HU 0002163433 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

216 343 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 02601
(22) A bejelentés napja: 1995. 09. 05.
(30) Elsőbbségi adatok:
94/10661 1994. 09. 06. FR

(51) Int. Cl.[6]

C 07 J 3/00
C 07 J 41/00

(40) A közzététel napja: 1996. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1999. 06. 28.

(72) Feltalálók:
Roussel, Patrick, Thiais (FR)
Vivat, Michel, Lagny/Marne (FR)

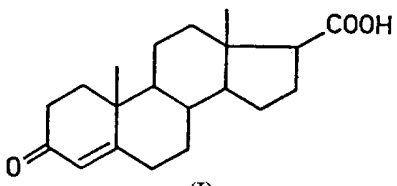
(73) Szabadalmas:
Hoechst Marion Roussel, Puteaux (FR)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

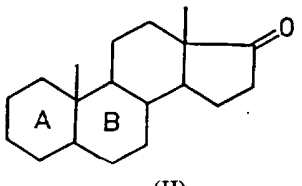
(54) Eljárás egy 17-béta-karboxi-szteroid-származék előállítására

KIVONAT

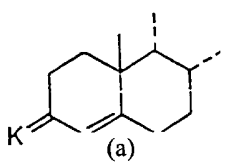
A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület előállítására. Az eljárás kiindulási vegyületeként a (II) általános képletű 17-ketoszármazékot használják fel – a képletben az A és a B gyűrű jelentése (a), (b) vagy (c) képletű csoport –, és ezt a vegyületet egy halogénnitril hatásának teszik ki egy bázis jelenlétében. A kapott vegyületben a 3-as helyzetű ketonfunkciót megszüntetik, majd a vegyületet vízmentes közegben hidrogénsavval kezelik. Az így kapott vegyület hidroxilcsoportját észterré alakítják, majd a védett vegyületet dehidrohalogénezik, és lúgos hidrolízis után savas kezelésnek vetik alá.



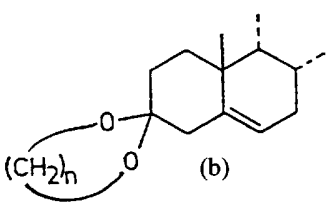
(I)



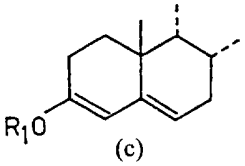
(II)



(a)



(b)



(c)

HU 216 343 B

A leírás terjedelme 8 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

A találmány egy (I) képletű 17β-karboxi-szteroid-származék előállítási eljárására vonatkozik.

Az (I) képletű sav előállítására vonatkozó eljárásra az jellemző, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben az A és a B gyűrűk (a), (b) vagy (c) képletű csoportot jelentenek – ahol K jelentése az oxocsoport (d), (e) vagy (f) képletű védőcsoportja, amelyben n jelentése 2 vagy 3, és R_1 éter- vagy észtercsoportot jelent –, egy halogén-nitril hatásának tesszük ki egy bázis jelenlétében, és az így kapott (III) általános képletű vegyületben – ahol A és B jelentése a fenti, és a hullámvonalak izomerek elegyét jelölik – a 3-as helyzetű ketonfunkciót szabaddá tesszük, majd az így kapott (IV) képletű vegyületet – amelyben a hullámvonalak jelentése a fenti – vízmentes közegben HX általános képletű hidrogénsavval kezeljük – ahol X jelentése halogénatom –, majd az így kapott (V) általános képletű vegyületben – ahol X és a hullámvonalak jelentése a fenti – a hidroxilfunkciót észter alakjában védjük, majd az így kapott (VI) általános képletű vegyületet – ahol Z jelentése a hidroxilcsoport védő észtercsoportja, továbbá X és a hullámvonalak jelentése a fenti – dehidrohalogénezőszer hatásának tesszük ki, majd az így kapott (VII) általános képletű vegyületet – amelyben Z és a hullámvonalak jelentése a fenti – lúgos hidrolízisnek, majd savas kezelésnek vetjük alá, és így a kívánt (I) képletű vegyületet kapjuk.

Amikor R_1 jelentése étercsoport, az bármilyen étercsoport lehet, amely szakember számára ismert a 3-as helyzet blokkolására ebben az alakban. Ez az étercsoport előnyösen 1–6 szénatomos alkilcsoport, 3–8 szénatomos alkoxi-alkoxi-alkil-csoport, 6–10 szénatomos arilcsoport vagy 7–12 szénatomos aralkilcsoport lehet.

Amikor R_1 jelentése alkilcsoport, az például metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, n-butil-csoport, szek-butil-csoport, terc-butil-csoport, pentilcsoport vagy hexilcsoport lehet.

Amikor R_1 jelentése alkoxi-alkoxi-alkil-csoport, az például metoxi-etoxi-metil-csoport lehet.

Amikor R_1 jelentése aralkilcsoport, az például benzilcsoport vagy fenetilcsoport lehet.

Amikor R_1 jelentése arilcsoport, az például fenilcsoport, vagy helyettesített, különösen egy vagy több alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport lehet.

Amikor R_1 jelentése étercsoport, az szililezett, például trialkil-szilil-csoport is lehet, így trimetil-szililcsoport, terc-butil-szilil-csoport, dimetil-szilil-csoport vagy például triaril-szilil-csoport, így trifenil-szilil-csoport vagy diaril-alkil-szilil-csoport, így difenil-terc-butil-szilil-csoport.

Amikor R_1 jelentése észtercsoport, az bármilyen észtercsoport lehet, amely a szakember számára ismert a 3-as helyzet blokkolására ilyen alakban, így különösen egy $-COR_1$ általános képletű csoport, amelyben R_1 jelentése a fentebb meghatározott alkil-, aril- vagy aralkilcsoport.

A találmány tárgya közelebbről a fentebb meghatározott olyan eljárás, amelyre az jellemző, hogy még kiindulási anyagként egy olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, amelyben az A és a B gyűrűk jelentése (c) általános képletű csoport, ahol R_1 jelentése a fenti, és ez a jelentés előnyösen 1–6 szénatomos alkilcsoport.

A (II) általános képletű vegyülettel reagáltatott halogén-nitril bróm-acetonitril, vagy előnyösen klór-acetonitril lehet. Ezt a műveletet egy erős bázis, előnyösen nemnukleofil erős bázis, így egy alkálifém alkoholátjának, hidridjének, amidjának vagy hidroxidjának, például nátrium- vagy kálium-metilát, -etilát, -terc-butilát vagy -terc-amilát, lítium-diizopropil-amid, vagy szóda, vagy kálium-karbonát jelenlétében folytatjuk le.

Előnyös lehet heterogén fázisban dolgozni fázistranszfer katalizátor jelenlétében; az utóbbi különösen egy kvaterner ammóniumsó, például tetrabutil-ammónium-bromid, trietil-benzil-ammónium-klorid vagy trikapril-metil-ammónium-klorid vagy egy foszfóniumsó lehet.

Alkoholátokat előnyösen használunk, így kálium- vagy nátrium-terc-butilátot vagy -terc-amilátot.

A reakciót szerves oldószerben, így toluolban, diklór-metánban, dimetoxi-etánban, dimetil-formamidban, tetrahidrofuránban, vagy ezeknek az oldószereknek az elegyében, például toluol és tetrahidrofurán, vagy terc-butanol és tetrahidrofurán elegyében folytatjuk le.

A 3-as helyzetű ketonfunkció felszabadítását a védőcsoport jellegének megfelelő vegyülettel végezzük. Ketál esetén savas hatóanyagot használunk víz, vagy víz és alkanol elegyének jelenlétében. A sav például ásványi vagy szerves sav, így sósav, hidrogénbromid, kénsav, perklórsav, salétromsav, para-toluolszulfonsav, ecetsav, hangyasav, oxálsav, vagy ezeknek a savaknak az elegye lehet, de felhasználhatunk savként savgyantát, például szulfongyantát is. Tioketál vagy vegyes ketál esetében a 3-oxo-funkció védőcsoportjának lehasítását jód segítségével végezzük egy bázis, például alkálifém-hidrogén-karbonát jelenlétében, vagy pedig katalitikus mennyiségű jóddal egy oxidálószer, különösen hidrogén-peroxid jelenlétében metil-jodiddal, glioxilsavval vagy fémsókkal, így higany- vagy kadmiumsóval. A műveletet általában oldószerben végezzük, így rövid szénláncú alkanolban, például metanolban vagy etanolban, amelyet egy halogénezett oldószerrel, például metilén-kloriddal elegyítünk víz jelenlétében. Vegyes ketál esetében a védőcsoport eltávolítását például egy merkurisóval, így higany(II)-kloriddal is végezhetjük ecetsav/kálium-acetát puffer jelenlétében, 100 °C körüli hőmérsékleten, Raney-nikkellel, ugyanolyan körülmények között, mint amilyeneket fentebb írtunk le, vagy pedig sósav és ecetsav forró elegyével.

Abban az esetben, amikor R_1 jelentése éter- vagy észtercsoport, savas kezelést is használhatunk a fentebb a ketállal kapcsolatban leírt feltételek mellett. Például ecetsavat vagy kénsavat, vagy e savak elegyét is használhatjuk.

Az epoxidcsoport felnyitására használt hidrogénsav például bróm-hidrogénsav, vagy előnyösen sósav

lehet. A reakciót előnyösen szerves oldószerben, vízmentes közegben hajtjuk végre, ahol a felhasznált szerves oldószer előnyösen csupán csekély mértékben poláris, vagy nempoláris, így dimetoxi-etán, etil-éter, etil-acetát vagy toluol, ahol a két utolsó oldószert használhatjuk előnyösen.

A műveletet előnyösen egy tercier amin, így piridin vagy trietil-amin jelenlétében folytatjuk le.

A 20-as helyzetű hidroxilfunkció védését észter alakjában a szokásos módszerekkel hajthatjuk végre, egy karbonsavszármazékot, és különösen egy alkánsav vagy egy aromás sav halogenidjét vagy anhidridjét használva, előnyösen nitrogénbázis jelenlétében. Így például ecetsavanhidridet, propionsavanhidridet, valeriánsavanhidridet vagy benzoesavanhidridet használhatunk, piridin jelenlétében.

A dehidrohalogénezést egy bázis, így például egy tercier amin, így trietil-amin vagy piridin segítségével, vagy akár egy nemnukleofil bázis, így lítium-karbonát, lítium-bromid, szóda vagy kálium-karbonát felhasználásával végezhetjük. A reakciót nemhidrofil szerves oldószerben, így például diklór-metánban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban vagy előnyösen toluolban folytathatjuk le. A műveletet előnyösen a reakcióközeg visszafolyató hűtő alatti forralásával végezhetjük.

A lúgos hidrolízist erős bázis, különös bárium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát, vagy előnyösen nátrium-hidroxid felhasználásával végezzük. A műveletet víz, vagy víz és alkohol elegyének jelenlétében folytatjuk le, ahol a víz vagy a vizes alkohol stabilizálja a képződött bázisos sót, adott esetben kétfázisú rendszerben, amelynek az oldószerével az előző lépést hajtottuk végre.

Az oxo-etiokolénsav elkülönítését a bázikus só savas kezelésével végezzük a szokásos módszerekkel, például ásványi sav, így kénsav vagy sósav felhasználásával.

A találmány tárgya továbbá egy fentebb meghatározott olyan eljárás, amelyre az jellemző, hogy a műveletet úgy hajtjuk végre, hogy nem különítjük el a (IV) képletű vegyületet és a következő vegyületeket.

A (II) általános képletű vegyületet az 1 563 607 számú francia szabadalmi leírás ismerteti.

Az (I) képletű savat, amelyet oxo-etiokolénsavnak is neveznek, főleg mint szintézis közbenső termékét használják, és például az 562 849 számú európai közrebocsátási irat írja le. Ez a vegyület a 30-as évek vége óta ismert. Különböző eljárásokkal állították elő, amelyek legtöbbje szerint olyan szteroid vegyületet használnak kiindulási anyagként, amelynek pregnánláncán különböző oxidációs/lebontásos–oxidációs reakciókat végeznek.

Mostanáig nem volt ismert olyan eljárás, amely kiindulási vegyületként egy könnyen és olcsón hozzáférhető 17-keto-szteroidot (androszténdiont) használ. Az ilyen termékből Darzens-típusú reakcióval könnyen el lehet jutni a 17-karboxivegyülethez.

Az alábbi példák az oltalmi kör korlátozása nélkül szemléltetik a találmányt.

1. példa

17β-karboxi-3-oxo-androszt-4-én: oxo-etiokolénsav

A lépés: 17,20-epoxi-3-metoxi-17α-pregna-3,5-dién-21-nitril

15 g 3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-ont 120 cm^3 tetrahidrofuránban és 5,5 g terc-butanolban –45 °C hőmérsékletre lehűtünk közömbös gázatmoszférában, majd 9 g kálium-terc-butilátot adunk hozzá. Ezt követően 4 óra alatt körülbelül –45 °C-on 4,8 g klóracetonitrilt adunk hozzá, 30 ml tetrahidrofuránoldattal készített oldat alakjában.

A reakcióelegyet közömbös atmoszférában hozzáadjuk 2 g ammónium-klorid 300 ml vízzel készített és 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához, majd a kapott elegyet 30 percen át keverjük. Szűrés után 20 térfogat% vizet tartalmazó metanollal mossuk, a maradékot 15 cm^3 1:2 térfogatarányú izopropanol–izopropil-éter eleggyel felvesszük, majd elválasztjuk, és ismét mossuk a fenti elegy 30 cm^3-ével. Elkülönítés és csökkentett nyomáson végzett szárítás után 13,4 g kívánt terméket kapunk, 180 °C olvadásponttal.

IR-spektrum ($CHCl_3$)

C=C	1654–1629 cm^{-1}
C=N	2248 cm^{-1}

NMR-spektrum ($CDCl_3$ ppm)

0,94	CH_3 18-as helyzetben
0,98	CH_3 19-es helyzetben
3,49	CH 20-as helyzetben
3,58	CH_3 3-as helyzetben
5,14 (d)	CH 4-es helyzetben
5,25 (d)	CH 6-os helyzetben.

B lépés: 17β-karboxi-3-oxo-androszt-4-én: oxo-etiokolénsav

1. A 3-as helyzetű enol-éter hidrolízise

64 cm^3 ecetsavat, 13 cm^3 vizet és 13 cm^3 (2N) híg kénsavat adunk közömbös atmoszférában az A lépésben leírt módon előállított 12,85 g 17,20-epoxi-3-metoxi-17α-pregna-3,5-dién-21-nitrilhez.

A reakcióközeget 1 óra 30 percen át környező hőmérsékleten keverjük, 10 perc alatt 64 cm^3 toluolt és 64 cm^3 vizet adunk hozzá, majd dekantáljuk, a toluolos fázist vízzel, ezt követően 2 t%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, és a toluolt 15/10 kPa (150/100 mbar) nyomáson ledesztilláljuk, amíg körülbelül 25 cm^3 toluolt nem kapunk.

2. Az epoxidgyűrű felnyitása

100 cm^3 diklór-metánt és 6 cm^3 piridint adunk közömbös atmoszférában a fenti reakcióelegyhez, majd –5 °C hőmérsékletre lehűtjük, és 3 órán át gázalakú hidrogén-kloridot vezetünk be az elegybe, amelyet 1 órán át keverünk –5 °C hőmérsékleten. A sósav fölöslegét 21,5 cm^3 piridin hozzáadásával semlegesítjük.

3. A klórhidrin acetilezése

A fentebb készített szuszpenzió hőmérsékletét hagyjuk +10 °C-ra emelkedni, majd 30 perc alatt 7,8 cm^3 ecetsavanhidridet és 6 cm^3 piridint adunk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán át a környező hőmérsékleten keverjük, majd vízzel mossuk, dekantáljuk, és a maradékot 40–15 kPa (400–150 mbar) nyomáson desztilláljuk, amíg kristályos nyersterméket nem kapunk.

4. Acetátszármazék kiküszöbölése a 17–20 helyzetben

Közömbös atmoszférában 50 cm^3 toluolt és 25 cm^3 trietil-amint adunk az előbb kapott termékhez, majd az egészet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 3 óra 30 percen keresztül, és ezt követően hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni.

5. Az enol-acetát hidrolízise

Közömbös atmoszférában 50 cm^3 vizet és 25 cm^3 szódát adunk az előbb készített reakcióközeghez, és 20 órán át keverjük, majd 250 cm^3 vizet adunk hozzá, és a vizes fázist dekantáljuk.

6. A nátriumsó megsavanyítása, a sav előállítása

Az előbb kapott vizes fázist +10 °C/+15 °C hőmérsékletre lehűtjük nitrogénatmoszférában, majd keverés közben 80 cm^3 híg (4N) kénsavat adunk hozzá. A gázalakú hidrogén-cianidot inert gázzal kihajtjuk, majd a képződött csapadékot elkülönítjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 9,33 g kívánt terméket kapunk 255–256 °C olvadásponttal.

IR-spektrum ($CHCl_3$)

C=O	1702 cm^{-1}
Δ_4-3-on	1662–1615 cm^{-1}

NMR-spektrum ($CDCl_3$ ppm)

0,79	CH_3 18-as helyzetben
1,19	CH_3 19-es helyzetben
5,74	CH 4-es helyzetben.

2. példa

17β-karboxi-3-oxo-androszt-4-én: oxo-etiokolénsav

A lépés: 17,20-epoxi-3-oxo-17α-pregn-4-én-21-nitril

Az 1. példa A lépésében kapott 1,017 g terméket 20 °C hőmérsékleten, közömbös gázatmoszférában 10 cm^3 ecetsavval és 5 cm^3 vízzel elegyítjük 3 órán át, majd 4 cm^3 tetrahidrofuránt adunk hozzá, és a reakcióelegyet 2 órán át keverjük.

Az oldószereket csökkentett nyomáson lehajtjuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként toluol és etil-acetát 8:2 térfogatarányú elegyét használva. Így 691 mg kívánt terméket kapunk.

IR-spektrum ($CHCl_3$)

C=N	2240 cm^{-1}
C=O	1662 cm^{-1}
C=C	1617 cm^{-1}

NMR-spektrum ($CDCl_3$)

0,95	CH_3 18-as helyzetben
1,20	CH_3 19-es helyzetben
3,32–3,48	CH 20-as helyzetben
5,75	CH 4-es helyzetben.

B1) lépés: 17α-klór-20-hidroxi-3-oxo-pregn-4-én-21-nitril

Az A lépésben kapott 1 g terméket hozzáadjuk dimetoxi-etán 4,7 N gázalakú sósavval készített, 2 cm^3 térfogatú és +5 °C/+10 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához. A keverést 3 órán át folytatjuk, majd további 1 cm^3 reagenst adunk hozzá, és ezt követően 1 órán át 10 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet az így kapott alakban használjuk fel a következő lépésben.

B2) lépés: 17α-klór-20-acetoxi-3-oxo-pregn-4-én-21-nitril

Az A lépésben készített 0,25 g epoxidot 10 cm^3 diklór-metánban és 0,1 cm^3 piridinben oldva, közömbös atmoszférában keverjük.

Körülbelül 20 °C hőmérsékleten 1 órán át gázalakú sósaváramot vezetünk be lassan az oldatba, és a sósav fölöslegét inert gáz átvezetésével eltávolítjuk.

A reakcióközeg felét úgy, ahogyan van, használjuk fel a következő lépésben. A másik részt vízzel mossuk, megszárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson lehajtjuk, és a maradékot 2 cm^3 1:1 térfogatarányú etanol-víz elegyben felvesszük. Ezt a lépést triturálás, elkülönítés, vizes mosás és csökkentett nyomáson végzett szárítás követi. Így a kívánt termék 0,1 g-ját kapjuk 230–240 °C olvadásponttal (bomlás).

NMR-spektrum ($CDCl_3$ ppm)

0,97–0,98	CH_3 18-as helyzetben
1,21	CH_3 19-es helyzetben
3,05–3,22	OH 20-as helyzetben
4,56–4,77	CH 20-as helyzetben
5,75	CH 4-es helyzetben.

C lépés: 20-acetoxi-17α-klór-3-oxo-pregn-4-én-21-nitril

A B1) lépésben kapott reakcióelegyhez 3 cm^3 dimetoxi-etánt adunk, 10 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd néhány perc alatt 1,7 cm^3 piridint és 1 cm^3 ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, 0,8 cm^3 piridint és 5 cm^3 vizet adunk hozzá, az egészet +4 °C hőmérsékleten 16 órán át állni hagyjuk, majd a képződött csapadékot elkülönítjük, dimetoxi-etánnal mossuk, és csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 0,364 g kívánt terméket kapunk, 238 °C olvadásponttal.

IR-spektrum ($CHCl_3$)

OAc	1757 cm^{-1}
Δ_4-3-on	1665–1616 cm^{-1}

NMR-spektrum ($CDCl_3$ ppm)

1,04	CH_3 18-as helyzetben
1,21	CH_3 19-es helyzetben
2,22	O–Ac
5,74	CH 4-es és 20-as helyzetben.

D lépés: (E+Z) 20-acetoxi-3-oxo-pregn-4,17(20)-dién-21-nitril

0,5 cm^3 toluolt és 0,2 cm^3 trietil-amint adunk a C lépésben kapott 100 mg termékhez, közömbös atmoszférában. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 5 órán át, majd 10 °C hőmérsékletre lehűtjük. A képződött csapadékot elkülönítjük, toluollal, majd vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 91 mg terméket kapunk, 185–190 °C olvadásponttal.

IR-spektrum ($CHCl_3$)

C≡N (konjugált)	2223 cm^{-1}
OAc	1773 cm^{-1}
Δ_4-3-on	1662–1616 cm^{-1}

NMR-spektrum ($CDCl_3$ ppm)

0,97	CH_3 18-as helyzetben
1,19	CH_3 19-es helyzetben
2,20	O–Ac
5,74	CH_3 4-es helyzetben.

E lépés: 17β-karboxi-3-oxo-androszt-4-én: oxo-etiokolénsav

Mindenben az 1. példa B5) és B6) lépéseiben leírtak szerint járunk el, de kiindulási anyagként az előző D lépésben kapott terméket használjuk. Így a kívánt oxo-etiokolénsavat kapjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) képletű sav előállítására, *azzal jellemezve,* hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amelyben az A és a B gyűrűk (a), (b) vagy (c) képletű csoportot jelentenek – ahol K jelentése az oxocsoport (d), (e) vagy (f) képletű védőcsoportja, amelyben n jelentése 2 vagy 3, és R_1 éter- vagy észtercsoportot jelent – egy halogén-nitril hatásának tesszük ki egy bázis jelenlétében, és az így kapott (III) általános képletű vegyületben – ahol A és B jelentése a fenti, és a hullámvonalak izomerek elegyét jelölik – a 3-as helyzetű ketonfunkciót szabaddá tesszük, majd az így kapott (IV) képletű vegyületet – amelyben a hullámvonalak jelentése a fenti – vízmentes közegben HX általános képletű hidrogénsavval kezeljük – ahol X jelentése halogénatom –, majd az így kapott (V) általános képletű vegyületben – ahol X és a hullámvonalak jelentése a fenti – a hidroxilfunkciót észter alakjában védjük, majd az így kapott (VI) általános képletű vegyületet – ahol Z jelentése a hidroxilcsoport védő észtercsoportja, továbbá X és a hullámvonalak jelentése a fenti – dehidrohalogénezőszer hatásának tesszük ki, majd az így kapott (VII) általános képletű vegyületet – amelyben Z és a hullámvonalak jelentése a fenti – lúgos hidrolízisnek, majd savas kezelésnek vetjük alá, és így a kívánt (I) képletű vegyületet kapjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy (II) általános képletű vegyületként olyan vegyületet használunk, amelyben az A és a B gyűrű (c) általános képletű csoportot jelent, ahol R_1 jelentése megegyezik az 1. igénypontban adott meghatározás szerintivel.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy R_1 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy halogén-nitrilként klór-acetonitril, bázisként egy alkálifém-alkoholát jelenlétében reagáltatjuk a (II) általános képletű vegyületet.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a (IV) képletű vegyületben az epoxidgyűrű felnyitásához hidrogénsavként sósavat használunk, és a műveletet vízmentes közegben, nempoláris szerves oldószerben hajtjuk végre.

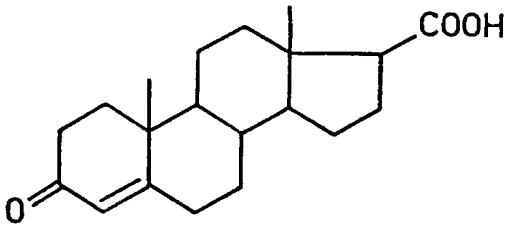
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a műveletet egy tercier amin jelenlétében hajtjuk végre.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a 20-as helyzetű hidroxilcsoport védelmét alkánsav vagy aromás sav észterével hajtjuk végre.

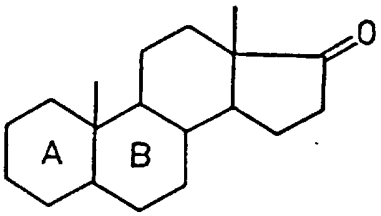
8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a (VI) általános képletű vegyület – ahol a szubsztituensek jelentése a fenti – dehidrohalogénezését egy tercier amin segítségével hajtjuk végre.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a (VII) általános képletű vegyület – ahol a szubsztituensek jelentése a fenti – lúgos hidrolízisét erős bázissal hajtjuk végre, víz, vagy víz és alkohol elegyének jelenlétében.

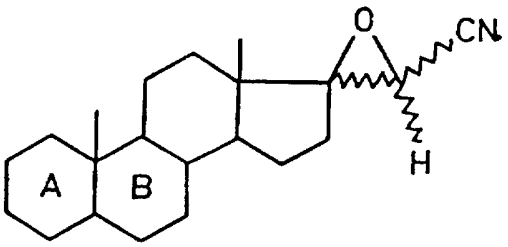
10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a műveletet a (IV) képletű vegyület és a további vegyületek közbenső elkülönítése nélkül hajtjuk végre.



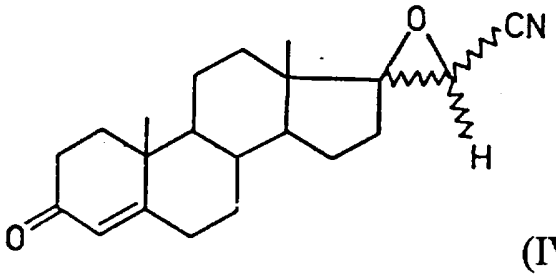
(I)



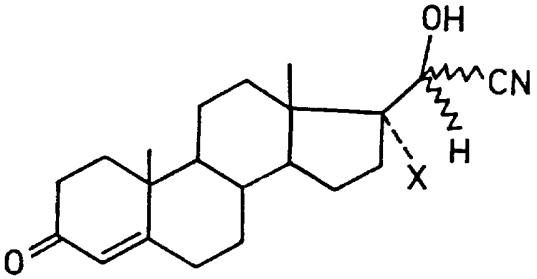
(II)



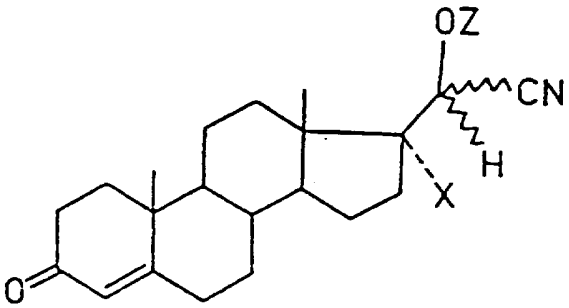
(III)



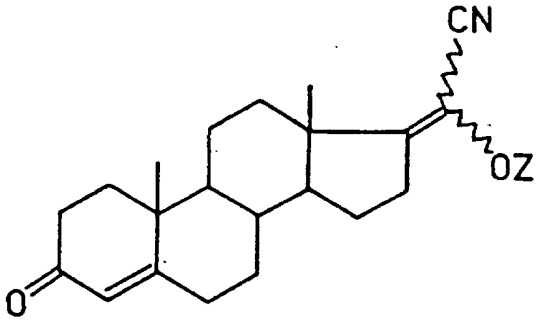
(IV)



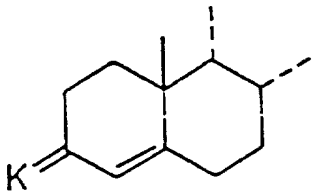
(V)



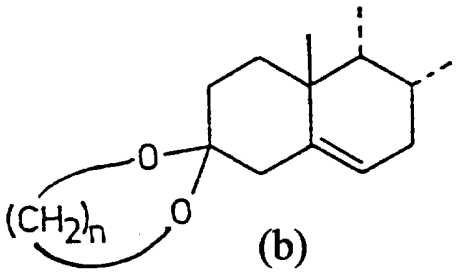
(VI)



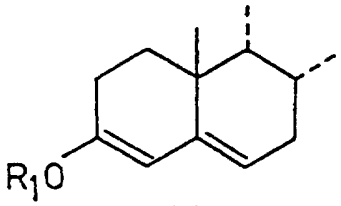
(VII)



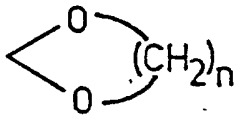
(a)



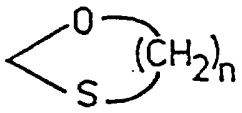
(b)



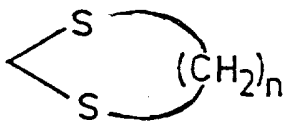
(c)



(d)



(e)



(f)