 25.58 ppm (C-20), 19.63 ppm (C-19), 15.93 ppm (C-10).

2e.) [(1S)-1-(2-allil-3-metoxi-fenil)-6-tetrahidropirán-2-iloxi-hex-2-inyoxyi]-tert-butil-dimetil-szilán (MPK-4) előállítása



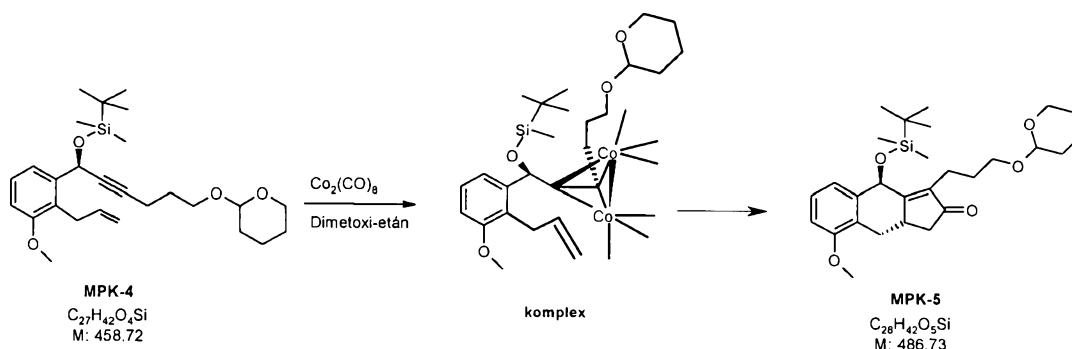
10 l toluolban oldjuk az előző kémiai lépésben keletkezett MPK-3-at (elméleti mennyiség 1253 g), hozzáadunk 409 g imidazolt. Lehűtjük a reakcióelegyet 5-10 °C-ra, és hozzáadjuk 2,02 l terc-butil-dimetil-klórszilán (TBDMS-Cl) 50 % toluolos oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lejátszódása után vizet adunk a reakcióelegyhez, az oldhatatlan szennyezőket szűrjük, a szűrési maradékot toluollal mossuk. A szűrlet fázisait elválasztjuk, a szerves fázist bepároljuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon, hexán: etil-acetát lépcsős gradiensű eluens eleggyel kromatografálva tisztítjuk.

Termelés: 1515 g (91 %) világosbarna olaj.

NMR adatok:

(CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 7.27 ppm (H-6, 1), m (d/dd), J=8.0 Hz és 1.0 Hz, 7.21 ppm (H-5, 1), t, J= 8.0 Hz; 6.81 ppm (H-4, 1), d(dd), J= 8.1 Hz és 0.7 Hz; 5.95 ppm (H-14, 1), dddd, J= 16.9 Hz, 10.3 Hz, 6.4 Hz és 5.4 Hz; 5.575 ppm (H-7, 1), t, J=1.7 Hz; 5.00-4.90 ppm (H-15, 2), m, (in: 4.97 ppm (H-15a, 1), dq, J~10.2 Hz és 1.6 Hz; 4.94 ppm (H-15b, 1), dq, J~16.9 Hz és 1.8 Hz); 4.55 ppm (H-17, 1), m; 3.87-3.73 ppm (H-12a két diasztereomer, H-16 és H-21a, 5), m, (in: 3.83 ppm (H-21a, 1), m; 3.81 ppm (H-16, 3), s; 3.780 ppm és 3.778 ppm (H-12a, 1), dt, J=9.8 Hz és 6.3 Hz); 3.61 ppm (H-13a, 1), ddt, J=15.6 Hz, 5.2 Hz és 1.8 Hz; 3.55-3.38 ppm (H-12b, H-13b és H-21b, 3), m, (in: 3.505 ppm (H-13b, 1), m (dd), J=15.6 Hz és 6.4 Hz; 3.46 ppm (H-21b, 1), m; 3.42 ppm (H-12b, 1), dt, J=9.8 Hz és 6.3 Hz); 2.295 ppm (H-10, 2), m (td), J=7.2 Hz és 1.9 Hz; 1.86-1.73 ppm (H-11 és H-19a, 3), m, (in: 1.805 ppm (H-19a, 1), m; 1.77 ppm (H-11, 2), tt (qui), J=6.7 Hz); 1.68 ppm (H-18a, 1), m; 1.64-1.45 ppm (H-18b, H-19b és H-20, 4), m, (in: 1.56 ppm (H-20a, 1), m; 1.55 ppm (H-18b, 1), m; 1.51 ppm (H-20b, 1), m; 1.50 ppm (H-19b, 1) m); 0.91 ppm (H-24, H-25 és H-26, 9), m (s), 0.12 ppm (H-22/H-23, 3), s, 0.09 ppm (H-23/H-22, 3), s, <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 157.47 ppm (C-3), 142.27 ppm (C-1), 136.71 ppm (C-14), 127.20 ppm (C-5), 124.75 ppm (C-2), 118.64 ppm (C-6), 114.61 ppm (C-15), 109.88 ppm (C-4), 98.95 ppm (C-17); 85.12 ppm (C-9), 81.51 ppm és 81.50 ppm (C-8), 66.15 ppm és 66.13 ppm (C-12), 62.45 ppm (C-21), 62.30 ppm (C-7), 55.81 ppm (C-16); 30.79 ppm (C-18), 29.58 ppm (C-13), 28.86 ppm és 28.84 ppm (C-11), 25.99 ppm (C-25, C-26 és C-27, 3), 25.60 ppm (C-20), 19.67 ppm (C-19), 18.45 ppm (C-24), 15.93 ppm (C-10), -4.36 ppm (C-22/C-23), -4.69 ppm (C-23/C-22).

2f.) (9R)-9-[tert-butil(dimetil)szilil]oxi-5-metoxi-1-(3-tetrahidropirán-2-iloxi)propil)-3,3a,4,9-tetrahidrociklopenta[b]naft-2-on (MPK-5) előállítása



11,5 l dimetoxi-etánban inert atmoszférában oldunk 1427 g **MPK-4**-et, hozzáadunk 1070 g dikobalt-oktakarbonilt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 2,5 órát, 60-70 °C-ra melegítjük és további 3 órát kevertetjük. A reakció lejátszódása után egész éjjel levegőt buborékoltatunk át a reakcióelegyen, majd leszűrjük, etil-acetáttal mossuk és bepároljuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon, hexán: diizopropil-éter eluens elegyekkel kromatografálva tisztítjuk.

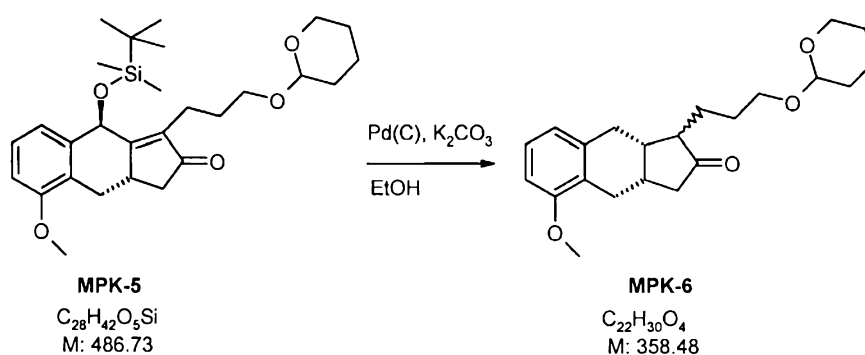
Termelés: 1363 g (90 %) világosbarna olaj.

NMR adatok.

( $\text{CDCl}_3$ ),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz): 7.22 ppm (H-22, 1), t,  $J=7.9$  Hz; 6.96-6.87 ppm (H-23, 1), m (in: 6.93 ppm (H-23, 0.5) d,  $J=7.7$  Hz; 6.90 ppm (H-23, 0.5), d,  $J=7.7$  Hz); 6.78 ppm (H-21, 1), d,  $J=8.1$  Hz; 5.55 ppm (H-7, 0.5), s; 5.21 ppm (H-7, 0.5), s; 4.50 ppm (H-24, 0.5), m (dd),  $J=4.1$  Hz és 2.9 Hz; 4.26 ppm (H-24, 0.5), m (dd),  $J=4.1$  Hz és 2.9 Hz; 3.84-3.74 ppm (H-2, H-28, 3.5), m (in: 3.81 ppm (H-2, 3), s; 3.78 ppm (H-28, 0.5), m (ddd),  $J=11.3$  Hz, 8.2 Hz és 3.2 Hz); 3.70 ppm (H-28, 0.5), ddd,  $J=11.3$  Hz, 8.0 Hz és 3.2 Hz; 3.66-3.55 ppm (H-15a, 1), m (in: 3.63 ppm (H-15a, 0.5), dt,  $J=9.9$  Hz és 5.3 Hz; 3.58 ppm (H-15a, 0.5), ddd,  $J=9.9$  Hz, 7.4 Hz és 5.6 Hz); 3.55-3.47 ppm (H-4a, 1), m (in: 3.52 ppm (H-4a, 0.5), dd,  $J=17.1$  Hz és 7.4 Hz; 3.51 ppm (H-4a, 0.5), dd,  $J=17.0$  és 7.4 Hz); 3.43-3.27 ppm (H-9, H-15b, H-28b, 2.5), m (in: 3.38 ppm (H-28b, 1), m; 3.35 ppm (H-9, 1), m; 3.315 ppm (H-15b, 0.5), m(dt),  $J=9.9$  Hz és 5.9 Hz); 3.06 ppm (H-15b, 0.5), ddd,  $J=9.5$  Hz, 8.6 Hz és 4.8 Hz; 2.745-2.65 ppm (H-10a, 1), m (in: 2.702 ppm (H-10a, 0.5), dd,  $J=18.8$  Hz és 6.4 Hz; 2.700 ppm (H-10a, 0.5), dd,  $J=18.8$  Hz és 6.4 Hz); 2.46-2.30 ppm (H-13, 2), m (in: 2.42 ppm (H-13a, 0.5), m; 2.40 ppm (H-13a, 0.5), m; 2.385 ppm (H-13b, 0.5), m; 2.34 ppm (H-13b, 0.5), m); 2.25-2.18 ppm (H-10b, 1), m (in: 2.212 ppm (H-10b, 0.5), dd,  $J=18.8$  Hz és 1.3 Hz; 2.210 ppm (H-10b, 0.5), dd,  $J=18.8$  Hz és 1.3 Hz); 2.175-2.07 ppm (H-4b, 1), m (in: 2.13 ppm (H-4b, 0.5), dd,  $J=17.1$  Hz és 8.9 Hz; 2.115 ppm (H-4b, 0.5), dd,  $J=17.1$  és 8.9 Hz); 1.875-1.72 ppm (H-14a és H-26, 2), m (in: 1.80 ppm (H-26, 1), m; 1.78 ppm (H-14a, 0.5), m; 1.75 ppm (H-14a, 0.5), m); 1.72-1.58 ppm (H-14b és H-25a, 2), m (in: 1.64 ppm (H-25a, 1), m; 1.63 ppm (H-14b, 1), m); 1.58-1.38 ppm (H-25b, H-26b és H-27, 4), m

(in: 1.53 ppm (H-25b, 1), m; 1.51 ppm (H-27b, 1) m; 1.48 ppm (H-26b, 1), m; 1.41 ppm (H-27b, 1), m); 0.82 ppm (H-32, H-33 és H-34, 9), s; 0.16-0.12 ppm (H-29/H-30, 3), m (s) (in: 0.143 ppm (H-29/H-30, 1.5), s; 0.135 ppm (H-29/H-30, 1.5), s); 0.10-0.055 ppm (H-30/H-29, 3), m (in: 0.082 ppm (H-30/H-29, 1.5), s, 0.077 ppm (H-30/H-29, 1.5), s, <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 209.78 ppm (C-11), 173.52 ppm és 173.25 ppm (C-8), 156.95 ppm és 156.92 ppm (C-3), 138.43 ppm és 138.36 ppm (C-6), 136.94 ppm és 136.64 ppm (C-12), 127.45 ppm és 127.39 ppm (C-22), 125.11 ppm és 125.10 ppm (C-5), 122.25 ppm és 122.12 ppm (C-23), 109.32 ppm és 109.31 ppm (C-21), 98.82 ppm és 98.73 ppm (C-24), 66.64 ppm és 65.97 ppm (C-15), 65.34 ppm és 65.23 ppm (C-7), 62.36 ppm és 62.26 ppm (C-28), 55.45 ppm (C-2); 42.32 ppm és 42.29 ppm (C-10) , 33.76 ppm és 33.50 ppm (C-4), 32.33 ppm és 32.31 ppm (C-9), 30.87 ppm és 30.84 ppm (C-25), 28.56 ppm és 28.21 ppm (C-14), 25.77 ppm (C-32, C-33 és C-34, 3), 25.58 ppm (C-27), 19.80 ppm és 19.68 ppm (C-26), 18.21 ppm és 18.20 ppm (C-31), -4.01 ppm és -4.03 ppm (C-29/C-30), -4.15 ppm (C-30/C-29).

2g.) (9a*S*)-5-metoxi-1-(3-tetrahidropirán-2-iloxi)propil)-1,3,3a,4,9,9a-hexahidrociklopenta[*b*]naft-2-on (**MPK-6**) előállítás



5,5 l etil-alkoholban oldunk 1363g **MPK-5**-öt, hozzáadunk 60 g kálium-karbonátot és 480 g 10% Pd(C) katalizátort, majd alapos inertizálás után 6 bar hidrogén nyomáson kevertetjük a reakcióelegyet szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódása után kiszűrjük a katalizátort, etil-alkohollal mossuk, bepároljuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon, hexán: etil-acetát eluens elegyekkel kromatografálva tisztítjuk.

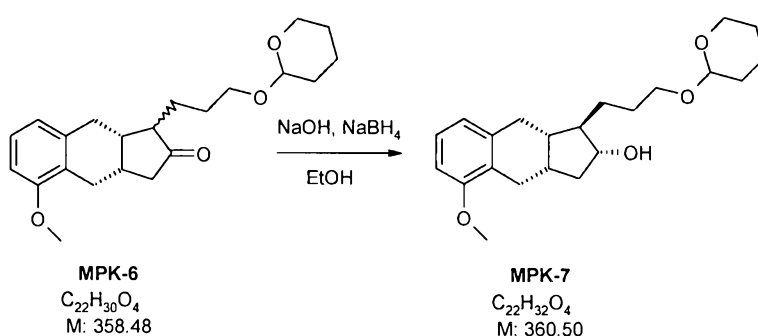
Termelés: 703 g (70 %) világosbarna olaj.

NMR adatok:

(CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 7.10 ppm (H-22, 1), t, J=7.9 Hz, 6.74-6.64 ppm (H-21 és H-23, 2), m (in: 6.69 ppm (H-21, 1) d, J~8.4 Hz; 6.71 ppm (H-23, 1), d, J~8.3 Hz), 4.60 ppm (H-24, 1), m (dd), J=4.1 Hz és 3.0 Hz; 3.93-3.76 ppm (H-2, H-15a és H-28a, 5), m (in: 3.87 ppm (H-28a, 1), m; 3.82 ppm (H-2, 3), s; 3.805 ppm (H-15a, 1), m), 3.575-3.335 ppm (H-15b és H-28b, 2), m (in: 3.51 ppm (H-28b, 1), m; 3.44 ppm (H-15b, 1), m), 2.95 ppm (H-4a, 1), m (dd), J=18.3 Hz és 7.4 Hz, 2.80 ppm (H-4b, 1), d, J=18.2 Hz; 2.77-2.625 ppm (H-7a és H-9, 2), m (in: 2.74 ppm (H-7a, 0.5), m (dd), J=16.7 Hz és 5.9 Hz; 2.73 ppm (H-7a, 0.5), m (dd), J=16.7 Hz és 5.9 Hz; 2.68 ppm (H-9, 1), m), 2.56

ppm (H-8, 1), m (tt/qui),  $J=5.9$  Hz és  $5.5$  Hz, 2.50-2.37 ppm (H-10a és H-12, 2), m (in: 2.44 ppm (H-10a, 1), dd,  $J=18.8$  Hz és  $8.2$  Hz; 2.41 ppm (H-12, 1), m (ddd),  $J=5.5$  Hz), 2.23 ppm (H-7b, 1), dd,  $J=16.5$  Hz és  $11.7$  Hz, 2.00-1.79 ppm (H-10b, H-13a és H-26a, 3), m (in: 1.93 ppm (H-10b, 1), dd,  $J=18.9$  Hz és  $12.1$  Hz; 1.905 ppm (H-13a, 1), m; 1.84 ppm (H-26a, 1), m), 1.79-1.64 ppm (H-14 és H-25a, 3), m (in: 1.79 ppm (H-25a, 1), m; 1.76 ppm (H-14a, 1), m; 1.71 ppm (H-14b, 1), m), 1.64-1.39 ppm (H-13b, H-25b, H-26b és H-27, 5), m (in: 1.59 ppm (H-25b, 1), m; 1.57 ppm (H-27a, 1), m; 1.53 ppm (H-26b, 1), m; 1.52 ppm (H-27b, 1), m; 1.45 ppm (H-13b, 1), m),  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 219.34 ppm (C-11), 157.72 ppm (C-3), 136.06 és 136.04 ppm (C-6) 126.29 ppm (C-22), 123.37 ppm (C-5), 121.19 ppm (C-23), 107.46 ppm (C-21), 99.09 ppm és 98.96 ppm (C-24), 67.57 ppm és 67.45 ppm (C-15), 62.48 ppm (C-28), 56.82 ppm (C-12), 55.34 ppm (C-2), 41.86 ppm (C-10), 35.51 ppm (C-8), 31.69 ppm (C-9), 30.90 ppm és 30.87 ppm (C-25), 28.32 ppm és 28.28 ppm (C-14), 26.65 ppm (C-7), 25.60 ppm (C-27), 24.55 ppm (C-4), 21.48 ppm és 21.43 ppm (C-13), 19.77 ppm (C-26).

2h.) (1R,2R,9aS)-5-metoxi-1-(3-tetrahidropirán-2-iloxypropil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naft-2-ol (**MPK-7**) előállítás



14 l etil-alkoholban oldunk 703g **MPK-6**-ot, lehűtjük a reakcióelegyet (-)15-(-)10°C-ra, hozzáadunk 42 g nátrium-borohidridet és kevertetjük a reakcióelegyet. A reakció lejátszódása után ecetsavval megbontjuk, az etil-alkoholt lepároljuk. Víz és etil-acetát hozzáadása után elválasztjuk a fázisokat és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 1M-os  $\text{NaHCO}_3$ -oldattal és vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyersterméket tisztítás nélkül visszük tovább a következő reakciólépésbe.

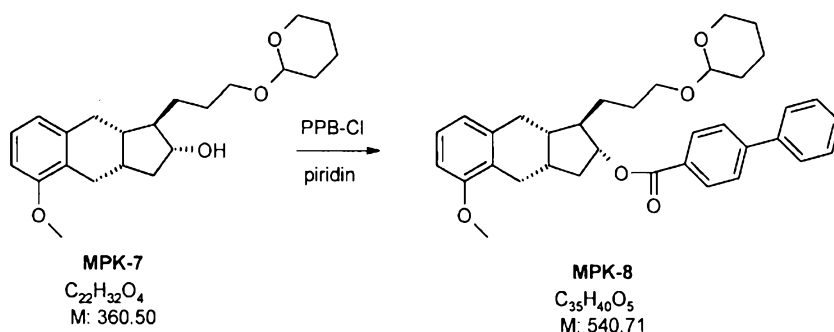
Termelés: 636 g (90 %) világosbarna olaj.

NMR adatok:

( $\text{CDCl}_3$ ),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz): 7.125-7.04 ppm (H-22, 1), m (in: 7.09 ppm (H-22, 0.5), t,  $J=7.8$  Hz; 7.08 ppm (H-22, 0.5), t,  $J=7.8$  Hz); 6.79-6.71 ppm (H-21 és H-23, 2), m (in: 6.760 ppm (H-21, 0.5), m (d),  $J=7.6$  Hz; 6.754 ppm (H-21, 0.5), m (d),  $J=7.6$  Hz; 6.738 ppm (H-23, 0.5), m (d),  $J=8.3$  Hz; 6.735 ppm (H-23, 0.5), m (d),  $J=7.8$  Hz); 4.63-4.52 ppm (H-24, 1), m (in: 4.585 ppm (H-24, 0.5), m (dd),  $J=4.1$  Hz és  $3.1$  Hz; 4.56 ppm (H-24, 0.5), m (dd),  $J=4.3$  Hz és  $2.9$  Hz); 3.87 ppm (H-28a, 0.5), m (ddd); 3.84-3.67 ppm (H-2, H-11, H-15a és H-28a, 5.5), m (in: 3.805 ppm (H-28a, 0.5),

m; 3.80 ppm (H-2, 3), s; 3.795 ppm (H-15a, 0.5), m; 3.75 ppm (H-15a, 0.5), m; 3.715 ppm (H-11, 1), td,  $J=9.8$  Hz és  $6.2$  Hz); 3.54-3.46 ppm (H-28b, 1), m (in: 3.50 ppm (H-28b, 0.5), m; 3.48 ppm (H-28b, 0.5), m); 3.46-3.36 ppm (H-15b, 1), m (in: 3.43 ppm (H-15b, 0.5), dt,  $J=9.6$  Hz és  $6.2$  Hz; 3.40 ppm (H-15b, 0.5), dt,  $J=9.6$  Hz és  $6.5$  Hz); 2.82-2.70 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.775 ppm (H-4a, 1), dd,  $J=14.6$  Hz és  $6.1$  Hz; 2.746 ppm (H-7a, 0.5), m (dd),  $J=14.1$  Hz és  $6.2$ ; 2.741 ppm (H-7a, 0.5), m (dd),  $J=14.3$  Hz és  $6.2$ ); 2.54-2.41 ppm (H-4b és H-7b, 2), m (in: 2.497 ppm (H-4b, 0.5), m (dd),  $J=14.7$  Hz és  $6.5$  Hz; 2.492 ppm (H-4b, 0.5), m (dd),  $J=14.7$  Hz és  $6.4$  Hz; 2.455 ppm (H-7b, 1), dd,  $J=14.3$  Hz és  $6.4$  Hz); 2.30-2.04 ppm (H-9, H-10 és OH-11, 2.5), m (in: 2.249 ppm (H-9, 0.5), m (tt),  $J=10.3$  Hz és  $6.9$  Hz; 2.214 ppm (H-9, 0.5), m (tt),  $J=10.0$  Hz és  $6.8$  Hz; 2.16 ppm (H-10a, 1), m (dt/ddd),  $J=12.0$  Hz,  $7.1$  Hz és  $6.3$  Hz; 2.15 ppm (OH-11, 0.5), broad); 2.00 ppm (OH-11, 0.5), 1.93-1.64 ppm (H-8, H-14, H-25a és H-26a, 5), m (in: 1.88 ppm (H-8, 1), m (tt),  $J=10.0$  Hz és  $6.3$  Hz; 1.82 ppm (H-26a, 0.5), m; 1.795 ppm (H-14a, 1), m; 1.79 ppm (H-26a, 0.5), m; 1.755 ppm (H-14b, 1), m; 1.695 ppm (H-25a, 1), m); 1.64-1.44 ppm (H-13, H-25b, H-26b és H-27, 6), m (in: 1.58 ppm (H-13a, 1), m; 1.565 ppm (H-25b, 1), m; 1.56 ppm (H-13b, 1), m; 1.555 ppm (H-27a, 1), m; 1.53 ppm (H-26b, 0.5), m; 1.505 ppm (H-27b, 1), m; 1.50 ppm (H-26b, 0.5), m); 1.38-1.20 ppm (H-12, 1), m (in: 1.32 ppm (H-12, 0.5), m,  $J=9.2$  Hz és  $6.6$  Hz; 1.29 ppm (H-12, 0.5), m,  $J=9.2$  Hz és  $6.6$  Hz), 1.19-1.08 ppm (H-10, 1), m (in: 1.16 ppm (H-10b, 0.5), m (ddd),  $J=10.0$  Hz; 1.12 ppm (H-10b, 0.5), m (ddd),  $J=10.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 156.23 ppm (C-3), 140.64 ppm és 140.55 ppm (C-6), 127.04 ppm és 127.02 ppm (C-5), 126.20 ppm (C-22), 120.58 ppm (C-23), 108.43 ppm és 108.41 ppm (C-21), 99.09 ppm és 99.07 ppm (C-24), 77.37 ppm (C-11), 68.39 ppm és 68.36 ppm (C-15), 62.52 ppm és 62.42 ppm (C-28), 55.67 ppm (C-2), 51.96 ppm (C-12), 41.61 ppm és 41.41 ppm (C-8), 41.56 ppm és 41.53 ppm (C-10), 33.81 ppm és 33.76 ppm (C-7), 32.94 ppm (C-9), 30.81 ppm és 30.76 ppm (C-25), 29.90 ppm és 29.74 ppm (C-13), 27.73 ppm és 27.66 ppm (C-14), 25.83 ppm (C-4), 25.55 ppm és 25.52 ppm (C-27), 19.79 ppm és 19.69 ppm (C-26).

2i.) [(1R,2R,9aS)-5-metoxi-1-(3-tetrahidropirán-2-iloxypropil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naft-2-il] 4-fenilbenzoát (MPK-8) előállítás



1,4 l piridinben inert atmoszférában oldunk 636g MPK-7-et, hozzáadunk 508g p-fenil-benzoil-kloridot, és 50-60 °C-on kevertetjük a reakcióelegyet. A reakció lejátszódása után vizet és metil-

-tercier-butil-étert adunk a reakcióelegyhez. Elválasztjuk a fázisokat és a vizes fázist metil-tercier-butil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist NaHSO<sub>4</sub>-oldattal, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldattal majd vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyersterméket hexán: etil-acetát eluens eleggyel szilikagélen kromatográfiával tisztítjuk.

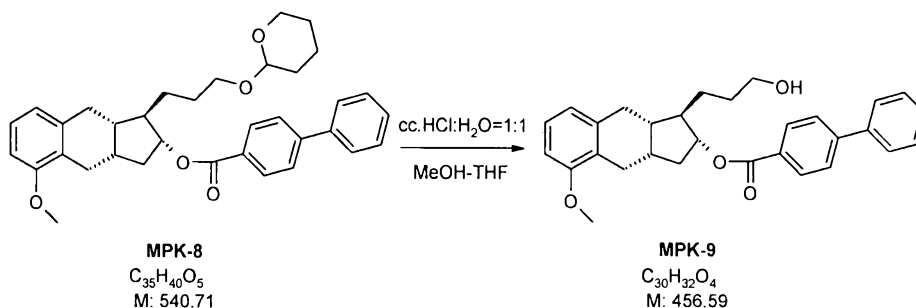
Termelés: 763 g (80 %) fehér kristály. Op: 140-143 °C.

NMR adatok:

(CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 8.06 ppm (H-31 és H-31', 2), d, J=8.4 Hz; 7.66-7.58 ppm (H-32, H-32', H-35 és H-35', 4), m (in: 7.63 ppm (H-32 és H-32', 2), m (d), J=8.5 Hz; 7.61 ppm (H-35 és H-35', 2), m (d), J=7.3 Hz); 7.46 ppm (H-36 és H-36', 2), m (t), J=7.5 Hz; 7.39 ppm (H-37, 1), m (t), J=7.4 Hz; 7.14 ppm (H-22, 1), t, J=7.8 Hz; 6.82 ppm (H-23, 1), m (d/dbroad), J=7.4 Hz; 6.77 ppm (H-21, 1), d, J=8.2 Hz; 5.03 ppm (H-11, 1), td, J=8.4 Hz és 6.3 Hz; 4.565 ppm (H-24, 1), m; 3.895-3.79 ppm (H-2 és H-28a, 4), m (in: 3.85 ppm (H-28a, 1), m; 3.82 ppm (H-2, 3), s); 3.79-3.72 ppm (H-15a, 1), m (in: 3.758 ppm (H-15a, 0.5), dt, J=9.7 Hz és 6.6 Hz; 3.752 ppm (H-15a, 0.5), dt, J=9.7 Hz és 6.5 Hz); 3.48 ppm (H-28b, 1), m; 3.45-3.375 ppm (H-15b, 1), m (in: 3.416 ppm (H-15b, 0.5), dt, J=9.6 Hz és 6.6 Hz; 3.410 ppm (H-15b, 0.5), dt, J=9.6 Hz és 6.4 Hz); 2.95-2.81 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.91 ppm (H-4a, 1), dd, J=14.9 Hz és 6.2 Hz; 2.85 ppm (H-7a, 1), dd, J=14.5 Hz és 6.3); 2.635-2.34 ppm (H-4b, H-7b, H-9 és H-10a, 4), m (in: 2.589 ppm (H-7b, 0.5), m (dd), J=14.4 Hz és 6.9 Hz; 2.587 ppm (H-7b, 0.5), m (dd), J=14.6 Hz és 7.0 Hz; 2.535 ppm (H-4b, 1), dd, J=14.9 Hz és 7.2 Hz; 2.48 ppm (H-10a, 1), m (ddd), J=6.4 Hz; 2.40 ppm (H-9, 1), m, J~7.7 Hz); 2.03 ppm (H-8, 1), m (tt), J=9.1 Hz és 6.8 Hz; 1.88-1.45 ppm (H-12, H-13, H-14, H-25, H-26 és H-27, 11), m (in: 1.83 ppm (H-12, 1), m; 1.81 ppm (H-26a, 1), m; 1.77 ppm (H-14a, 1), m; 1.74 ppm (H-14b, 1), m; 1.69 ppm (H-25a, 1), m; 1.63 ppm (H-13a, 1), m; 1.60 ppm (H-13b, 1), m; 1.57 ppm (H-25b, 1), m; 1.55 ppm (H-27a, 1), m; 1.51 ppm (H-27b, 1), m; 1.50 ppm (H-26b, 1), m); 1.385 ppm (H-10b, 1), dt, J=12.3 Hz és 8.7 Hz; <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 166.44 ppm (C-29), 156.64 ppm (C-3), 145.64 ppm (C-33), 140.26 ppm (C-6); 140.21 ppm (C-34), 130.20 ppm (C-31 és C-31', 2), 129.44 ppm (C-30), 129.03 ppm (C-36 és C-36', 2), 128.21 ppm (C-37), 127.39 ppm (C-35 és C-35', 2), 127.12 ppm (C-32 és C-32', 2), 126.83 ppm (C-5), 126.33 ppm (C-22), 120.58 ppm és 120.57 ppm (C-23), 108.42 ppm (C-21), 99.02 ppm (C-24), 80.04 ppm és 80.00 ppm (C-11), 67.88 ppm és 67.84 ppm (C-15), 62.51 ppm és 62.49 ppm (C-28), 55.65 ppm (C-2), 49.58 ppm (C-12), 41.00 ppm és 40.99 ppm (C-8), 38.00 ppm (C-10), 33.85 ppm (C-9), 33.80 ppm (C-7), 30.89 ppm és 30.88 ppm (C-25), 29.61 ppm és 29.58 ppm (C-13), 27.91 ppm és 27.89 ppm (C-14), 25.92 ppm (C-4), 25.61 ppm (C-27), 19.81 ppm és 19.80 ppm (C-26).

2j.) [(1R,2R,9aS)-1-(3-hidroxipropil)-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naft-2-il] 4-fenilbenzoát (MPK-9) előállítása





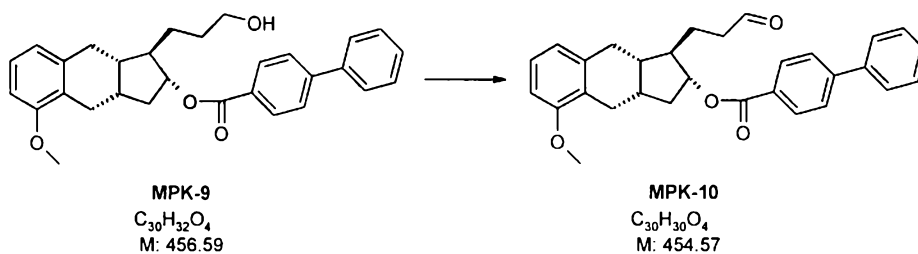
1,2 l tetrahydrofuranban oldunk 574g **MPK-8**-at, hozzáadunk 4,6L metanolt, majd óvatosan hozzáadagoljuk 145ml cc. HCl és 145 ml víz elegyét. A reakció lejátszódása után 1M-os  $\text{NaHCO}_3$  oldattal megbontjuk a reakcióelegyet, majd az oldószert lepároljuk. A maradék vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A bepárolt nyersterméket szilikagél kromatográfiával tisztítjuk.

Termelés: 376 g (78 %) színtelen olaj.

NMR adatok:

( $\text{CDCl}_3$ ),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz): 8.05 ppm (H-31 és H-31', 2), d,  $J=8.4$  Hz; 7.67-7.57 ppm (H-32, H-32', H-35 és H-35', 4), m (in: 7.63 ppm (H-32 és H-32', 2), m (d),  $J=8.4$  Hz; 7.605 ppm (H-35 és H-35', 2), m (d),  $J=7.2$  Hz); 7.46 ppm (H-36 és H-36', 2), m (t),  $J=7.5$  Hz; 7.39 ppm (H-37, 1), m (t),  $J=7.3$  Hz; 7.14 ppm (H-22, 1), t,  $J=7.8$  Hz; 6.81 ppm (H-23, 1), d,  $J=7.4$  Hz; 6.78 ppm (H-21, 1), d,  $J=8.2$  Hz; 5.05 ppm (H-11, 1), td,  $J=8.3$  Hz és 6.3 Hz; 3.82 ppm (H-2, 3), s, 3.66 ppm (H-15, 2), m; 2.94-2.80 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.90 ppm (H-4a, 1), dd,  $J=14.9$  Hz és 6.1 Hz; 2.845 ppm (H-7a, 1), dd,  $J=14.5$  Hz és 6.3); 2.63-2.50 ppm (H-4b és H-7b, 2), m (in: 2.58 ppm (H-7b, 1), dd,  $J=14.6$  Hz és 6.8 Hz; 2.55 ppm (H-4b, 1), dd,  $J=15.0$  Hz és 7.0 Hz); 2.50-2.35 ppm (H-9 és H-10a, 2), m (in: 2.465 ppm (H-10a, 1), m (ddd),  $J=12.3$  Hz, 7.6 Hz és 6.3 Hz; 2.40 ppm (H-9, 1), m,  $J\sim 7.6$  Hz); 2.03 ppm (H-8, 1), m (tt),  $J=8.9$  Hz és 6.9 Hz, 1.81 ppm (H-12, 1), m (tt),  $J=8.2$  Hz és 6.7 Hz; 1.77-1.45 ppm (H-13 és H-14, 4), m (in: 1.73 ppm (H-14a, 1), m; 1.70 ppm (H-14b, 1), m; 1.625 ppm (H-13a, 1), m; 1.60 ppm (H-13b, 1), m), 1.39 ppm (H-10b, 1), dt,  $J=12.2$  Hz és 8.6 Hz,  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 166.50 ppm (C-29), 156.66 ppm (C-3), 145.72 ppm (C-33), 140.16 ppm (C-6 és C-34, 2); 130.20 ppm (C-31 és C-31', 2), 129.33 ppm (C-30), 129.04 ppm (C-36 és C-36', 2), 128.24 ppm (C-37), 127.39 ppm (C-35 és C-35', 2), 127.16 ppm (C-32 és C-32', 2), 126.78 ppm (C-5), 126.37 ppm (C-22), 120.58 ppm (C-23), 108.45 ppm (C-21), 79.86 ppm (C-11), 63.29 ppm (C-15), 55.65 ppm (C-2), 49.36 ppm (C-12), 40.96 ppm (C-8), 37.98 ppm (C-10), 33.76 ppm (C-9), 33.69 ppm (C-7), 30.77 ppm (C-14), 28.98 ppm (C-13), 25.88 ppm (C-4).

2k.) [(1R,2R,9aS)-5-metoxi-1-(3-oxopropil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naft-2-yl] 4-fenilbenzoát (**MPK-10**) előállítása



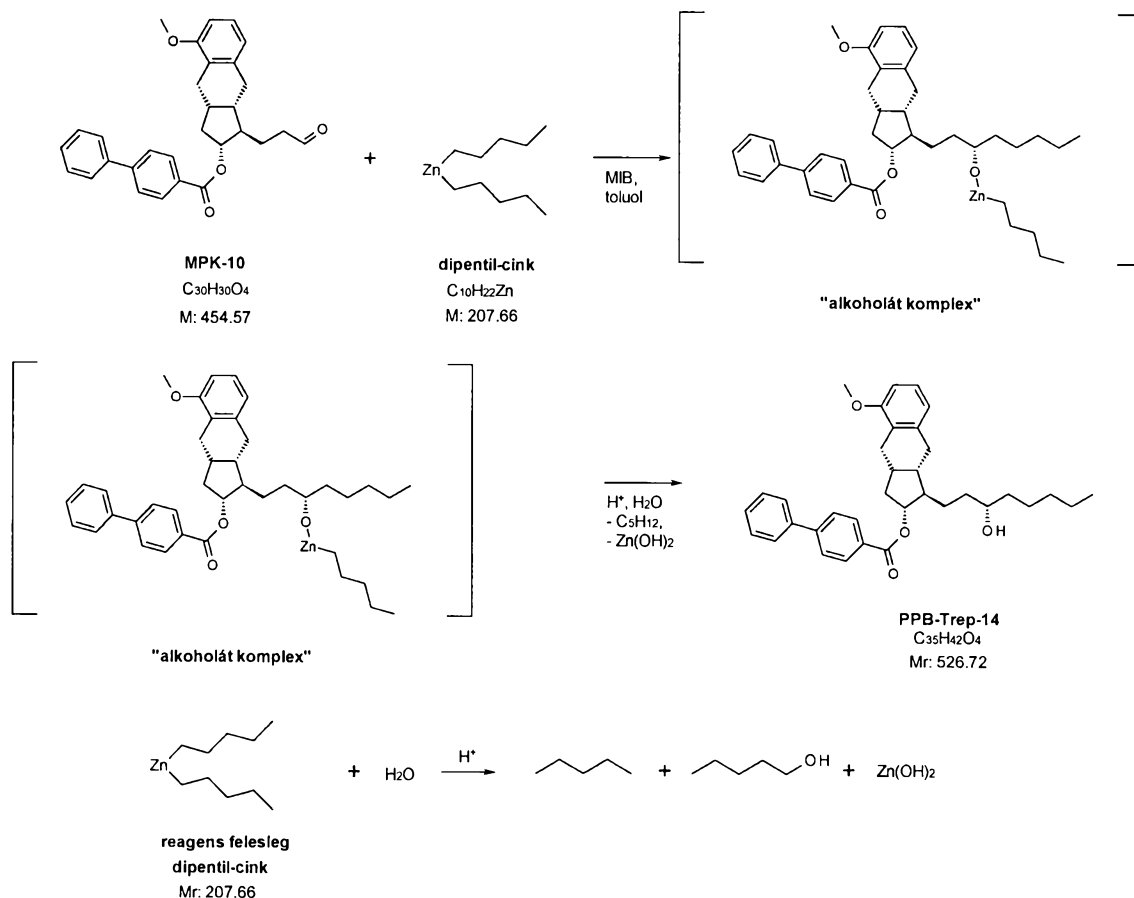
140 ml oxalil-kloridot 4,2 l diklórmétánban oldunk inert atmoszférában. Az oldatot (-)-60°C-ra hűtjük, és hozzáadjuk 227 ml dimetil-szulfoxid 1130 ml diklórmétánnal készített oldatát. Kevertetés után hozzáadjuk 376g MPK-9 690ml diklórmétánnal készített oldatát és (-)-60°C-on kevertetjük a reakcióelegyet. A reakció lejátszódása után 830 ml trietil-amin hozzáadásával megbontjuk a reakcióelegyet, és a hűtést megszüntetve kevertetjük 1 órát, majd felmelegítjük 10°C-ra, 1 M-os NaHSO<sub>4</sub> oldatot adunk hozzá, a vizes fázist diklórmétánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon, hexán: etil-acetát eluens eleggyel kromatografálva, majd toluol: hexán elegyből kristályosítva tisztítjuk.

Termelés: 374 g (100 %) fehér kristály. Op: 94-96 °C.

NMR adatok:

(CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 9.78 ppm (H-15, 1), t, J=1.3 Hz; 8.05 ppm (H-31 és H-31', 2), m (d), J=8.5 Hz; 7.68-7.57 ppm (H-32, H-32', H-35 és H-35', 4), m (in: 7.64 ppm (H-32 és H-32', 2), m (d), J=8.5 Hz; 7.61 ppm (H-35 és H-35', 2), m (d), J=7.0 Hz); 7.46 ppm (H-36 és H-36', 2), m (t), J=7.6 Hz; 7.39 ppm (H-37, 1), m (t), J=7.4 Hz; 7.15 ppm (H-22, 1), t, J=7.8 Hz, 6.82 ppm (H-23, 1), d, J=7.4 Hz; 6.78 ppm (H-21, 1), d, J=8.2 Hz, 5.02 ppm (H-11, 1), td, J=8.3 Hz és 6.3 Hz; 3.82 ppm (H-2, 3), s; 2.935-2.79 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.865 ppm (H-4a, 1), dd, J=14.9 Hz és 6.1 Hz; 2.835 ppm (H-7a, 1), dd, J=14.4 Hz és 6.3); 2.65-2.53 ppm (H-4b, H-7b és H-14, 4), m (in: 2.61 ppm (H-14, 2), ddd, J=7.6 Hz, 6.5 Hz és 1.1 Hz; 2.576 ppm (H-7b, 1), dd, J=14.5 Hz és 6.3 Hz; 2.568 ppm (H-4b, 1), dd, J=14.9 Hz és 6.5 Hz); 2.53-2.36 ppm (H-9 és H-10β, 2), m (in: 2.485 ppm (H-10β, 1), ddd, J=12.1 Hz, 7.6 Hz és 6.4 Hz; 2.42 ppm (H-9, 1), m); 2.075-1.89 ppm (H-8 és H-13a, 2), m (in: 2.02 ppm (H-8, 1), m, 1.94 ppm (H-13a, 1), m); 1.85-1.73 ppm (H-12 és H-13b, 2), m (in: 1.80 ppm (H-14b, 1), m; 1.79 ppm (H-12, 1), m); 1.345 ppm (H-10α, 1), dt, J=12.2 Hz és 8.8 Hz, <sup>13</sup>C NMR (125.8 MHz): 202.22 ppm (C-15), 166.33 ppm (C-29), 156.71 ppm (C-3), 145.85 ppm (C-33), 140.11 ppm (C-34); 139.82 ppm (C-6), 130.20 ppm (C-31 és C-31', 2), 129.11 ppm (C-30), 129.06 ppm (C-36 és C-36', 2), 128.28 ppm (C-37), 127.40 ppm (C-35 és C-35', 2), 127.21 ppm (C-32 és C-32', 2), 126.60 ppm (C-5), 126.46 ppm (C-22), 120.66 ppm (C-23), 108.54 ppm (C-21), 79.48 ppm (C-11), 55.65 ppm (C-2), 48.70 ppm (C-12), 41.95 ppm (C-14), 40.79 ppm (C-8), 37.91 ppm (C-10), 33.53 ppm (C-9), 33.29 ppm (C-7), 25.73 ppm (C-4), 24.69 ppm (C-13).

211.) [(1R,2R,9aS)-1-[(3S)-3-hidroxioktil]-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naft-2-il] 4-fenilbenzoát (PPB-Trep-14) előállítás



4,5 l desztillált toluolhoz inert atmoszférában adunk 7,5g MIB\* katalizátort majd 1800 ml dipentil-cinket és kevertetjük szobahőmérsékleten. 1 óra kevertetés után beadagoljuk 300g **MPK-10** 1,5 l desztillált toluollal készített oldatát és szobahőmérsékleten addig kevertetjük, amíg a kapcsolás lejátszódik. A reakció végén a reakcióelegyet intenzív kevertetés és hűtés közben sósavoldatra öntjük, a cink sók teljes elbomlásáig kevertetjük, majd etil-acetáttal extraháljuk a terméket. A szerves fázist vízzel, telített sóoldattal mossuk és bepároljuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon toluol: metil-tercier-butil-éter lépcsős gradiensű eluens elegyekkel kromatografálva tisztítjuk.

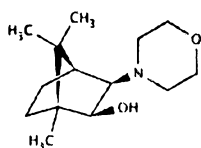
Termelés: 300 g (86%) sárga olaj.

NMR adatok:

(CDCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): 8.05 ppm (H-31 és H-31', 2), m (d), J=8.3 Hz; 7.68-7.53 ppm (H-32, H-32', H-35 és H-35', 4), m (in: 7.63 ppm (H-32 és H-32', 2), m (d), J=8.3 Hz; 7.605 ppm (H-35 és H-35', 2), m (d), J=7.5 Hz), 7.46 ppm (H-36 és H-36', 2), m (t), J=7.6 Hz, 7.39 ppm (H-37, 1), m (t), J=7.3 Hz, 7.14 ppm (H-22, 1), t, J=7.8 Hz, 6.82 ppm (H-23, 1), d, J=7.4 Hz; 6.78 ppm (H-21, 1), d, J=8.2 Hz, 5.05 ppm (H-11, 1), td, J=8.2 Hz és 6.4 Hz, 3.82 ppm (H-2, 3), s, 3.61 ppm (H-15, 1), m; 2.955-2.80 ppm (H-4a és H-7a, 2), m (in: 2.905 ppm (H-4a, 1), dd, J=14.9 Hz és 6.1 Hz; 2.85 ppm (H-7a, 1), dd, J=14.5 Hz és 6.3), 2.66-2.51 ppm (H-4b és H-7b, 2), m (in: 2.585 ppm (H-7b, 1), dd, J=14.5 Hz és 6.8 Hz; 2.54 ppm (H-4b, 1), dd, J=15.1 Hz és 7.0 Hz), 2.51-2.35 ppm (H-9 és H-10a, 2),

m (in: 2.47 ppm (H-10a, 1), ddd,  $J=12.3$  Hz, 7.6 Hz és 6.4 Hz; 2.41 ppm (H-9, 1), m), 2.03 ppm (H-8, 1), m (tt),  $J=9.0$  Hz és 6.8 Hz, 1.81 ppm (H-12, 1), m, 1.75-1.48 ppm (H-13 és H-14, 4), m (in: 1.675 ppm (H-13a, 1), m; 1.62 ppm (H-14a, 1), m; 1.59 ppm (H-13b, 1), m; 1.545 ppm (H-14b, 1), m); 1.48-1.33 ppm (H-10b, H-16, H-17a és OH-15, 5), m (in: 1.43 ppm (H-16a, 1), m; 1.41 ppm (H-17a, 1), m; 1.40 ppm (H-16b, 1), m; 1.39 ppm (H-10b, 1), m), 1.33-1.17 ppm (H-17b, H-18 és H-19, 5), m (in: 1.28 ppm (H-19, 2), m; 1.27 ppm (H-17b, 1), m; 1.26 ppm (H-18, 2), m), 0.86 ppm (H-20, 3), m (t),  $J=6.8$  Hz,  $^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz): 166.46 ppm (C-29), 156.67 ppm (C-3), 145.70 ppm (C-33), 140.21 ppm/140.14 ppm (C-6/C-34), 130.20 ppm (C-31 és C-31', 2), 129.39 ppm (C-30), 129.04 ppm (C-36 és C-36', 2), 128.24 ppm (C-37), 127.40 ppm (C-35 és C-35', 2), 127.13 ppm (C-32 és C-32', 2), 126.82 ppm (C-5), 126.36 ppm (C-22), 120.60 ppm (C-23), 108.45 ppm (C-21), 79.83 ppm (C-11), 73.13 ppm (C-15), 55.66 ppm (C-2), 49.41 ppm (C-12), 40.94 ppm (C-8), 38.03 ppm (C-10), 37.55 ppm (C-16), 35.11 ppm (C-14), 33.78 ppm (C-9), 33.67 ppm (C-7), 32.02 ppm (C-18), 28.53 ppm (C-13), 25.92 ppm (C-4), 25.43 ppm (C-17), 22.76 ppm (C-19), 14.16 ppm (C-20).

\*MIB katalizátor: (2S)-3-exo-(morpholino)izoborneol, Mr: 239,35,  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_2$



#### Dipentil-cink előállítása

550g vazelinbe bemérünk 267g cink-réz ötvözetet (10% réz, 90% cink). Inert atmoszférában kb. 60°C-ra melegítjük az elegyet, ekkor elindítjuk a kevertetést, majd 160°C-ra melegítjük. Folyamatos forrás és intenzív hűtés közben beadagoljuk 188 ml

1-pentil-jodid és 186 ml 1-pentil-bromid elegyét. Az adagolás befejezése után további 1 órát kevertetjük a reakcióelegyet hőfoktartással, majd visszahűtjük kb. 60°C-ra és ledesztilláljuk a terméket 110-150 °C belső hőmérsékleten, 0,5-1,5 mbar vákuumban.

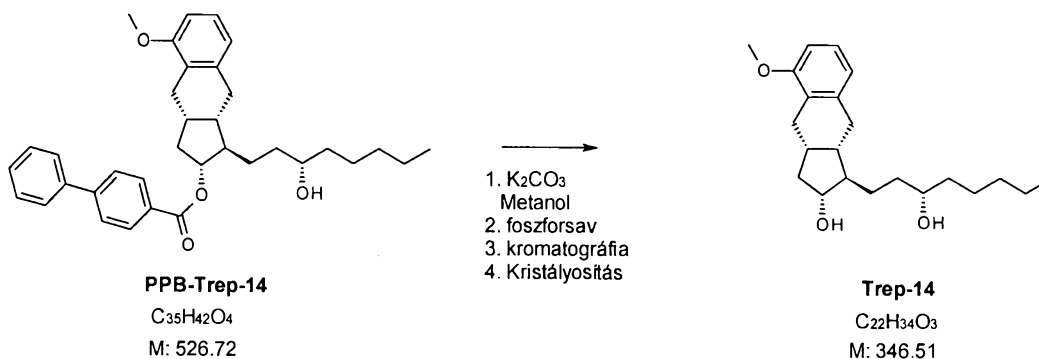
21.2) [(1R,2R,9aS)-1-[(3S)-3-hidroxioktil]-5-metoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naft-2-il] 4-fenilbenzoát (PPB-Trep-14) előállítása

Feloldunk 16 mL diklór-metánban 1,3 mL Ti(OiPr)<sub>4</sub>-et, lehűtjük (-)70 °C-ra és hozzáadunk 1,1 mL (2,2 mmol) pentil-magnézium-bromidot (2M oldat dietil-éterben).

Oldunk 4 mL diklórmetánban 100 mg (0,22 mmol) **MPK-10**-et, 10 mg (*R*)-(+)-**1,1'-Bi(2-naftol)**-t és 0,4 mL Ti(OiPr)<sub>4</sub>-et, lehűtjük 0/+5 °C-ra. Hozzáadjuk a fenti pentil-magnézium-bromidos reagens oldatot, kevertetjük 0/+5 °C-on. Ha lement a reakció hozzáadunk óvatosan 2 mL sósav-víz 1:1 elegyet, elválasztjuk a fázisokat, a szerves fázist mossuk 5 mL vízzel, szárítjuk, bepároljuk. A nyerstermékben a **15-epi-PPB-Trep-14** izomer mennyisége 0-20 %. A terméket szilikagélen hexán: etil-acetát eluenssel kromatográfiával tisztítjuk.

Termelés: 90 mg (77%) **PPB-Trep-14** sárga olaj.

2m.) (aS,1R,2R,3aS,9aS)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-5-metoxi- $\alpha$ -pentil-1H-benz[f]inden-1-propanol (**Trep-14**) előállítás

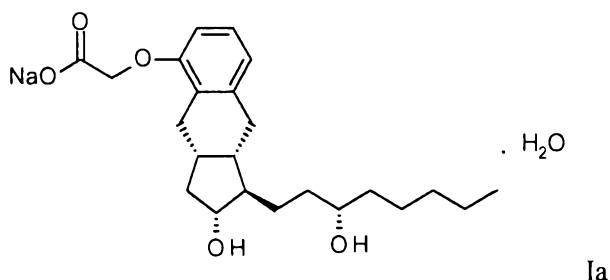


1 l tetrahidrofuránban feloldunk 250g PPB-Trep-14-et, hozzáadunk 2,5 l metanolt, 150 g kálium-karbonátot és 45 °C-on kevertetjük a reakcióelegyet. A reakció lezajlását után a reakcióelegy pH-ját híg foszforsavval 2-4-es értékre állítjuk, a kivált kristályokat szűrjük, metanollal mossuk, a szűrletet beszűkítjük. A beszűkített termék oldathoz etil-acetátot adunk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázist sóoldattal mossuk, bepároljuk. A nyersteget szilikagél oszlopon hexán: etil-acetát eluens eleggyel kromatografáljuk, a bepárolt főfrakciót diizopropil-éter: hexán eleggyel kristályosítjuk.

Termelés: 125 g (76 %) fehér kristály. Op: 71-72 °C.

## Szabadalmi igénypontok

### 1. Ia képletű treprostinil-nátrium-monohidrát



2. Eljárás az Ia képletű treprostinil-nátrium-monohidrát előállítására, azzal jellemezve, hogy treprostinilt oldunk 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoholban, hozzáadunk egy nátrium kationt tartalmazó szervetlen vagy szerves bázist, a reakcióelegyet keverjük, sóképződés után az oldatot leszűrjük és koncentráljuk, majd vízzel telített metil-tercier-butil-étert adunk hozzá, és a treprostinil-nátriumsót kikristályosítjuk, leszűrjük és megszáritjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoholként etanolt alkalmazunk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként nátrium-karbonát monohidrátot, nátrium-hidrogén-karbonátot vagy nátrium-metilátot alkalmazunk.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként kristályvizet tartalmazó nátrium-karbonátot alkalmazunk.

6. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióelegyet a sóképzés lejátszódásáig inert atmoszférában kevertetjük.

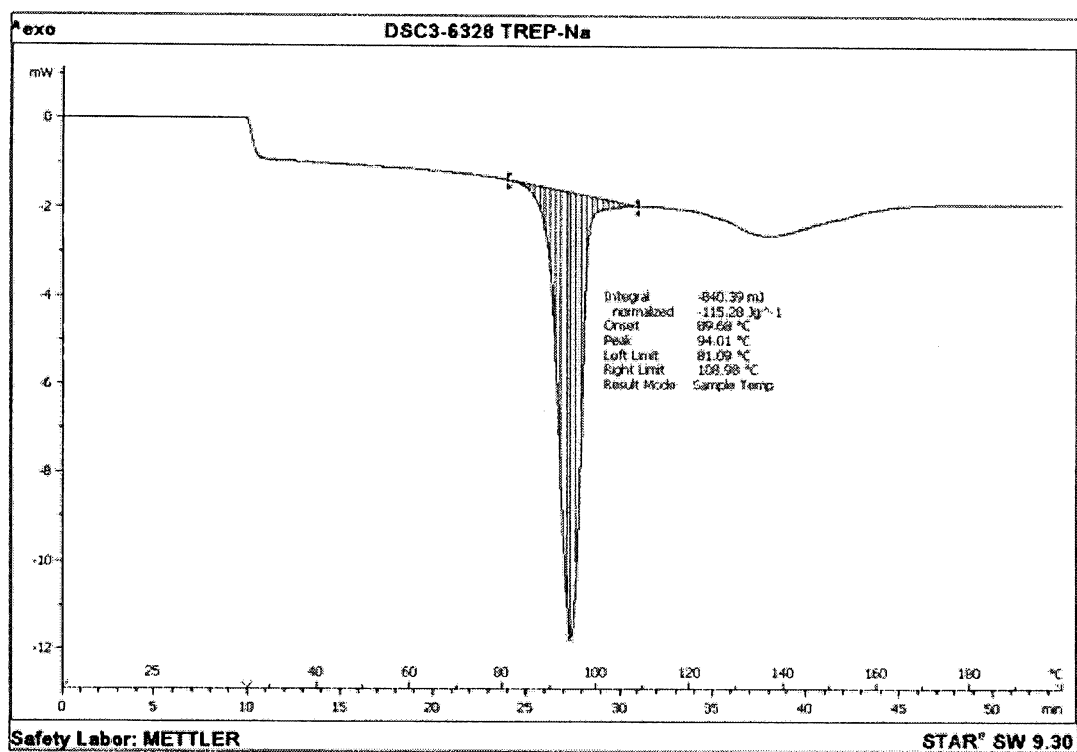
7. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kristályosítást 50°C - (- 40°C) hőmérsékleten végezzük.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kristályosítást szobahőmérsékleten végezzük.

9. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kristályokat 20-50°C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk.

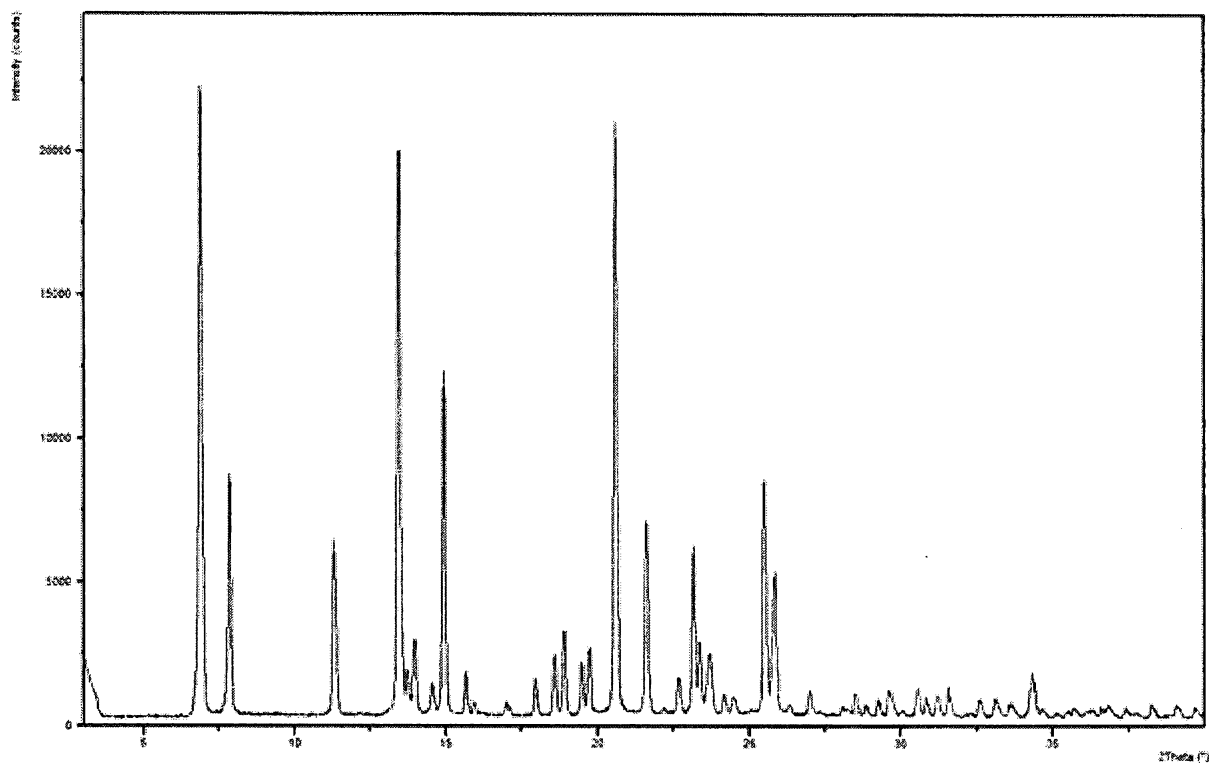
## 1. Ábra

## Treprostinil-nátrium-monohidrát („A” forma) DSC felvétele



## 2. Ábra

## Treprostinil-nátrium-monohidrát („A” forma) XRPD felvétele



128408-8371D

