

# ÖTTAGÚ *N,O*-HETEROCIKLUSOS ÖSZTRADIOL SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**Kovács Ferenc**

Témavezető:

Dr. Frank Éva

*egyetemi docens*



Szegedi Tudományegyetem  
Természettudományi és Informatikai Kar  
Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék  
SZTE Kémia Doktori Iskola

Szeged

**2024**

## TARTALOMJEGYZÉK

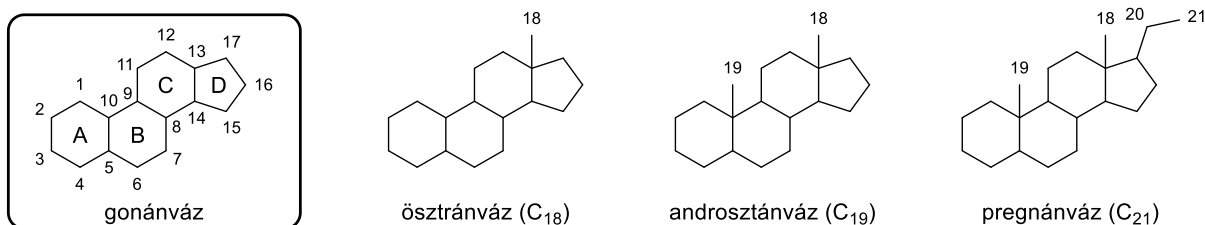
1. Bevezetés.....	1
2. Irodalmi előzmények.....	5
2.1. Benzoxazonon gyűrű kialakítása és funkcionálizálása .....	5
2.2. Benzoxazol gyűrű kialakítása és funkcionálizálása .....	10
2.3. Benzizoxazolok előállítási lehetőségei és átalakításaik .....	13
3. Célkitűzés .....	29
4. Kísérleti eredmények tárgyalása .....	30
4.1. 2-Aminoösztadiol szintézise .....	30
4.2. Ösztadiol-benzoxazonon hibridek szintézise .....	31
4.3. 2'-Szubsztituált ösztadiol-benzoxazol hibridek szintézise.....	35
4.4. 3'-Szubsztituált ösztadiol-benzizoxazol hibridek szintézise .....	41
5. Általános kísérleti rész .....	52
6. Részletes kísérleti rész .....	53
7. Összefoglalás.....	87
8. Summary .....	92
9. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények listája.....	97
10. Irodalomjegyzék.....	98
11. Köszönetnyilvánítás .....	108
12. Melléklet.....	109

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

1,3-DC	1,3-Dipoláris cikloaddíció	IPA	Izopropil-alkohol
2-ME2	2-Metoxiösztradiol	LG	Távozó csoport ( <i>leaving group</i> )
Ac	Acetil	<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -klór-peroxi-benzoészav
aq	vizes oldat ( <i>aqueous</i> )	MHE	fém-halogén csere ( <i>metal-halogen exchange</i> )
Bz	Benzoil	MOM	Metoximetil
CDI	1,1'-Karbonil-diimidazol	MS	Molekulaszita ( <i>molecular sieves</i> )
DABCO	1,4-Diazabicyklo[2,2,2]oktán	MW	Mikrohullám ( <i>microwave</i> )
DAST	Dietilamino-kén-trifluorid	NCS	<i>N</i> -klórszukcinimid
DBU	1,8-Diazabicyklo[5,4,0]undec-7-én	NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
DDQ	2,3-Diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinon	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidon
DG	irányító csoport ( <i>directing group</i> )	Pd/C	Palládium-csontszén ( <i>palladium on carbon</i> )
DIAD	Diizopropil-azodikarboxilát	PIFA	bisz(trifluoracetoxi)-jódbenzol
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamid	Piv	Pivaloil
DMP	Dess-Martin perjodinán	PG	Védőcsoport ( <i>protective group</i> )
DMSO	Dimetil-szulfoxid	PPA	Polifoszforsav
DoM	irányított <i>ortho</i> -metallálás ( <i>directed ortho-metallation</i> )	PPTS	Piridínium- <i>p</i> -toluolszulfonát
DPPA	Difenil-foszforazid	PTSA	<i>p</i> -Toluolszulfonsav
E1	Ösztron	rt	Szobahőmérséklet ( <i>room temperature</i> )
E2	Ösztradiol	SD	Standard deviáció, szórás
E2Me	Ösztradiol-3-metiléter	Tf	Trifluormetánszulfonil
EDG	Elektronküldő csoport ( <i>electron donating group</i> )	TFA	Trifluoecetsav
EWG	Elektronvonzó csoport ( <i>electron withdrawing group</i> )	TFAA	Trifluoecetsav-anhidrid
FGI	Funkciós csoport átalakítás ( <i>functional group interconversion</i> )	THP	2-Tetrahidropiránil
HMPA	Hexametil-foszfor-triamid	TMS	Trimetilszilil
		VRK	Vékonyréteg-kromatográfia

## 1. Bevezetés

A gombákban, növényekben, állatokban és az emberi szervezetben egyaránt megtalálható szteroidok a természetes szénvegyületek élettani szempontból egyik kiemelkedő fontosságú csoportját alkotják. Biológiai hatásuk alapján megkülönböztethetünk epesavakat, nemi hormonokat, mellékvesekéreg hormonokat, szterineket, szteroid alkaloidokat, szaponinokat és szívre ható glikozidokat. A vegyületcsalád közös szerkezeti jellemzője a tetraciklusos polikondenzált 1,2-ciklopentano-perhidrofenantrén, azaz gonán alapváz. Az alapvázat alkotó gyűrűk telítettsége és anellációja mellett az egyéb funkciós csoportok minősége, helyzete és sztereokémiája egyaránt kulcsfontosságú szerepet tölt be a farmakológiai hatás kialakulása szempontjából.



**1. ábra.** A szteránváz és a nemi hormonok alapvázai

A nemi hormonok csoportjába tartozó ösztrogének (C<sub>18</sub>), androgének (C<sub>19</sub>) és progesztogének (C<sub>21</sub>) az emberi szervezetben elsősorban az ivarmirigyekben termelődnek, de számos egyéb szövetben (pl. mellékvese) is képződhetnek. A férfi nemi hormonok, azaz az androgének közé sorolható tesztoszteron, androszténdion, dehidroepiandroszteron, illetve az 5 $\alpha$ -dihidrotesztoszteron a másodlagos nemi jellegek kialakulásáért felelősek. Emellett izomszövet-növekedést elősegítő/fehérjesszintézist-serkentő (anabolikus) hatással is rendelkeznek. Szintjük a női szervezetben jóval alacsonyabb, ennek ellenére képződésük kiemelt fontosságú, ugyanis az ösztrogének bioszintézisének prekurzoraiként is funkcionálnak. Az ösztrogének és a progesztogének a nők szervezetében fordulnak elő nagyobb mennyiségben, így női nemi hormonoknak tekintjük őket. Az aromás A-gyűrűt tartalmazó ösztrogének (pl. ösztron, ösztradiol, ösztriol) a másodlagos női nemi jellegek kialakulásáért felelősek, míg a progesztogének a menstruációs ciklus szabályozásában, valamint a terhesség fenntartásában töltenek be fontos szerepet.

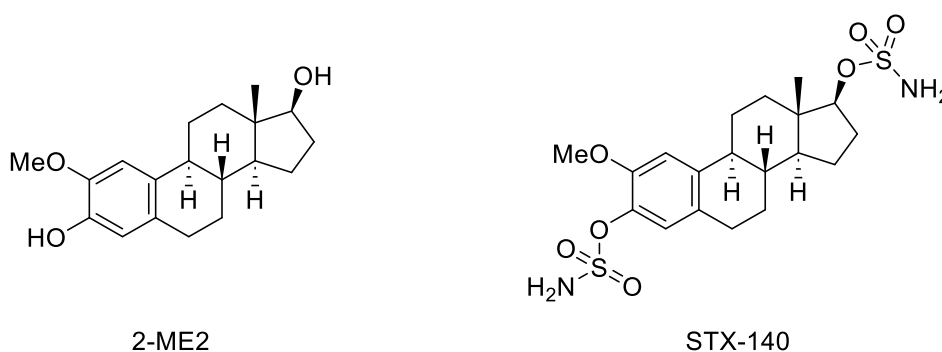
Mivel ezen hormonoknak az élő szervezetek szabályozásában létfontosságú funkciójuk van, így az ideális hormonszinttől való pozitív vagy negatív eltérés egyaránt betegségek kialakulását eredményezheti. Férfiak esetén például az alacsony tesztoszteronszint izomtömeg-

csökkenéssel, csonttrikulással, fáradtsággal, depresszióval járhat együtt, amely hormonpótló terápiával jól kezelhető. Ugyanakkor a túl magas tesztoszteronszint egyértelmű összefüggésbe hozható a prosztatatarák kialakulásának nagyobb esélyével, nőknél pedig a magas ösztrogénszint a mellrák, a méhnyakrák vagy a petefészekrák kialakulásának a kockázatát növeli.<sup>1-5</sup> A hormonfüggő rákos megbetegedések kezelésének egyik lehetséges módja az adott hormon bioszintéziséhez szükséges enzim (pl.: CYP19, CYP17) működésének gátlása.<sup>6</sup> Szteroidogén enzim inhibitorokhoz juthatunk például a természetes nemi hormonok félszintetikus módosításával.

Az átalakításoknál fontos szempont, hogy az előállított hatóanyag hormonhatását egyidejűleg megszüntessük. A hormonhatás kialakulása szempontjából az A- és D-gyűrűn jelenlévő – jellemzően a 3-as és 17-es pozícióban megtalálható – funkciós csoportok kulcsfontosságú szerepet töltenek be, ugyanis a hormonhatás ezen csoportok és a hormon receptor között létrejövő hidrogénhidás kölcsönhatás eredménye. Ebből eredően gyakran már igen kismértékű változtatások (funkciós csoportok átalakítása,<sup>7</sup> sztereokémia megváltoztatása,<sup>8</sup> szomszédos szénatomokon történő módosítások) esetén is jelentős mértékű csökkenés tapasztalható a receptorkötődésben. Meglepően a szakirodalomban elsősorban a D-gyűrűn végrehajtott reakciókra találhatunk példákat, pedig az A-gyűrű a 3-as helyzetben található funkciós csoport jelenlétéből adódóan szintén jó reaktivitással rendelkezhet. Ösztrogének esetén az elektronban gazdag fenol molekularész számos további átalakításra adhat lehetőséget. A 2-es, illetve 4-es pozíciókba bevitt egyszerű szubsztituensek esetén például már bizonyításra került, hogy ezen vegyületek sztérikus és/vagy elektronikus faktorok miatt nem képesek megfelelően kötődni az ösztrogén receptorhoz, ezáltal nem rendelkeznek hormonhatással.<sup>9</sup>

Az A-gyűrűn módosított ösztrogének közül a 2-metoxiösztadiol (2-ME2) a legszélesebb körben tanulmányozott vegyület, amely az emberi szervezetben is – pM-os koncentrációban – megtalálható természetes ösztadiol metabolit. Ez a hormonhatástól teljesen mentes vegyület több mint 15 rákos sejtvonalon mutat *in vitro* rákellenes hatást. Hatásmechanizmusa rendkívül összetett, hatékonyan gátolja a rákos sejtek osztódását (antiproliferatív), az érképzést (antiangiogén), a tubulin polimerizációt (antitubulin), az áttétképződést (antimetasztatikus), valamint apoptózist is képes indukálni.<sup>10-12</sup> Az ígéretes preklinikai eredmények alapján a hatóanyag klinikai fázisba lépett glioblasztóma (agydaganat), mellrák, petefészekrák és prosztatatarák kezelésében.<sup>13,14</sup> A klinikai fázis eredményei alapján azonban, elsősorban a rossz biohosszú élettartama és a gyors metabolizmusa miatt, a

gyógyszerként történő alkalmazásának további kutatásait 2014-ben megszakították. A feltételezések szerint a hatóanyag gyors metabolizmusáért a fenolos hidroxilcsoport jelenléte felelős, így a későbbiekben a 2-ME2 fenolos hidroxilcsoportjának módosításával nyert analogonjainak kutatására helyeződött a hangsúly. Ezek közül a STX-140 kódnevű 2-ME2-diszulfamát származék bizonyult ígéretesnek, amely az alapvegyületnél már jóval kedvezőbb farmakokinetikai paraméterekkel rendelkezik. *In vivo* és *in vitro* farmakológiai vizsgálatok során kemoterápiára rezisztens mellrák sejtvonalon a referenciaként használt Taxol®-nál hatásosabbnak bizonyult.<sup>15</sup> Antiproliferatív hatása mellett a szteroid-szulfatáz enzimet is gátolja.<sup>16,17</sup>

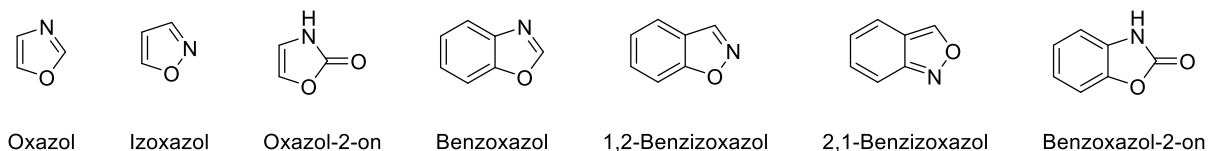


**2. ábra.** A 2-metoxiösztadiol és diszulfamát analogonja

A félszintetikus szteroidszármazékok előállítása a Szteroidkémiai Kutatócsoportban is több évtizedes múltra tekint vissza, amely során számos a szteránvázhoz kapcsolt, kondenzált és spiro heterociklusos vegyület szintézise valósult meg. A rákellenes hatású vegyületek kutatásának a nehézségei közé tartozik, hogy gyakran a molekuláris célpont (enzim, receptor) szerkezete nem ismert, ezért a dokkoláson alapuló racionális molekulatervezés és optimalizálás nem opció. Alternatív megoldást jelenthet a molekula-hibridizáció koncepciója, melynek alapja, hogy a molekulatervezés során olyan fragmenseket választunk kiindulási alapnak, amelyek önmagukban is kedvező tulajdonságokkal rendelkeznek.<sup>18,19</sup> A hibridizáció célja, hogy a kedvező paraméterek megtartásával vagy esetleg felerősítésével (szinergizmus) új, korábban nem ismert, aktív hatóanyagokhoz jussunk. A farmakofórok összekapcsolása történhet linkerrel keresztül vagy akár a közös molekuláris részek (gyűrűk) integrációja révén egyaránt. Az erősen lipofil, jó sejtmembrán-penetrációval rendelkező szteroidokat így elsősorban hidrofil egységekkel (heterociklusos molekuláris részek) érdemes kombinálni, hogy az előállított hatóanyag még kedvezőbb farmakokinetikai paraméterekkel rendelkezzen.

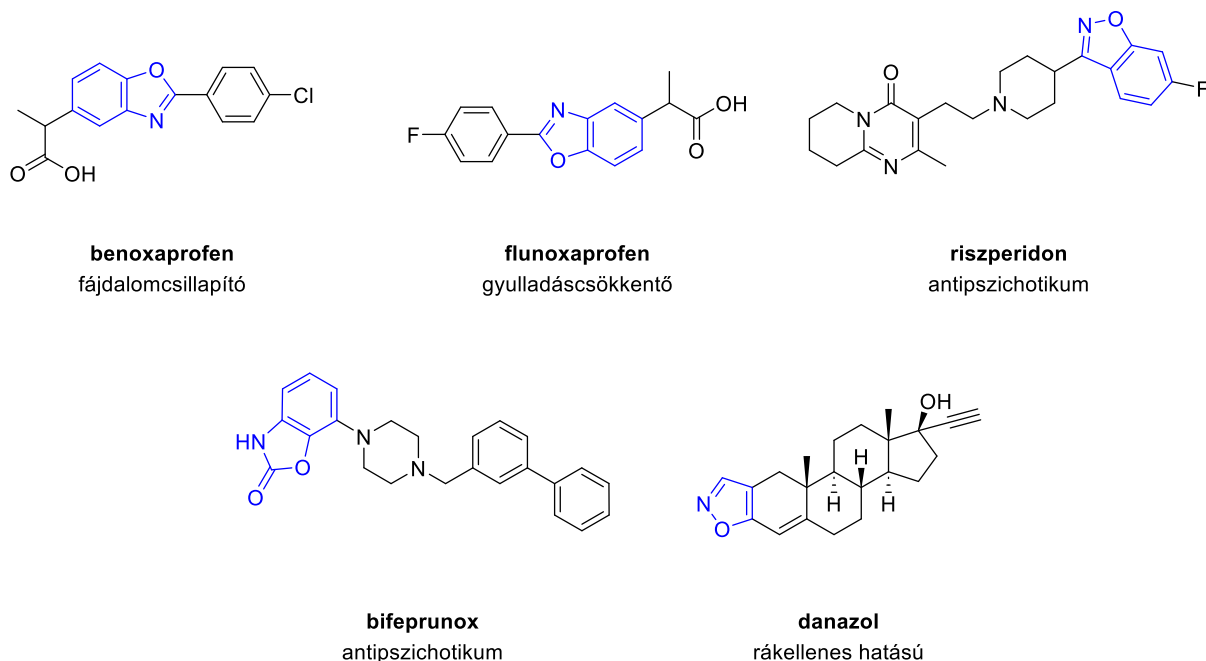
A heterociklusos vegyületeken belül az azolok gyógyszerkémiai szempontból kiemelt fontosságúak. Ebbe a molekulacsaládba azon aromás vegyületek tartoznak, amelyek egy

nitrogén atomon kívül még legalább egy heteroatomot (jellemzően N, O, S) tartalmaznak az öttagú gyűrűben. A széles biológiai hatásspektrumuk miatt a két heteroatomot tartalmazó 1,2-azolok (izoxazol, izotiazol, pirazol) és 1,3-azolok (oxazol, tiazol, imidazol), valamint benzanellált származékaik a legjelentősebbek. A teljesség igénye nélkül a **3. ábra** a legfontosabb *N,O*-heterociklusok és benzanellált származékaik szerkezetét mutatja be.



**3. ábra.** Két heteroatomot tartalmazó *N,O*-heterociklusok és benzanellált származékaik

A kereskedelmi forgalomban kapható gyógyszerek között számos példát találhatunk fájdalomcsillapító (benoxaprofen), gyulladáscsökkentő (flunoxaprofen), antipszichotikus (riszperidon, bifeprunox) vagy akár rákellenes hatással is rendelkező (danazol) hatóanyagokra (**4. ábra**), amelyek a fenti szerkezeti motívumok valamelyikét tartalmazzák.



**4. ábra.** Kereskedelmi forgalomban kapható *N,O*-heterociklusos hatóanyagok

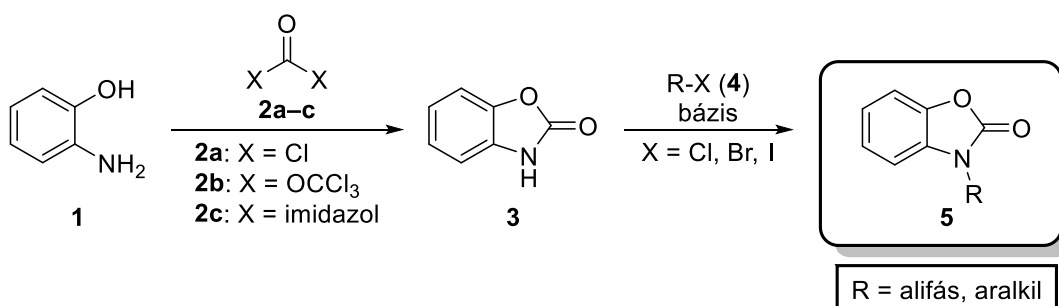
Doktori munkám során benzoxazol, benzoxazolón, valamint benzizoxazol farmakofórok és az ösztradiol fenolos A-gyűrűjének hibridizációját valósítottam meg, így a továbbiakban ezen heterociklusok fenolokból, vagy az azokból nitrálási, majd redukációs szekvenciával származtatható 2-aminofenolokból történő kialakítási lehetőségeit ismertetem.

## 2. Irodalmi előzmények

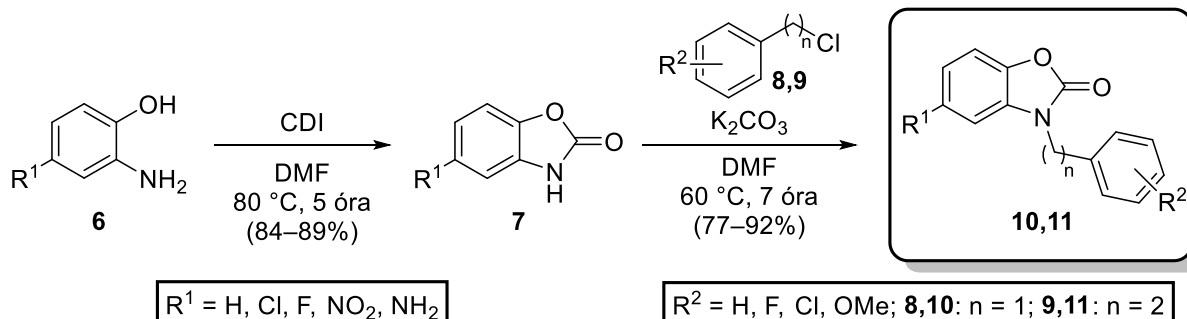
### 2.1. Benzoxazon gyűrű kialakítása és funkcionálizálása

A benzoxazon gyűrű (**3**) kialakítása 2-aminofenolból (**1**) kiindulva egy egyszerű gyűrűzárás révén valósítható meg (**5. ábra**), amelyhez az iparban foszgent (**2a**), míg laboratóriumi körülmények között az annál jóval könnyebben kezelhető trifoszgent (**2b**), illetve a kevésbé mérgező karbonil-diimidazol (**2c**, CDI) alkalmazzák. A **3**-as gyűrűs karbamát klasszikus alkilezési reakciókörülmények ( $K_2CO_3$ , DMF, melegítés) mellett alkil-, valamint aralkil-halogenidekkel (**4**) a megfelelő *N*-alkilezett származékká (**5**) alakítható.

Ciklizáció → alkilezés



Zou és mtsai



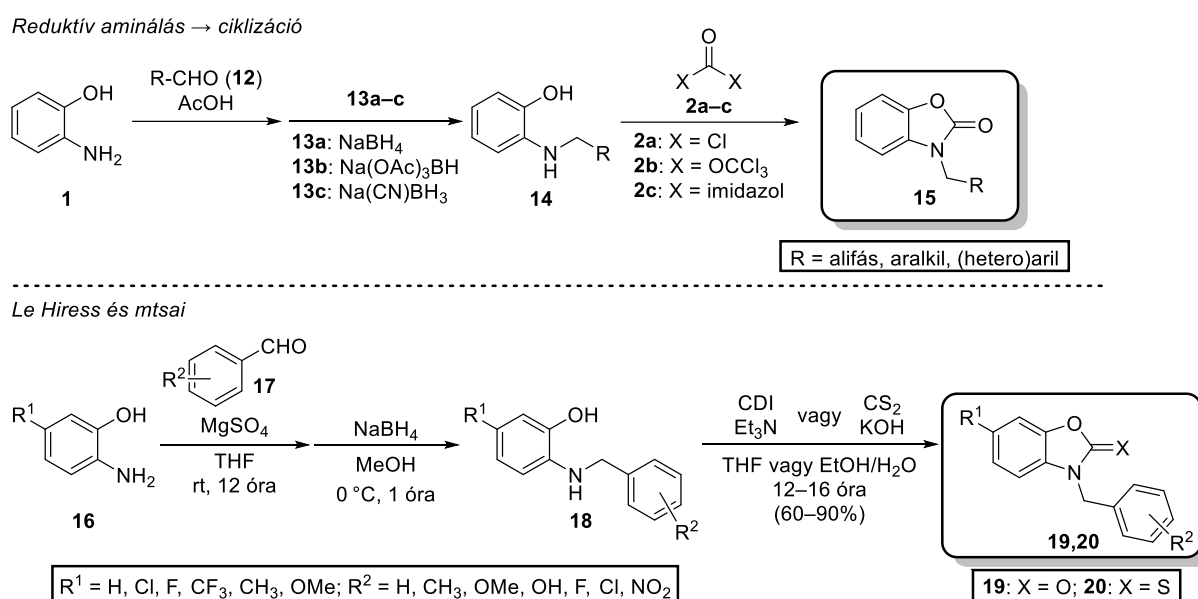
### 5. ábra. Alkil és aralkil csoportot tartalmazó benzoxazon vegyületek előállítás

Zou és munkatársai rákos megbetegedések kezelésére alkalmas IDO1 enzim inhibitorok szintézise során állítottak elő benzoxazon vegyületeket. Szubsztituált 2-aminofenolokból (**6**) kiindulva CDI-lal DMF-ban történő 5 órás melegítést követően kiváló termeléssel jutottak a kívánt hatóanyagokhoz.<sup>20</sup> Szubsztituált benzil- (**8**), valamint fenil-etil-kloridokkal (**9**) végrehajtott reakciók révén 11 további származékot (**10, 11**) nyertek, melyek közül a metilén linkert (n = 1), valamint a *m*-F vagy *p*-Cl szubsztituenszt tartalmazó benzoxazonok (**10**) bizonyultak hatásosnak.

Analóg szerkezetű vegyületek szintézise megvalósítható úgy is, ha a 2-aminofenolt (**1**) redukív aminálás révén szekunder aminokká (**14**) alakítjuk, majd ezt követően végezzük el a



gyűrűzárást (**6. ábra**). A redukív aminálás hozama szempontjából az iminképzési részlepcsé lehet a legmeghatározóbb, egyensúlyi jellegéből adódóan. Az egyensúly a termékképződés irányába tolható el a kondenzáció során képződő víz eltávolításával (szárítószer/molekulaszita), vagy az aldehid (**12**) feleslegben történő alkalmazásával, míg az egyensúly gyorsabb beállása elősegíthető savkatalízissal és melegítéssel. Az így kapott imin ezt követően nátrium-bórhidriddel (**13a**) a kívánt aminná (**14**) redukálható. Az átalakítás triacetoxi-bórhidriddel (**13b**) vagy cianobórhidriddel (**13c**) (*Borch*-redukció) egyidőben is végezhető, kihasználva a kondenzáció révén képződő imíniumion aldehideknél jóval nagyobb reaktivitását.<sup>21,22</sup>

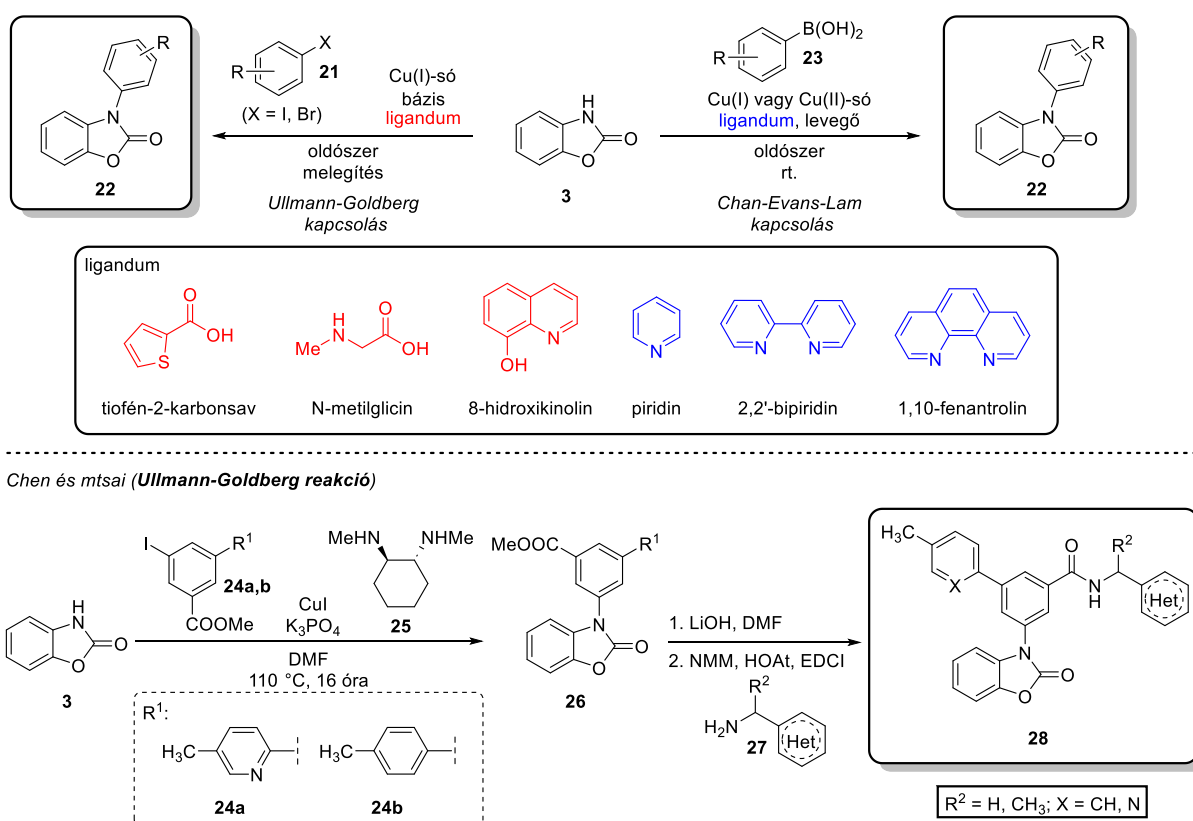


**6. ábra.** Benzoxazolón származékok szintézise redukív aminálással majd ciklizációval

*Le Hiress* és kutatócsoportja *N*-benzil-benzoxazol-2-on (**19**) és *N*-benzil-benzoxazol-2-tionok (**20**) szintézise során elsőként 5-szubsztituált aminofenollokkal (**16**) és benzaldehidekkel (**17**) iminképzést hajtottak végre, amely során a termékképződés elősegítése céljából MgSO<sub>4</sub> szárítószerrel alkalmazták.<sup>23</sup> 12 órás szobahőmérsékleten történő kevertetést és oldószercserét (THF→MeOH) követően a redukciót NaBH<sub>4</sub>-del valósították meg. A CDI-lal vagy széndiszulfiddal előállított gyűrűs célvegyületeket (**19**, **20**) 12–16 órás forralás után jó-kiváló hozamokkal nyerték. A leghatásosabbnak egy benzoxazol-2-tion vegyület (R<sup>1</sup> = 5-CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = 3-OH, 4-F) bizonyult, amely esetén a DU-145 prosztatarák sejtvonalon 100 μM-os koncentráció mellett 84%-os inhibíciót tapasztaltak.

A benzoxazolónok (**3**) *N*-arilezési reakcióinak megvalósítására elsősorban az aril-halogenidekkel (**21**) réz(I)-katalizátor jelenlétében végrehajtott *Ullmann-Goldberg*, vagy annak *Chan-Evans-Lam* módosítása, azaz az aril-boronsavakkal (**23**) végzett réz(II)-katalizált

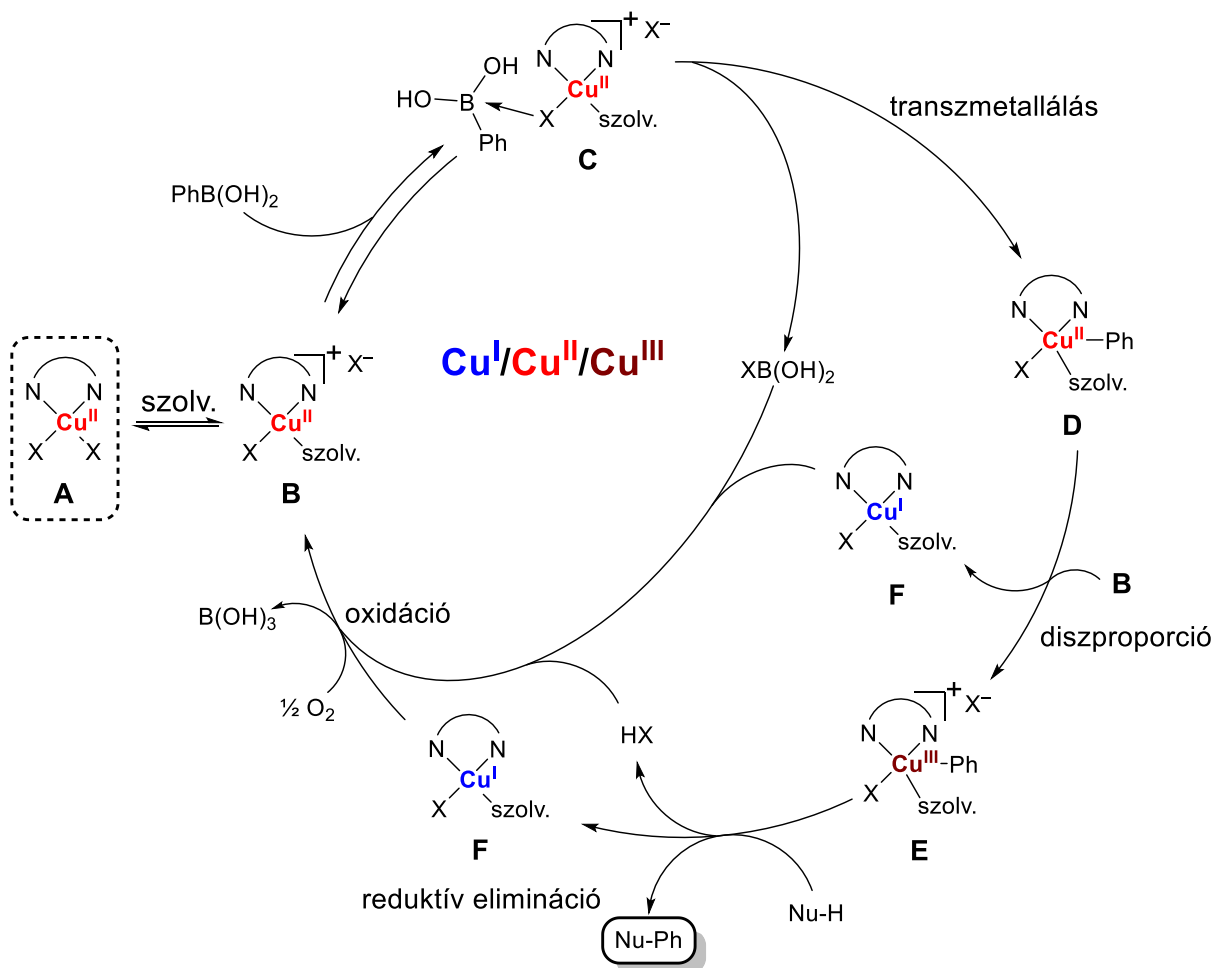
keresztkapcsolás áll rendelkezésre (**7. ábra**). A jellemzően magas hőmérsékletet (100–300 °C) igénylő *Ullmann-Goldberg* reakció aminosav (*N*-metilglicin, prolin) vagy tiofén-2-karbonsav ligandumok, és az aktív réz-katalizátor komplexálására képes oldószer (pl. DMF, NMP, piridin, 1,4-dioxán) alkalmazásával enyhébb reakciókörülmények (50–130 °C) mellett is kivitelezhető.<sup>24</sup> Érdekességként megemlítendő, hogy annak ellenére, hogy a karbamátok *Ullmann-Goldberg* reakciói széles körben, több mint 20 éve ismertek (> 50 publikáció a SciFinder<sup>n</sup> adatbázisban),<sup>25</sup> benzoxazolon vegyületeken ezen átalakításra kevesebb, mint öt, kizárólag szabadalmi példa található.



**7. ábra.** *N*-C( $sp^2$ ) kötés kialakítása keresztkapcsolási reakciókkal

Ilyen jellegű átalakítást a *Genetech* gyógyszergyár által benyújtott szabadalomban *Chen* és kutatócsoportja valósított meg,<sup>26</sup> amely során fájdalomcsillapító hatással rendelkező, purinerg receptor (P2X) antagonistákat (**28**) állítottak elő. Az *Ullmann-Goldberg* reakcióhoz 1,2-*transz*-bisz(dimetilamino)-ciklohexán (**25**) ligandum jelenlétében reakciópartnerként benzoésavak jódszármazékait (**24a**, **24b**) használták. A reakció közel 1 napos melegítés után lezajszódott, és az így kapott **26**-os vegyület észter funkciós csoportjának hidrolízisét követően, a karbonsav amidképzési reakciói szolgáltatták a kívánt hatóanyagokat (**28**).

A *Chan-Evans-Lam* keresztkapcsolások jellemzően piridin vagy kétfogú ligandumok (2,2'-bipiridin, 1,10-fenantrolin) jelenlétében, már szobahőmérsékleten is lejátszódnak. A reakció feltételezett mechanizmusát a **8. ábra** mutatja be.<sup>27,28</sup> A körfolyamat kezdeteként a bidentát ligandum jelenlétében a réz(II)-sóból **A** alakul ki, amelyből az oldószer koordinálódása révén képződik az aktív **B** katalizátor. A boronsav koordinálásával kapott kétmagvú Cu-B komplex (**C**) transzmetallálását követően, a **D** és **B** között végbemenő diszproporció során egy réz(III)- és egy réz(I)-szpécieszt (**E, F**) szolgáltat. A nukleofil reakciópartner ezen a ponton fog kölcsönhatásba lépni a réz(III)-komplexszel, és redukív elimináció révén a kívánt célterméket, valamint az **F** komplexet eredményezi. Az utóbbi aerob oxidációjának hatására képződik újra az aktív **B** katalizátor. Elektronküldő (EDG) csoportot tartalmazó boronsavak esetén a gyorsabban lejátszódó transzmetallálás miatt rövidebb reakcióidőkre és magasabb hozamokra lehet számítani.

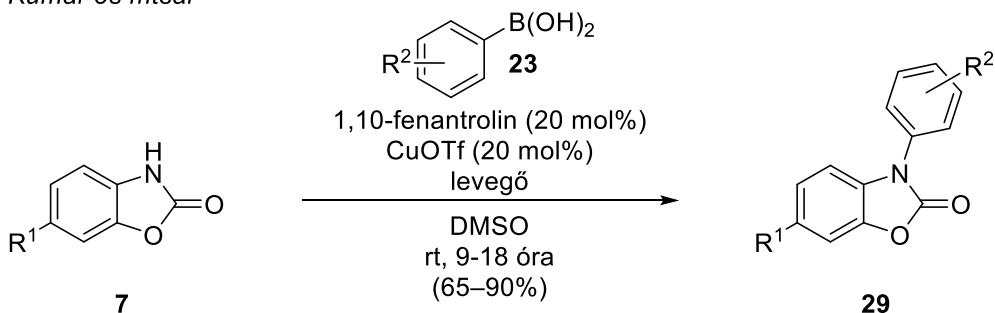


**8. ábra.** A *Chan-Evans-Lam* keresztkapcsolás feltételezett mechanizmusa<sup>28</sup>

Benzoxazonok (**7**) és egyéb tautomériára képes heterociklusok *Chan-Evans-Lam* keresztkapcsolását *Kumar* és munkatársai vizsgálták (**9. ábra**).<sup>29</sup> A reakciókörülmények

széleskörű tanulmányozása során 1,10-fenantrolin ligandum, réz(I)-triflát katalizátor és DMSO oldószer alkalmazását találták optimálisnak. Szubsztituátlan ( $R^2 = H$ ), valamint a 3-as vagy 4-es helyzetben EDG-ot ( $R^2 = OMe$ ) tartalmazó boronsavakkal (**23**) 9 órás reakcióidő után kiváló hozamokkal nyerték a céltermékeket (**29**), míg elektronvonzó csoport (EWG) jelenlétében 12–14 órát követően is jellemzően 10–15%-kal alacsonyabb termelésekhez jutottak. A legalacsonyabb hozamot az *orto*-helyzetben szubsztituált fenilboronsav ( $R^2 = 2-OMe$ ) esetén tapasztalták.

Kumar és mtsai

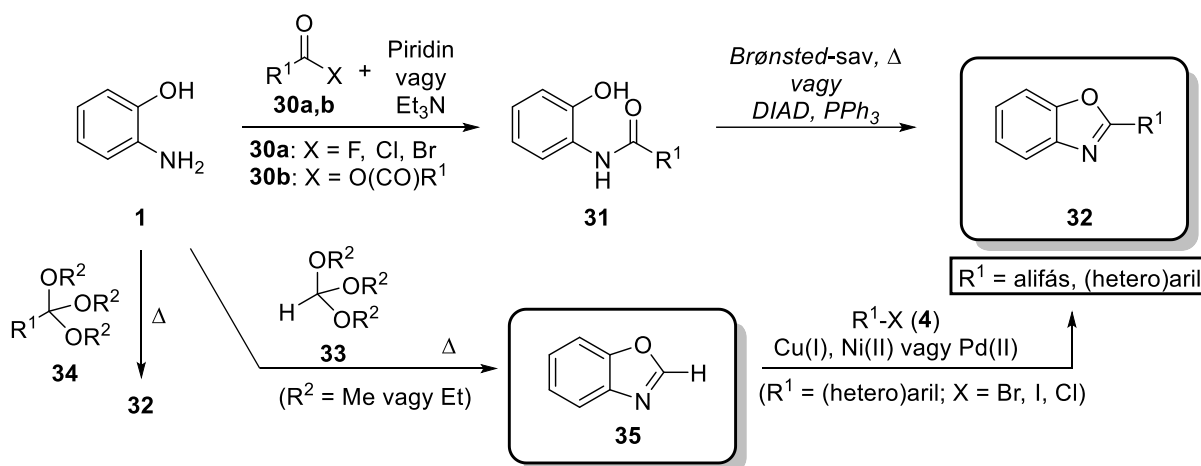


**7,29:**  $R^1 = H, CH_3$ ; **23,29:**  $R^2 = H, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 4-CH(CH_3)_2, 4-Br, 3-Cl, 4-F, 3-CF_3$

**9. ábra.** Benzoxazolón *N*-arilezése Chan-Evans-Lam kapcsolással

## 2.2. Benzoxazol gyűrű kialakítása és funkcionálizálása

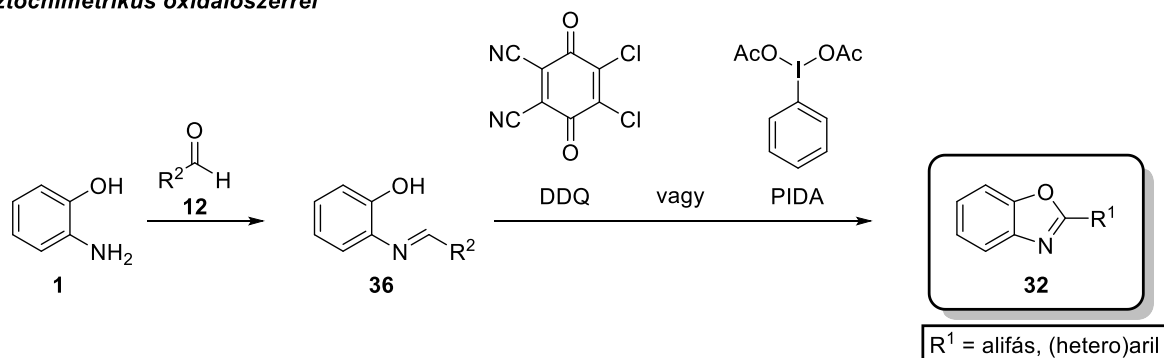
Alkil- és aril-szubsztituált benzoxazolok (**32**) 2-aminofenolból (**1**) történő szintézisére a karbonsavak és származékaik, valamint az aldehidek egyaránt alkalmazhatók. A 2-aminofenol és sav-halogenidek (**30a**) vagy anhidridek (**30b**) reakciójából képezhető amidok (**31**) savkatalizált (PTSA, PPTS) dehidrociklizációja<sup>30,31</sup> vagy *Mitsunobu* reakciója<sup>32</sup> a kívánt benzoxazolokat (**32**) eredményezi (**10. ábra.**). Alternatív reakciópartnerként akár ortoészterek (**33**, **34**) is használhatók, amelyek közül leggyakrabban a trietil- vagy trimetil-ortoformiátot (**33**) alkalmazzák a szubsztituátlan származék (**35**) előállítására. Ezen vegyület Cu(I)-,<sup>33,34</sup> Ni(II)-,<sup>35</sup> illetve Pd(II)-katalizált<sup>36–38</sup> keresztkapcsolási reakciók révén tovább funkcionálizálhatók, amely jellemzően (hetero)aril-halogenid (**4**) reaktánsokkal történik.



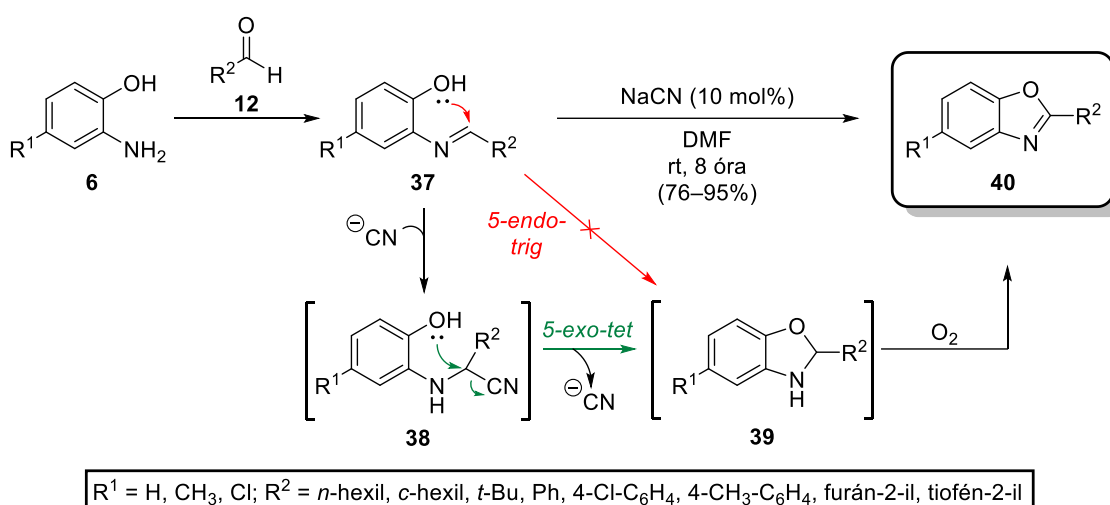
**10. ábra.** Benzoxazolok aril és alkil származékainak előállítása aminofenolok és karbonsavszármazékok reakciójával

A 2-aminofenol és aldehidek (**12**) reakciójából képzett imin intermedier (**36**) oxidatív ciklizációja elősegíthető például 2,3-diciano-5,6-diklórkinon (DDQ) vagy diacetoxi-jódbenzol (PIDA) oxidálószerrel használatával, amelyeket jellemzően sztöchiometrikus mennyiségben, vagy feleslegben alkalmaznak (**11. ábra**).<sup>39,40</sup> Ezen módszerek alternatívájaként *Cho* és kutatócsoportja a gyűrűzárást KCN nukleofil katalizátorral segítette elő.<sup>41</sup> A reakció szempontjából kulcsfontosságú, hogy a cianid belépését követően – a kezdetben a Baldwin-szabályok értelmében kedvezőtlen *5-endo-trig* ciklizáció (**37**→**39**) helyett – egy kedvező *5-exo-tet* ciklizációs út (**38**→**39**) válik lehetővé, amely a cianid jó távozó csoport (LG) jellegére vezethető vissza. Ennek következtében egy intramolekuláris S<sub>N</sub>2 reakció játszódik le, és a képződő benzoxazolin (**39**) aerob oxidációja a megfelelő célvegyületeket (**40**) eredményezi.

### Sztöchiometrikus oxidálószerrel



### Cho és mtsai (Nukleofil katalízissal)

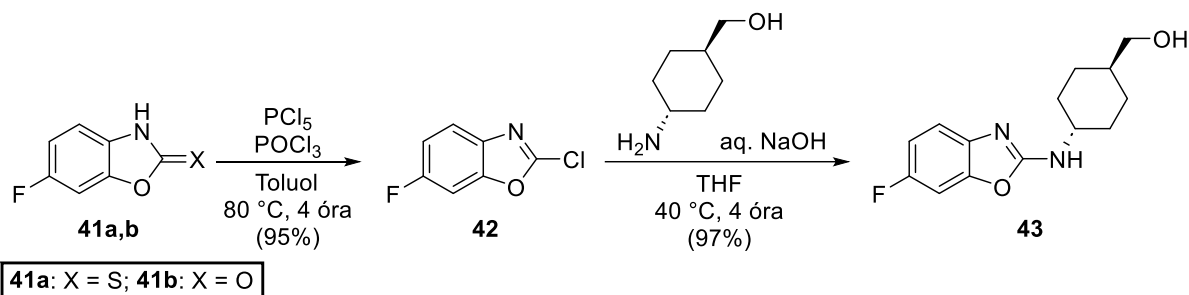


### 11. ábra. Benzoxazolok szintézise oxidatív ciklizációval

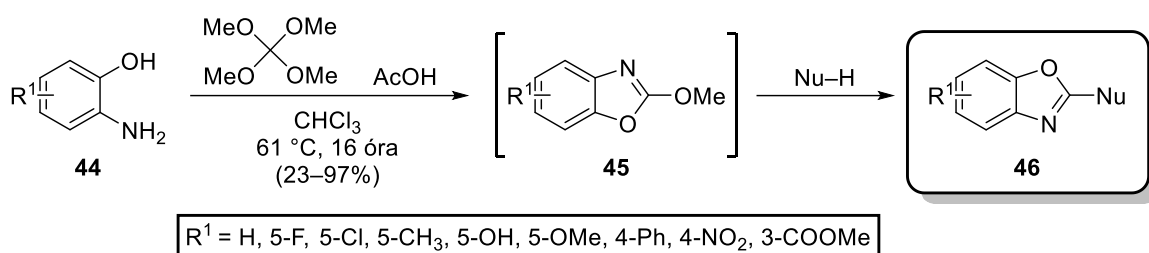
A 2-szubsztituált benzoxazolok további fontos csoportját képezik azon vegyületek, amelyek esetén a szubsztituens N, O, vagy S heteroatomon keresztül kapcsolódik. Ezek előállítására a szakirodalomban leggyakrabban egy többlépéses szintézissort alkalmaznak, amelyet az *Oda* és kutatócsoportja által végrehajtott reakciószekvencia jól szemléltet (**12. ábra**).<sup>42</sup> Elsőként a kereskedelmi forgalomban kapható 6-fluorbenzoxazol-2-tion (**41a**) klórozását  $SOCl_2$  reagenssel, DMF/toluol elegyében valósították meg. Annak ellenére, hogy az átalakítás közel kvantitatívan ment végbe, a reakció során képződő  $SO_2$ , HCl és egyéb mérgező melléktermékek képződése miatt a méretnövelés során alternatív módszert kellett találniuk. A 6-fluorbenzoxazol (**41b**) vegyülettel megismételt halogénezési lépés optimalizálása során magas konverziót csak a  $PCl_5$  és  $POCl_3$ /polifoszforsav (PPA) reagenskombináció feleslegben történő alkalmazásával sikerült elérniük. A kapott 2-klórbenzoxazol (**42**) terméket ezt követően  $S_NAr$  reakcióban 4-aminociklohexil-metanollal reagáltatták. A reakció THF-ban történő kevertetés során 4 óra alatt lejátszódott, és a terméket (**43**) 97%-os hozamban izolálták. Ezen szintézisút hátránya a halogénezési lépésben keresendő, ugyanis a használt reagensek csak

egyszerűbb, érzékeny funkciós csoportokat nem tartalmazó szubsztrátok esetén alkalmazható védőcsoport (PG) alkalmazása nélkül.

Oda és mtsai



Cioffi és mtsai

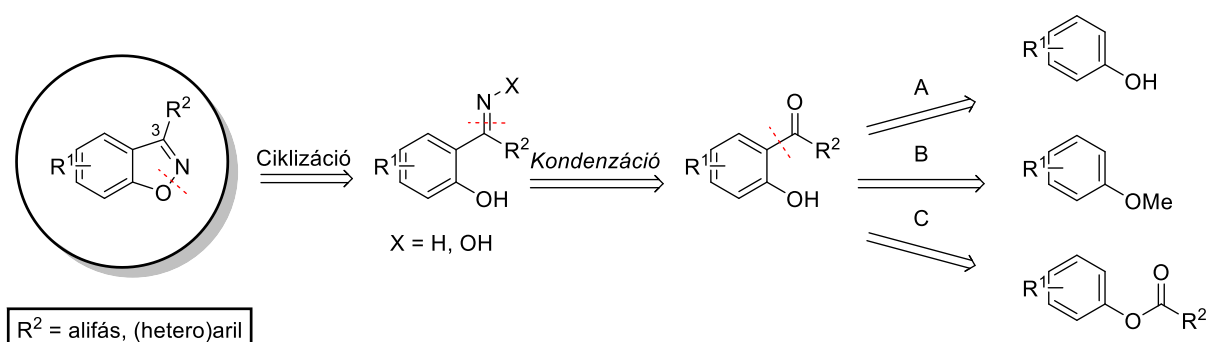


**12. ábra.** 2-Aminobenzoxazolok előállítási lehetőségei

A probléma megoldására Cioffi és munkatársai egy elegáns módszert dolgoztak ki, amely során 2-aminofenolokból (**44**) kiindulva az átalakítást egyedényes, multikomponensű reakcióban valósították meg.<sup>43</sup> Ecetsav jelenlétében a 2-aminofenolok és a tetrametil-ortokarbonát reakciójában egy 2-metoxibenzoxazol intermedier (**45**) képződik, amely *N*-nukleofilek jelenlétében továbbalakul, és a kívánt 2-szubsztituált benzoxazol (**46**) célvegyületeket szolgáltatja. Magas hozamokat a kloroform oldószernél nagyobb forráspontú (F.p. > 61 °C), szterikusan nem gátolt amin reagensekkel értek el. A módszer egyszerűsége mellett további előnynek számít, hogy kloroform helyett MeOH, EtOH, THF, toluol, CH<sub>3</sub>CN vagy akár EtOAc is használható a hozam csökkenése nélkül, tehát egy robusztus, általánosságban jól használható szintézismódszert sikerült megalkotniuk.

### 2.3. Benzizoxazolok előállítási lehetőségei és átalakításaik

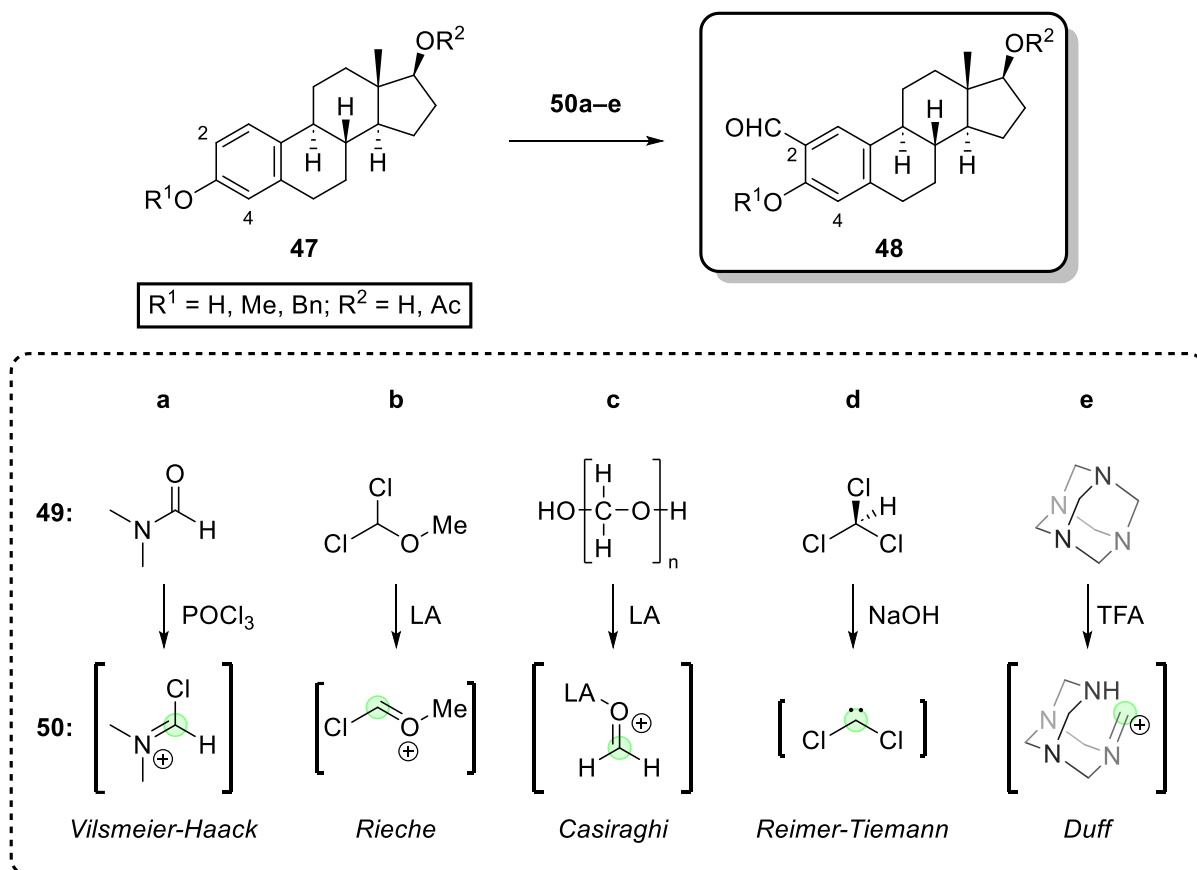
A 3-as pozícióban hidrogént, alifás vagy (hetero)aril szubsztituenst tartalmazó benzizoxazolok fenolokból történő szintéziséhez egy C-C, egy C=N, végül pedig egy N-O kötés kialakítására van szükség, amelyek mind külön lépést igényelnek (**13. ábra**). Ebből eredően egy nagy szubsztitúciós diverzitást mutató benzizoxazol molekulakönyvtár felépítése a korábbiakban bemutatott, 2-aminofenolból 1–2 lépésben megvalósítható benzoxazol és benzoxazolon vegyületcsoportokhoz képest jóval több munkát igényel.



**13. ábra.** 3-Szubsztituált benzizoxazolok előállítási lehetőségei

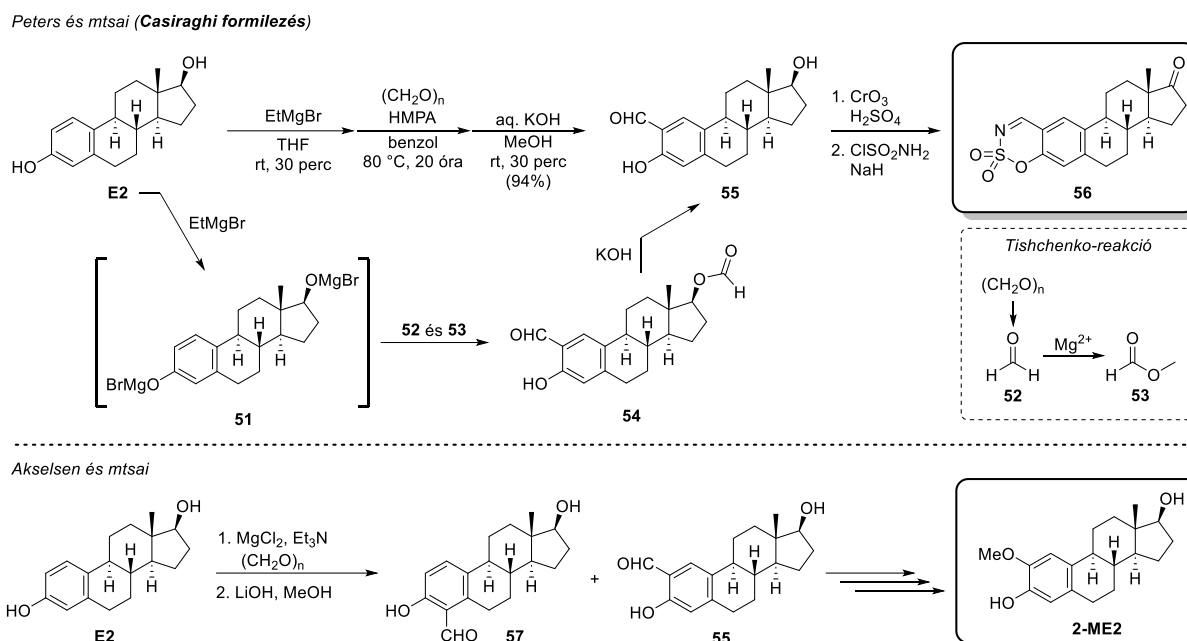
A fenol *orto*-pozíciójában történő C-C kötés kialakítása megvalósítható fenol formilezésével (**A**,  $\text{R} = \text{H}$ ), fenol-metiléterének *Friedel-Crafts*-acilezésével (**B**) vagy a megfelelő *O*-acil származék *Fries*-átrendeződésével (**C**). Ezen átalakításokra nemcsak kismolekulás, hanem ösztránvázis vegyületek esetén is számos szakirodalmi példát találhatunk, melyek közül a 2-es helyzet formilezése a legszélesebb körben tanulmányozott (**14. ábra**). A formilcsoport kiépítése történhet például DMF és  $\text{POCl}_3$  reakciójából képzett klórimínium-ionnal (**50a**) (*Vilsmeier-Haack*-reakció),<sup>44</sup> diklórmetil-metiléterrel (**49b**) (*Rieche*-formilezés),<sup>45</sup> paraformaldehiddel (**49c**) (*Casiraghi*-formilezés),<sup>46,47</sup> kloroformból képzett diklórkarbénnel (**50d**) (*Reimer-Tiemann*-formilezés),<sup>48</sup> hexametilén-tetraaminnal (**49e**) (*Duff*-reakció)<sup>49</sup> vagy az irányított *orto*-metallálással (DoM) nyert 2-lítiált-ösztrogén DMF-dal történő reakciója során.<sup>50</sup> A formilezések a nitráláshoz hasonlóan 2-es és 4-es regioizomerek keverékét eredményezhetik, amelyek kromatográfiás elválasztása – az izomerek közel azonos  $R_f$ -értéke miatt – gyakran többszöri ismétlést igényelhet.





**14. ábra.** Ösztrogének formilezési stratégiái

A felsorolt módszerek közül hozam, regioszelektivitás és egyszerű kivitelezhetőség miatt a *Casiraghi*-formilezés (**15. ábra**), és annak módosított változatai egyértelműen kiemelkedőnek mondhatók. Ezek alapja, hogy a fenol *Grignard*-reagenssel (EtMgBr) végrehajtott sav-bázis reakciója egy Mg-fenolát-só (**51**) képződését eredményezi, amely a Mg(II)-ion révén képes a formaldehidet az *orto*-pozícióhoz koordinálni és elősegíteni az  $S_EAr$  lejátszódását. Az additívként alkalmazott hexametil-foszforamid (HMPA) a paraformaldehyd oldódásának elősegítése mellett, meggátolja a szteroid dimer vegyületek képződését.<sup>47</sup> Mg(II)-só jelenlétében a formaldehidből (**52**) ugyanakkor – *Tishchenko*-reakció révén – metilformiát (**53**) melléktermék is képződik,<sup>51,52</sup> amely az **51**-es intermedierral reagálva a céltermék 17-formiát-észterét (**54**) is szolgáltatja. Ebből kifolyólag a formilezést utolsó lépésként egy hidrolízis követi ez utóbbi észter elbontása céljából. *Peters* és munkatársai által az ösztradiolon (**E2**) végrehajtott *Casiraghi*-formilezés 94%-os hozammal eredményezte a kívánt **55**-ös vegyületet,<sup>53</sup> amit továbbalakítva egy ösztrogén-szulfatáz inhibitoraként alkalmazható oxatiazin (**56**) vegyülethez jutottak, amelyből szabadalom is született.<sup>54</sup>

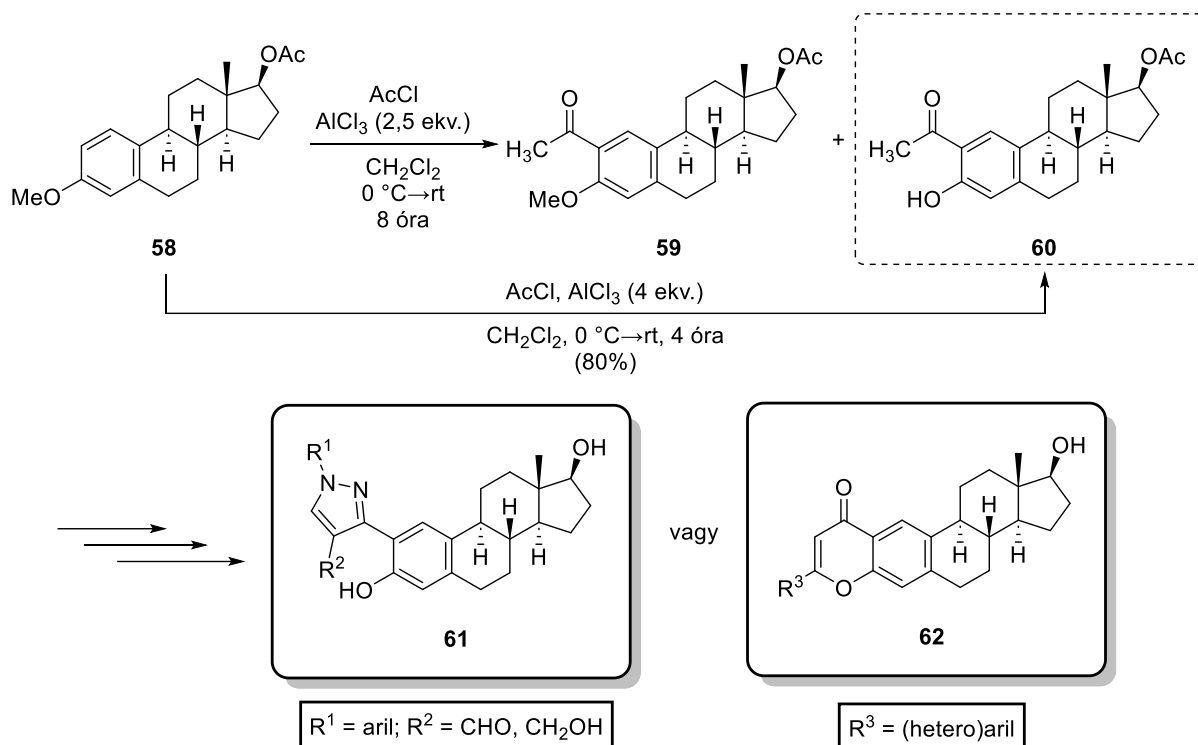


**15. ábra.** A 2-formilösztradiol előállítása és továbbalakításai biológiailag aktív vegyületekké

Akselsen és kutatócsoportja a formilösztradiolok (**55** és **57**) szintézisét<sup>55</sup> egy Hansen és Skattebøl által leírt *orto*-formilezési módszer<sup>56</sup> alkalmazásával valósította meg, amely a Casiraghi-formilezés módosításának is tekinthető. Lényegi eltérés, hogy a sóképzést az erősen bázikus Grignard-reagens helyett, az annál jóval gyengébb – de a fenolos hidroxilcsoportot deprotonálni képes – Et<sub>3</sub>N bázissal, MgCl<sub>2</sub> jelenlétében végezték. További előnyként említendő, hogy ezen módszer a toxikus HMPA additív, valamint a benzol oldószer használatát is elkerüli. A formilezés 1–2 órás reakcióidőn belül 92%-os kiváló hozammal, és jó regioszelektivitással az **55** és **57** formil származékok 13:1 arányú keverékét eredményezte, amelyet továbbalakítva a rákellenes hatással rendelkező 2-metoxiösztradiol (**2-ME2**) vegyülethez jutottak.

Az ösztrogének A-gyűrűjén végrehajtott *Friedel-Crafts* acilezési reakció szintén ismert a szakirodalomban, amely már a Szteroidkémiai Kutatócsoporton belül is tanulmányozásra került egy korábbi PhD értekezés során. Az ösztradiol 2-es helyzetéhez kapcsolt pirazol (**61**),<sup>57</sup> illetve [2,3]-kondenzált flavonoid (**62**) származékok szintézisét célzó munka<sup>58</sup> során ugyanis az ezen vegyületcsaládok kiindulási anyagaként szolgáló 2-acetilösztradiol (**60**) prekursor előállítása már megvalósult (**16. ábra**). A *Friedel-Crafts* acilezés ösztradiol-3-metiléter-17-acetáton (**58**) történt, amelyhez Lewis-savként AlCl<sub>3</sub>-ot, valamint acetyl-klorid reagenst használtak. A reakciókörülmények optimalizálása során elsősorban a használt reagens, és a Lewis-sav ideális mennyiségét vizsgálták. 1,5 ekvivalens acetyl-klorid (AcCl) és 2,5 ekvivalens AlCl<sub>3</sub> alkalmazása mellett az acilezési reakció fél óra alatt, teljes regioszelektivitással a **59**-es

vegyületet eredményezte. Amennyiben a reakcióelegyet hagyták szobahőmérsékletre melegedni, egy új melléktermék megjelenését tapasztalták, amelyről később bebizonyosodott, hogy az **59** demetileződésével keletkező **60**-as vegyület. Az  $\text{AlCl}_3$  mennyiségét 4 ekvivalensre emelve a demetileződés 3 órás szobahőmérsékleten történő kevertetés során megvalósult, melynek eredményeként a **60**-as származékot 80%-os hozammal nyerték.

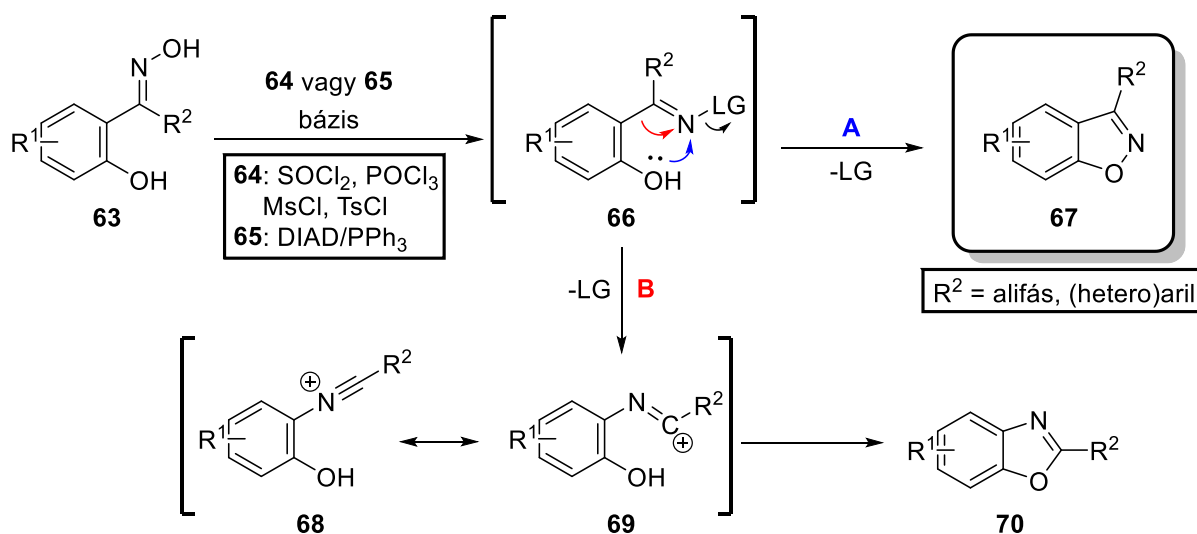


**16. ábra.** 2-Acetilösztadiol szintézise és továbbalakításai

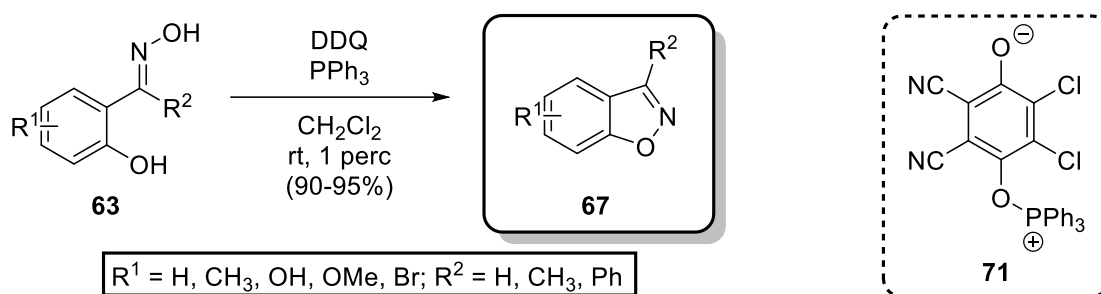
Az *orto*-formil és *orto*-acil-fenolokból ammóniaoldattal vagy hidroxilaminnal végrehajtott kondenzációs reakciók révén imin/oxim származékok állíthatók elő, amelyek aktiválást követően a kívánt benzizoxazol (**67**) céltermékeké ciklizálhatók (**17. ábra**). Oximok (**63**) esetén az aktiválás (az *N*-hidroxi csoport távozó csoporttá történő átalakítása) történhet *p*-toluolszulfonil-kloriddal ( $\text{TsCl}$ ,  $\text{LG} = \text{TsO}^-$ ), metánszulfonil-kloriddal ( $\text{MsCl}$ ,  $\text{LG} = \text{MsO}^-$ ), ecetsavanhidriddel ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{LG} = \text{AcO}^-$ ), foszforoxi-kloriddal ( $\text{POCl}_3$ ,  $\text{LG} = \text{Cl}_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-$ ), tionil-kloriddal ( $\text{SOCl}_2$ ), vagy akár *Mitsunobu*-reakció révén ( $\text{LG} = \text{Ph}_3\text{PO}$ ). A **66**-os vegyület esetén a nukleofil fenolos hidroxilcsoport támadást indíthat az aktiválás során elektrofillé vált nitrogénre, majd a  $\text{LG}$  kilépésével a kívánt benzizoxazol (**67**) céltermék nyerhető (**17. ábra, A**). Ezen reakcióút mellett azonban számolni kell azzal, hogy párhuzamosan *Beckmann*-átrendeződés is végbemehet (**17. ábra, B**). A *Beckmann*-átrendeződéssel képződő nitríliumion (**68**), vagy annak rezonanciaszerkezeteként felírható karbokation (**69**) oxigén, kén vagy nitrogén nukleofilekkel is támadható.<sup>59</sup> A klasszikus *Beckmann*-reakció esetén ez a nukleofil

jellemzően víz, amely amidok képződését eredményezi, viszont jelen esetben – a fenolos hidroxilcsoport jelenlétéből adódóan – intramolekuláris ciklizáció lejátszódásával elsősorban benzoxazol termék (**70**) keletkezése várható. A fent említett módszerek esetén a hosszú reakcióidők és/vagy a melegítés szükségessége miatt sok esetben jelentős mennyiségű *Beckmann*-melléktermék figyelhető meg. Továbbá, érzékeny funkciós csoportokat (pl. hidroxil csoport) tartalmazó összetett szubsztrátok esetén számos módszer nem is alkalmazható az egyéb mellékreakciók (elimináció, halogénezés) megjelenése miatt.

#### Oxim ciklizáció



#### Iranpoor és mtsai

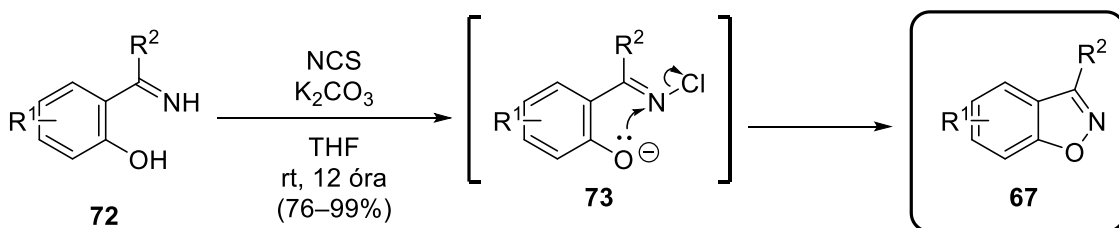


**17. ábra.** Oximok ciklizációs reakció

Ezen probléma megoldására *Iranpoor* és kutatócsoportja egy új, a *Mitsunobu*-reakcióval analóg eljárást dolgozott ki, amely során a ciklizációt DDQ és PPh<sub>3</sub> reakciójából képzett addukt (**71**) segítségével, bázis alkalmazása nélkül hajtották végre.<sup>60</sup> Az átalakítást EWG és EDG szubsztituenst tartalmazó aldoximokkal és ketoximokkal (**63**) egyaránt elvégezték, és minden esetben 1 perc reakcióidőt követően a kiindulási anyag teljes konverziója mellett a benzizoxazol céltermék (**67**) kiváló hozamú, kemoszelektív képződését tapasztalták.

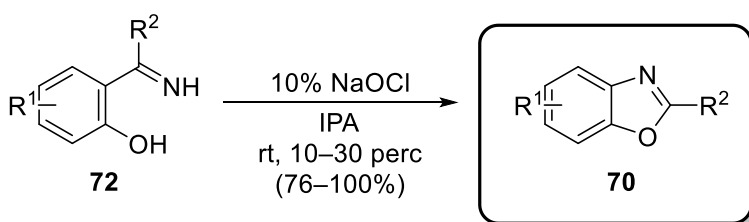
Benzizoxazolok szintézise oximok mellett iminekből történő ciklizáció révén is megvalósítható. *Chen* és munkatársai két olyan módszert dolgoztak ki, amely alkalmas benzizoxazolok (**67**) és benzoxazolok (**70**) iminekből történő kemoszelektív szintézisének megvalósítására (**18. ábra**).<sup>61</sup> Az imineket (**72**) elsőként *N*-klórszukcinimiddel (NCS) aktiválták, majd az így kapott klórimin intermediert (**73**) bázis jelenlétében 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertették (**A** módszer). A kipróbált bázisok közül K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOK, illetve DABCO esetén 93:7 arányban tapasztalták a **67**-es benzizoxazol termék képződését a **70**-es benzoxazollal szemben. Amennyiben a reakciót izopropil-alkoholban (IPA) 3 ekvivalens NaOCl-tal végezték, úgy fordított kemoszelektivitással a **70**-es termékeket nyerték. Az átalakítás során egyértelmű szubsztituenshatást is megfigyeltek, ugyanis az utóbbi módszer elsősorban EDG szubsztituensek (R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, OMe, OEt) esetén szolgáltatta a **70**-es céltermékeket kiváló hozammal, míg a többszörösen halogénezett, vagy a nitro származék esetén a **B** módszer is kizárólag benzizoxazol vegyületeket eredményezett.

**A** módszer



R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, OMe, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = alifás, aralkil, (hetero)aril

**B** módszer



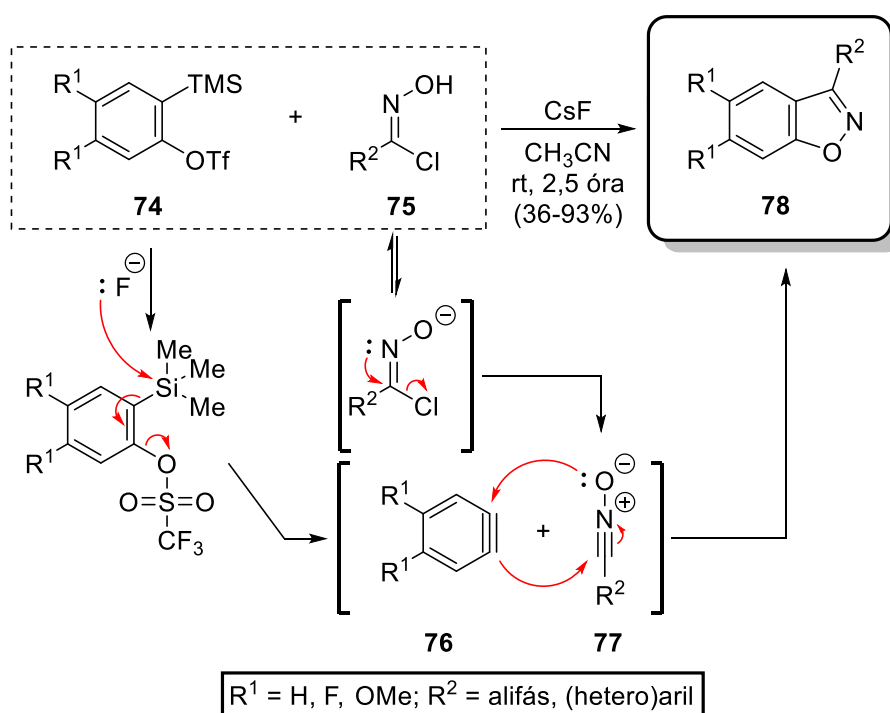
R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, OMe, OEt, F; R<sup>2</sup> = alifás, aralkil, (hetero)aril

**18. ábra.** *Iminekből történő gyűrűzárási reakciók*

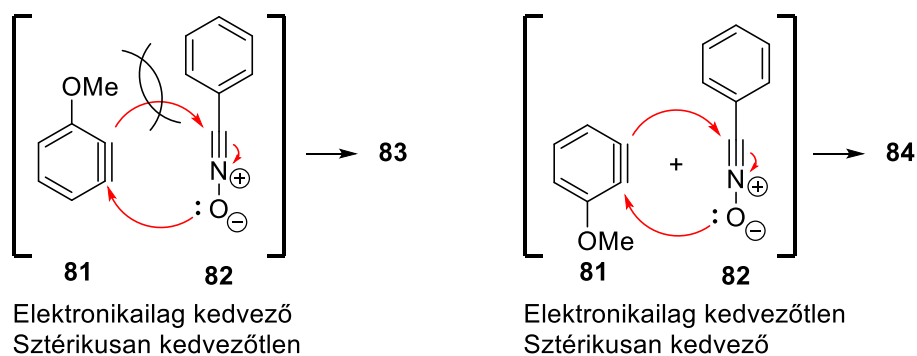
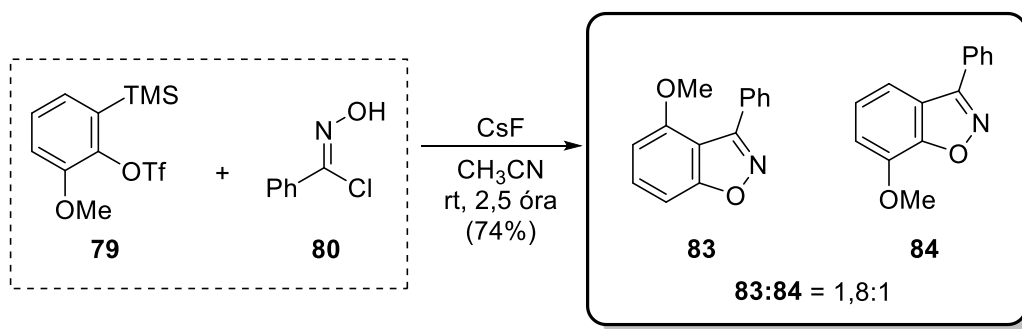
Az eddig bemutatott formilezés/acilezés–kondenzáció–ciklizáció lineáris szekvencia mellett léteznek egyéb módszerek is benzizoxazolok szintézisére. *Orto*-cianofenolok és (hetero)aril- vagy alkil-halogenidek *Grignard*-reakciójával,<sup>62</sup> *N*-fenoxiacetamidok Pd-katalizált, C-H aktiváláson alapuló [4+1] ciklizációjával<sup>63</sup> vagy 1,3-dipoláris cikloaddícióval (1,3-DC) egyaránt előállíthatók 3-szubsztituált benzizoxazolok, azonban ezek

közül leginkább az utóbbi alkalmazására található több irodalmi példát, így a továbbiakban még ezen alternatív módszer kerül bemutatásra.

Dubrovskiy és kutatócsoportja *orto*-trimetilszilil-aril-triflátokból (**74**) kiindulva 1,3-DC révén jutott benzizoxazolok 3-aril és 3-alkil származékaihoz.<sup>64</sup> Az átalakításhoz szükséges nagy reaktivitású nitril-oxid (**77**) dipólus, valamint az *orto*-trimetilszilil-aril-triflát (**74**) Kobayashi-fragmentációjával<sup>65,66</sup> nyert benzín (**76**) dipolarofil egyidejű előállítását CsF felhasználásával valósították meg. A reakciót kezdetben olyan EWG ( $R^1 = F$ ) és EDG ( $R^1 = OMe$ ) csoportot tartalmazó vegyületeken végezték, amelyekből szimmetrikus benzín intermedier (**76**) képezhető (19. ábra). A 3,4-difluor vegyület esetén kapott 36%-os termelést kivéve minden esetben közepes-kiváló hozamokkal nyerték a céltermékeket. A **79** vegyületből származó aszimmetrikus benzín intermedier (**81**) reakciója viszont termékelegy képződését eredményezte (20. ábra). Az átalakulás során a sztérikus kölcsönhatásokkal szemben inkább a **81** elektronikus tulajdonságai voltak dominánsak, amely a **83** termék közel kétszer akkora mértékű képződésében nyilvánult meg.

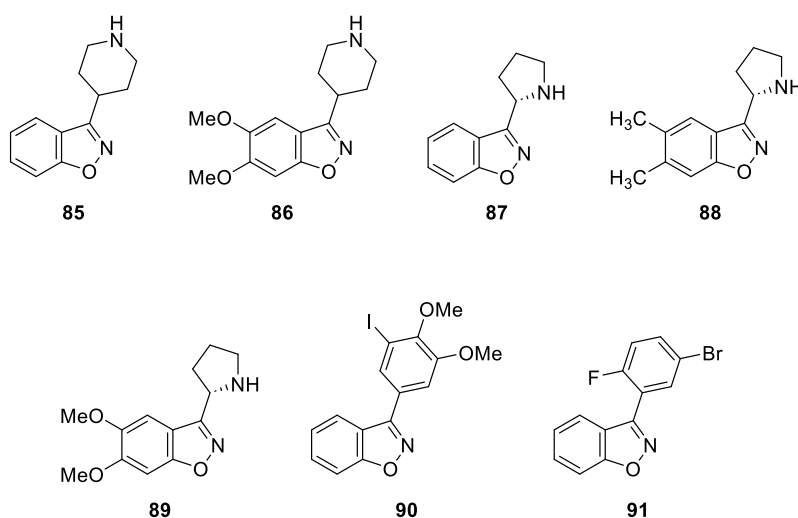


19. ábra. Benzizoxazol szintézis 1,3-dipoláris cikloaddícióval szimmetrikus benzín intermedieren keresztül



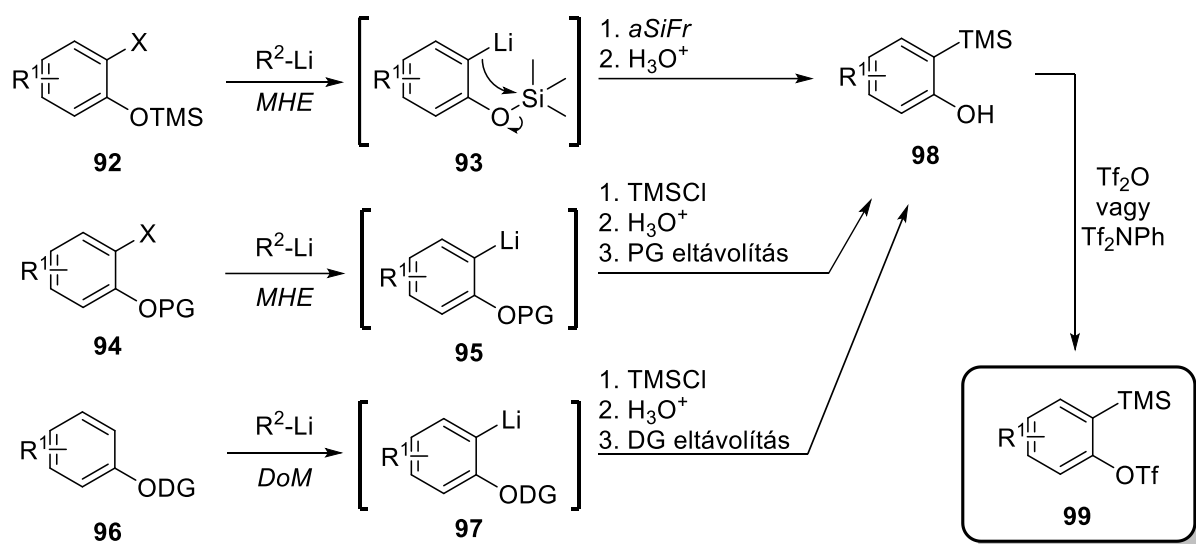
**20. ábra.** Benzizoxazol szintézis 1,3-dipoláris cikloaddícióval aszimmetrikus benzín intermedieren keresztül

A gyógyszerhatóanyag-kutatás kezdeti fázisában ez a melléktermékképződés még pozitívum is lehet – amennyiben a regioizomerek elválaszthatók egymástól –, hiszen két hatóanyag is előállításra kerülhet egyazon reakció során. A szerzők ezen regioizomerek elválaszthatóságáról azonban nem számoltak be, de feltételezhető, hogy az elválasztás nem volt kivitelezhető, ugyanis ugyanezen kutatócsoport egy 3 évvel későbbi publikációjában kizárólag szimmetrikus benzín intermedieren keresztül előállítható benzizoxazol építőelemek (**85–91**) szintézisére találhatunk példát (**21. ábra**).<sup>67</sup>



**21. ábra.** 1,3-dipoláris cikloaddícióval előállított kismolekulás benzizoxazol építőelemek

A **85–89** kismolekulákkal amid- és szulfonamidképzés, míg a **90** és **91** vegyületekkel *Suzuki-Miyaura*, *Sonogashira* és *Buchwald-Hartwig* kapcsolások révén, egy **72** molekulából álló vegyülettárat sikerült létrehozniuk. Ezen 1,3-DC-t felhasználó módszer kiegészítője lehet a *Friedel-Crafts*-acilezésen alapuló többlépéses szintézisnek, különösen olyan származékok esetén, amelyek nem tolerálják az erősen savas reakciókörülményeket. Érdekes azonban megjegyezni, hogy a szerzők a fenti átalakításra úgy hivatkoznak, mint egy enyhe körülményeket alkalmazó lehetőségre, ami a konkrét reakcióra vonatkoztatva valóban igaz is, de a reakció kiindulási anyagául szolgáló *orto*-trimetilszilil-aril-triflátok szintéziséről már kevésbé mondható el. Ez utóbbiak előállítása ugyanis alkil-lítium reagensekkel  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végrehajtott fém-halogén csere (MHE) vagy irányított *orto*-lítialás (DoM) során nyert aril-lítium intermedierek (**93**, **95**, **97**) anionos szila-*Fries*-átrendeződésével (aSiFr),<sup>68,69</sup> vagy TMSCl-dal történő reakciója, majd azt követően azok trifláttá alakításával nyerhető.<sup>70</sup>

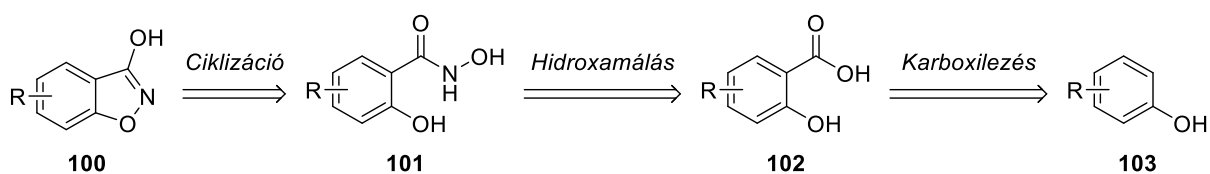


**22. ábra.** *ortho*-Trimetilszilil-aril triflátok szintézise



### 2.3.1. 3-Hidroxibenzizoxazolok és származékaik szintézise

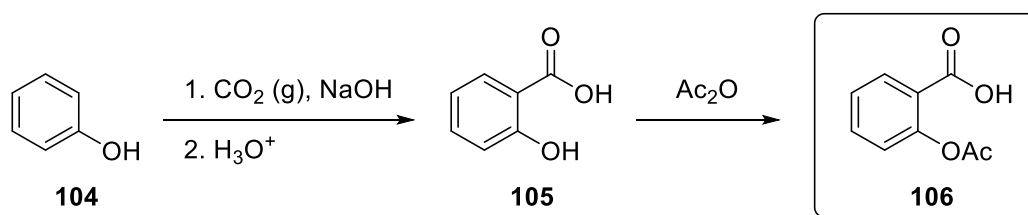
A 3-hidroxibenzizoxazolok (**100**) fenolokból történő előállítása a korábbiakhoz hasonlóan szintén csak többlépcsős lineáris szintézisúton keresztül valósítható meg (**23. ábra**), melyhez elsőként egy szalicilsav (**102**) vegyületre van szükség, amely az elektronban gazdag fenol (**103**) S<sub>E</sub>Ar reakciója révén nyerhető. Az így kapott szalicilsavból – aktiválását követően – hidroxilaminnal S<sub>N</sub>Ac során szalicilhidroxámsav (**101**) képezhető, amely ciklizációja a kívánt célvegyületet (**100**) eredményezi.



**23. ábra.** 3-Hidroxibenzizoxazolok retroszintetikus sémája

#### Szalicilsavak előállítási lehetőségei fenolokból

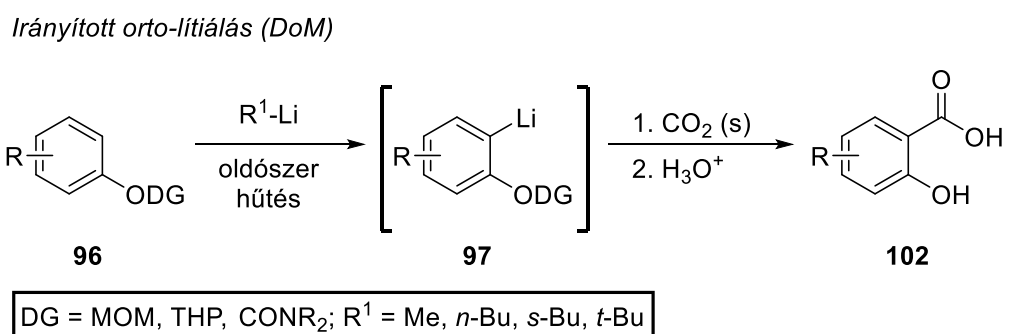
Az elektronban gazdag fenolokból (**103**) kiindulva szalicilsavak előállítására az egyik legkézenfekvőbb megoldás, ha az átalakításhoz a karboxilcsoport szintonyjának minősülő CO<sub>2</sub>-ot használjuk elektrofilként. A CO<sub>2</sub>-atmoszférában, bázikus közegben (NaOH/NaOMe) megvalósítható *Kolbe-Smith* reakció (**24. ábra**) például az aszpirin (**106**) ipari előállítása szempontjából kiemelt jelentőséggel bír. A laboratóriumi körülmények között kevésbé alkalmazott módszer hátrányai közé tartozik, hogy az átalakításhoz igen magas nyomás (20–100 bar) és hőmérséklet (150–300 °C) szükséges, ebből eredően csak egyszerű, magas hőmérsékletre és bázisra nem érzékeny szubsztrátok esetén használható.



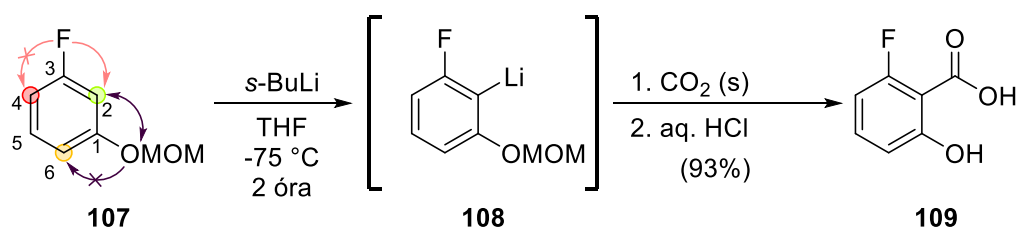
**24. ábra.** Az aszpirin előállítása *Kolbe-Smith* reakció alkalmazásával

Szalicilsavakhoz juthatunk fenolokból képzett, irányító csoportot (DG) tartalmazó vegyületek (**96**) irányított *orto*-lítálásával is (**25. ábra**). A fenol metoximetil-kloriddal vagy dialkil-karbamoil-kloriddal bázis jelenlétében, vagy 2*H*-dihidropiránnal savkatalízis (PPTS, PTSA) mellett végrehajtott reakciója során erősen koordináló csoportok (MOM, *N,N*-dialkilkarbamát, THP) építhetők ki. Ezek az erős alkil-lítium bázis koordinálása révén

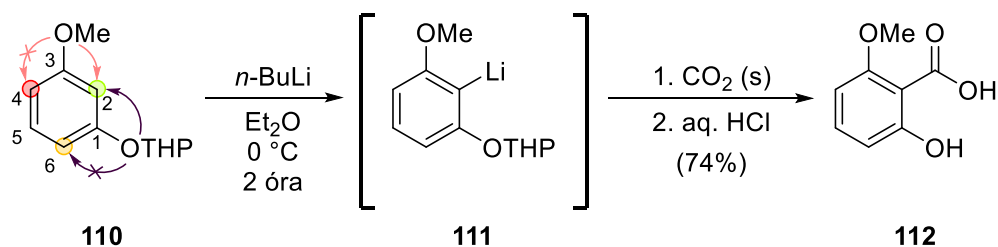
lehetővé teszik az *orto*-pozíció szelektív deprotonálódását és egy aril-lítium (**97**) intermediert eredményeznek. Ezt követően a reakcióelegyhez elektrofil adva *ipso*-szubsztitúció játszódik le, vagyis a lítium helyére lép be az új elektrofil. A szalicilsavak előállításához a *Kolbe-Smith* reakcióval ellentétben a CO<sub>2</sub>-ot itt nem gáz, hanem szilárd formában (szárjég) adják a reakcióelegyhez. Érdeemes megemlíteni, hogy a lítium-bázisok oldataiban jellemző az aggregáció (tetramer és hexamer klaszterek képződése), amely THF/Et<sub>2</sub>O oldószer alkalmazásával vagy TMEDA additív hozzáadásával jelentősen csökkenthető (monomer/dimer klaszterek),<sup>71-73</sup> és ezáltal azok reaktivitása tovább fokozható. A fent említett DG-ok előnye, hogy a reakció savas feldolgozása során azok egyidejű eltávolítása is megvalósítható, ezáltal közvetlenül a kívánt szalicilsav származékot (**102**) szolgáltatják. A módszer azonban számos hátránnyal is rendelkezik, így az inert atmoszféra és kriogenikus hűtés alkalmazása mellett a pirofóros alkil-lítium reagensekkel való munka mindig külön figyelmet igényel. Továbbá, karbamát, *i*-butanoát vagy pivalát DG-ot alkalmazva – anionos-*Fries*-átrendeződés révén – egyéb 2-acil melléktermékek is képződhetnek.<sup>68</sup>



**A) Marzi és mtsai**



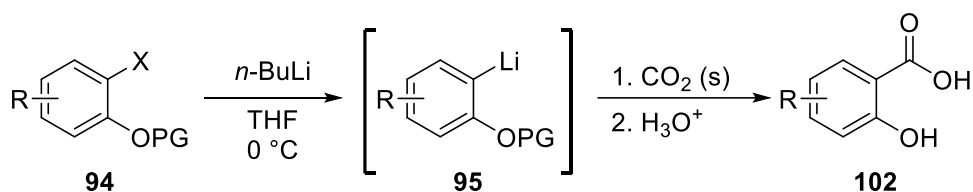
**B) Maier és mtsai**



**25. ábra.** Szalicilsavak előállítása irányított orto-lítialással

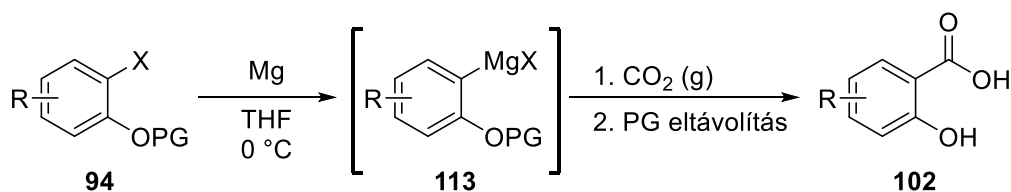
*Marzi* és kutatócsoportja MOM-védett 3-fluorfenolból (**107**) kiindulva irányított *ortho*-lítálás során 6-fluor-2-hidroxibenzoésav (**109**) előállítását valósította meg.<sup>74</sup> A lítálásához a **107**-es vegyületet  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 2 órán keresztül reagáltatták *n*-BuLi-mal, majd a reakcióelegyet szárazjég-feleslegre öntötték. Az így kapott reakcióelegy sósav-oldattal történő semlegesítése, valamint a MOM csoport eltávolítása egyidejűleg megtörtént, és a terméket átkristályosítást követően 93%-os hozammal izolálták. Analóg átalakítást végeztek *Maier* és munkatársai rezorcin-metiléterének THP-védett származékán (**110**).<sup>75</sup> *n*-BuLi-ot alkalmazva bázisként azt tapasztalták, hogy az erős hűtés ebben az esetben nem volt indokolt, így a reakciót  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, jeges-vizes hűtés mellett jó hozammal sikerült végrehajtaniuk. Az említett példák esetén az erős irányító hatással rendelkező THP és MOM csoportok mellett, a kiindulási anyagokban (**107** és **110**) jelenlévő F, illetve OMe csoport is képes a lítium-bázis gyenge koordinálására. Ebből kifolyólag két olyan pozíció (a 2-es és a 6-os) van a molekulákban, amelyen *ortho*-lítálás várható. Ennek ellenére a reakció teljes regioselektivitással a 2-es helyzetben ment végbe, amely során mindkettő DG együttes hatása érvényesült.

Fém-halogén csere (MHE)



PG = MOM, THP; X = Br, I

Grignard-reakció



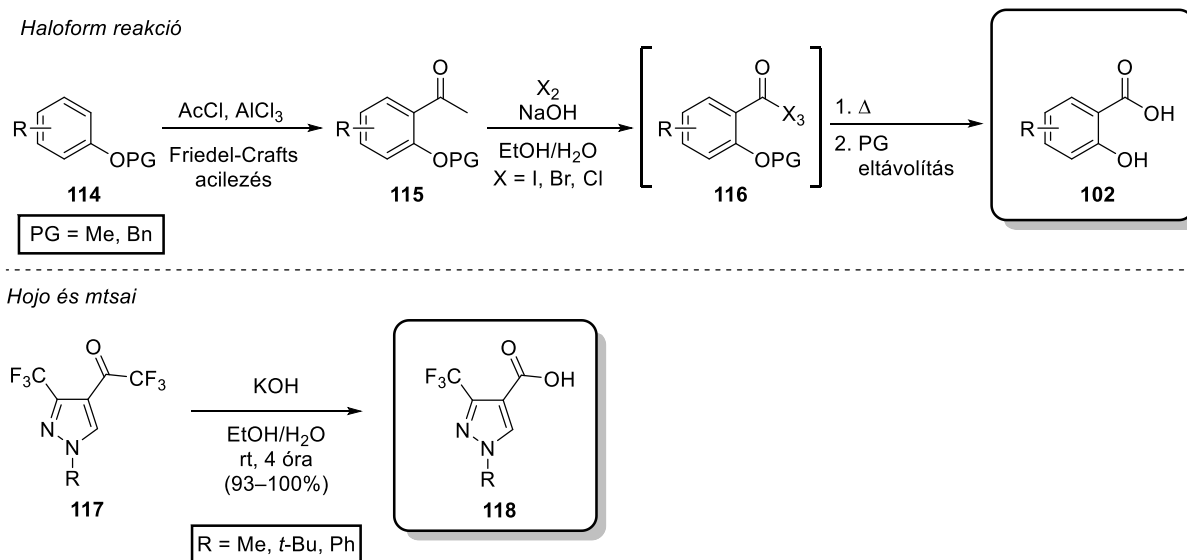
PG = Me, Et; X = Cl, Br, I

**26. ábra.** Szalicilsavak előállítása *ortho*-halogénezett fenolokból

Fenolokon végrehajtott halogénezéssel olyan *ortho*-helyzetben halogént tartalmazó vegyületekhez juthatunk, amelyek szintén kiválóak aril-anion szintonok előállítására, alkil-lítium reagenssel kiváltott fém-halogén csere (MHE)<sup>76,77</sup> vagy magnéziummal végbemenő *Grignard*-reakció révén (**26. ábra**).<sup>78</sup> A MHE bróm, illetve jód származékokkal alacsony hőmérsékleten is pillanatok alatt végbemegy,<sup>79</sup> az így képzett intermedier (**95**) – az irányított *ortho*-lítáláshoz hasonlóan – szárazjéggel elreagáltatható, majd a feldolgozás során a PG (MOM vagy THP) savas hidrolízissel eltávolítható. Ezzel szemben a *Grignard*-intermedier (**113**)

esetén – annak kisebb reaktivitása miatt – ezt magasabb hőmérsékleten, a reakcióelegybe történő CO<sub>2</sub>-buborékolatással végzik.<sup>80,81</sup> Az utóbbi módszer további hátránya, hogy jellemzően metil vagy etil PG-ot alkalmaznak, így eltávolításuk egy külön lépésben, erélyes reaktánsok (pl. BBr<sub>3</sub>) bevonásával valósítható meg.

Az eddig bemutatott módszerek alternatívájaként szalicilsavak előállítása védett 2-hidroxiacetofenonokból (**115**) is megvalósítható haloform reakcióval (**27. ábra**); ez utóbbiak *Friedel-Crafts* acilezési reakció révén (**114**→**115**) könnyen hozzáférhetők. A **115**-ös vegyület bázikus közegben – jellemzően jóddal vagy brómmal – végrehajtott α-helyzetű halogénezését követően, a jelenlévő hidroxidionnal S<sub>N</sub>Ac reakcióba vihető, melynek eredményeként haloform (CHX<sub>3</sub>) és *O*-védett szalicilsav képződik. Ennél elegánsabb módszer, ha a *Friedel-Crafts* acilezést trifluoecetsav-anhidriddel (TFAA) közvetlenül fenolon végezzük, mellyel elkerülhetjük a PG használatát, valamint a halogénezési lépés szükségességét.<sup>82,83</sup> Az így kialakított trifluoracetil csoport bázikus közegben fluoroform képződése mellett karboxil csoporttá alakítható. Ezt jól szemlélteti a *Hojo* és kutatócsoportja által 4-trifluoracetil-3-trifluormetil-pirazolok *N*-alkil/aryl származékain (**117**) végrehajtott haloform reakció is.<sup>84</sup> Bázikus közegben, 4 óra szobahőmérsékleten történő kevertetést követően 93% feletti hozammal nyerték a megfelelő karbonsavakat (**118**).

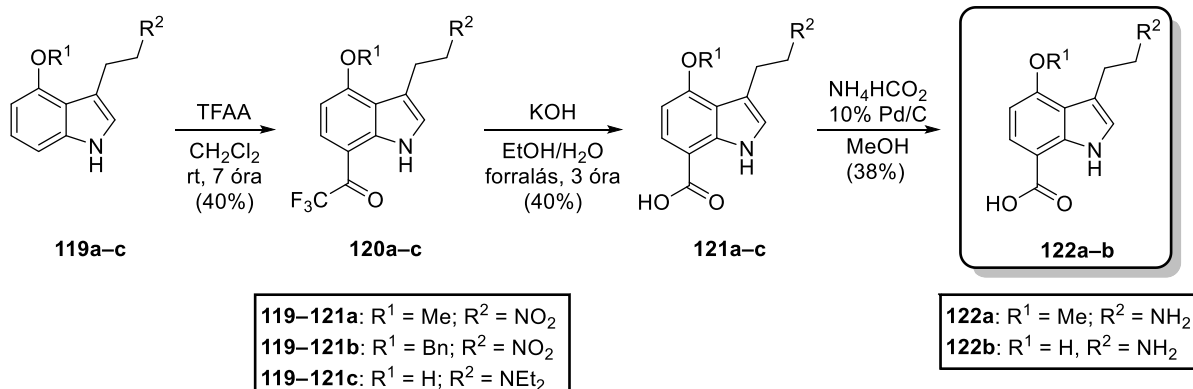


**27. ábra.** Karboxil funkció kialakítása haloform reakcióval

Meglepő módon, trifluoracetilfenol molekularészt tartalmazó vegyületen végzett ilyen jellegű átalakításra csak egyetlen szabadalmi példa található a SciFinder<sup>®</sup> adatbázisában, és az sem a 2-trifluoracetilfenolon, hanem annak 4-es regioizomerjén történt (**28. ábra**). *Hagel* és munkatársai pszichiátriai betegségek kezelésére alkalmas hatóanyagok (**121c**, **122a,b**) szintézise

során indolvázias vegyületekből kiindulva (**119a–c**), TFAA-del *Friedel-Crafts* acilezést valósítottak meg.<sup>85</sup> A 7-trifluoracetyl származékokat (**120a–c**) lúgos közegben történő forralással karbonsavakká (**121a–c**) alakították, majd az utolsó lépésben Pd/C jelenlétében, ammónium-formiáttal a **121a** vegyület nitrocsoportját redukálták, míg a **121b** esetén a nitrocsoport redukciója mellett a benzil PG egyidejű eltávolítása is megtörtént.

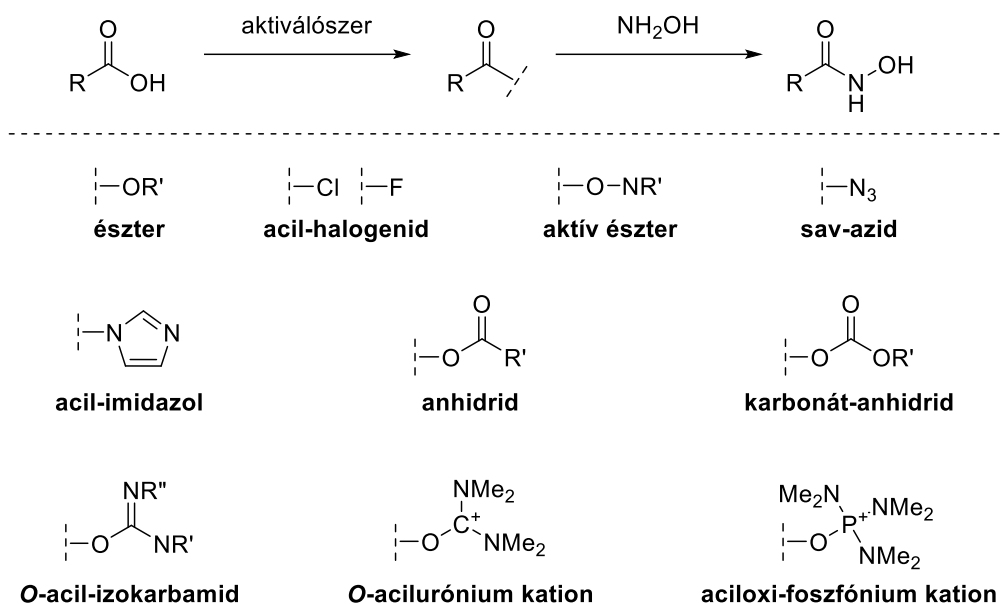
Hagel et al.



**28. ábra.** Indolvázias hatóanyag előállítása haloform reakció alkalmazásával

### Hidroxámsavak előállítása és továbbalakításuk

A karboxilcsoport aktiválására számtalan módszer és reagens rendelkezésre áll (**29. ábra**), amely a peptidkémiában kulcsfontosságú amidkötés kialakítására vezethető vissza. A karboxilcsoport átalakítása révén nyert karbonsavészter, sav-halogenid, aktív észter, acil-azid, acil-imidazol, szimmetrikus vagy vegyes anhidrid, vegyes karbonát-anhidrid, *O*-acil-izokarbamid, *O*-acil-urónium kation vagy aciloxi-foszfónium kation egyaránt megfelelő lehet *N*-nukleofilekkel történő továbbalakításra (**29. ábra**).<sup>86</sup> Azt, hogy az adott szubsztrát aktiválásához melyik módszer a legideálisabb, azt a szubsztrát egyéb jelenlévő funkcionális csoportjai, a kapcsoláshoz használt nukleofil partner reaktivitása, valamint a reakció során képződő termék és melléktermékek elválaszthatósága szabja meg.

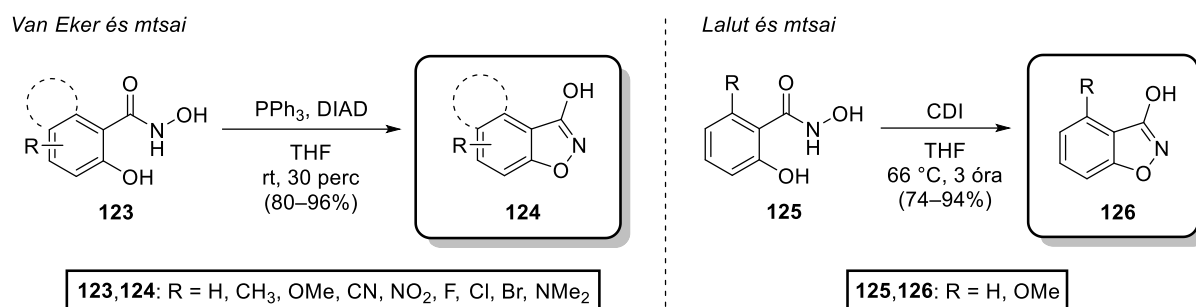


**29. ábra.** Hidroxámsav előállítása aktivált karbonsavon keresztül

Érzékeny funkciós csoportokat nem tartalmazó szubsztrátoknál célszerű megmaradni az olcsó és egyszerű módszereknél, ebből eredően az aktiválás általában sav-kloridon vagy észteren keresztül történik. A sav-kloridok előállítása történhet tionil-klorid (SOCl<sub>2</sub>), oxalil-klorid, vagy triklór-triazin (TCT) felhasználásával, amely vízmentes oldószerben, hidroxilamin felesleggel végrehajtott S<sub>N</sub>Ac révén a kívánt hidroxámsavat szolgáltatja. A jóval nagyobb stabilitással rendelkező metil- vagy etilészterek esetén hidroxilamin vizes oldata is használható. Azzal viszont számolni kell, hogy az észter hidrolíziséből karbonsav képződhet melléktermékként, amely jelentősen megnehezítheti a termék tisztítását. A hidroxámsavképzés előtérbe helyezhető a hidrolízissel szemben katalitikus mennyiségű KCN hozzáadásával,<sup>87</sup> vagy KOH jelenlétében alkohol oldószer (MeOH, EtOH) használata mellett.<sup>88</sup> A hidroxámsavak gyógyszerkémiai szempontból – a jó fémkomplekképző tulajdonságuk miatt – elsősorban metalloenzim inhibitorokként alkalmazhatók.<sup>89</sup>

A hidroxámsavak 3-hidroxibenzizoxazollá történő gyűrűzárására két elterjedt módszer létezik (**30. ábra**). Van Eker és kutatócsoportja DIAD és PPh<sub>3</sub> felhasználásával *Mitsunobu*-reakció révén valósította meg az átalakítást.<sup>90</sup> A szubsztituensek (EDG vagy EWG) elektronikus tulajdonságaitól függetlenül minden esetben 30 perces szobahőmérsékleten történő kevertetés után teljes konverziót figyeltek meg. A reakciókat THF helyett CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban vagy toluolban végrehajtva egyaránt jó hozamokat tapasztaltak, viszont a DIAD/PPh<sub>3</sub> reagens mennyiségének 1,25 ekvivalens alá történő csökkentése már alacsonyabb termelésekben mutatkozott meg. A *Mitsunobu*-reakció hátránya, hogy a melléktermékként képződő

trifenilfoszfin-oxid (PPh<sub>3</sub>O) és a diizopropil-hidrazin-1,2-dikarboxilát (H<sub>2</sub>DIAD) eltávolítása általában csak kromatográfiával, vagy gondosan megválasztott reakciókörülmények (hőmérséklet, oldószer és koncentráció) alkalmazásával kerülhető el.<sup>91</sup> Jelen példa esetében a céltermékek (**124**) kevésbé lipofil kismolekulák voltak, így azok izolálását egy egyszerű sav-bázis extrakcióval valósították meg.



**30. ábra:** Hidroxámsavak ciklizációs reakciói

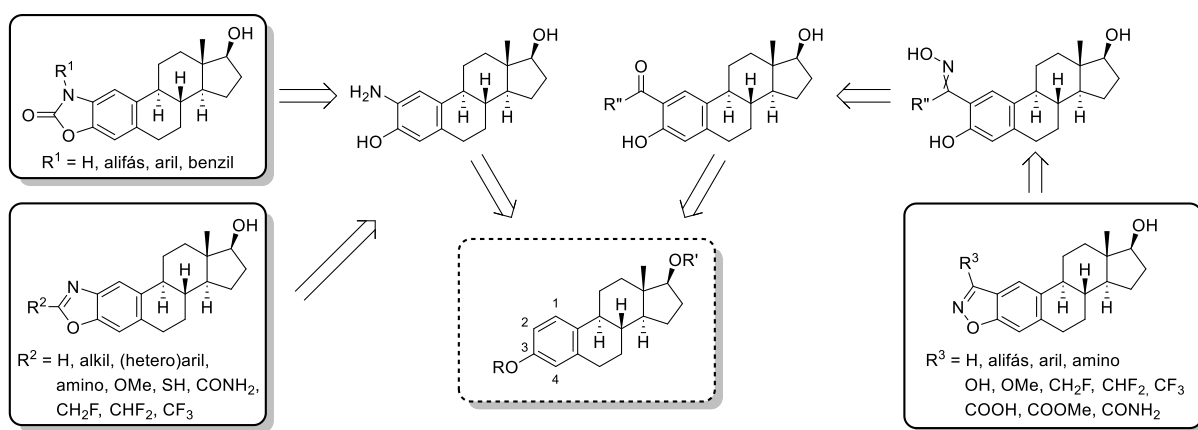
A Mitsunobu-reakció hátrányai miatt sokkal kedveltebb módszer a CDI-lal elősegített gyűrűzárás, amelyet a Lalut és munkatársai által végrehajtott szintézis szemléltet.<sup>92</sup> A hidroxámsav (**125**) ciklizációja THF-ban történő 3 órás forralás alatt lejátzódott. A reakció során a CDI-ből melléktermékként csak CO<sub>2</sub> és imidazol képződik, ezért a reakcióelegyből a **126**-os céltermékek izolálása sósavra öntést követően egyszerű szűréssel kivitelezhető volt.

### 3. Célkitűzés

Az irodalmi előzmények alapján a doktori munkám egyik fő céljaként új, a szakirodalomban még nem ismert, várhatóan rákellenes hatással rendelkező, az ösztéránvázhoz [2,3]-helyzetben kondenzált, öttagú *N,O*-heterociklusos molekulákból álló vegyülettárak létrehozását terveztük.

Elsőként *N*-funkcionalizált benzoxazol-, valamint 2'-szubsztituált benzoxazol-ösztradiol hibridek szintézisét kívántuk megvalósítani, amelyekhez prekuzorként az öszttronból nitrálási, majd redukciós lépés során nyerhető 2-aminoösztradiol használható fel.

Ezt követően 3'-szubsztituált benzizoxazol-ösztradiol származékok előállítására volt a cél, amelyeket valamely ösztrogénből kiindulva,  $S_EAr$  reakció során nyerhető 2-formil vagy 2-acil prekuzorok oximképzési, majd ciklizációs reakciójával vagy további funkciós csoport átalakításokkal (FGI) kívántuk elvégezni.



31. ábra. Ösztéránvázas célvegyületek retroszintetikus sémája

Szándékaink között szerepelt minden szintetizált közti- és végtermék tisztítása, azok nagyműszeres technikák alkalmazásával (NMR, MS) történő szerkezetigazolása, valamint az anyagok alapvető fizikai tulajdonságainak (pl. küllem, olvadáspont) meghatározása. A hosszabb lineáris szintézisutak esetén hangsúlyt kívántunk fektetni a reakciókörülmények optimalizálására is.

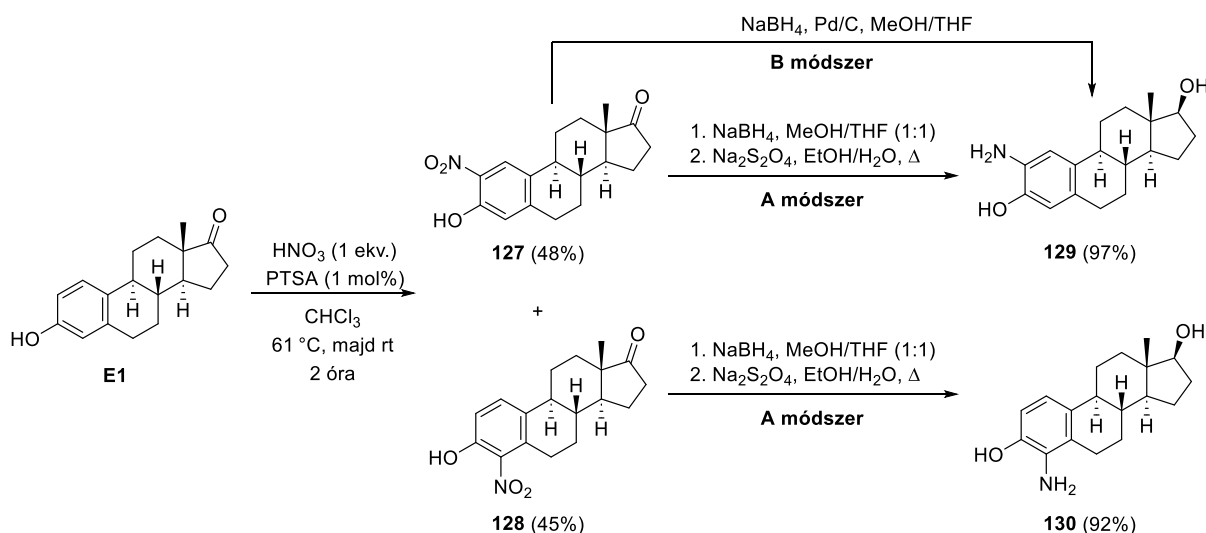
Az előállított vegyületek *in vitro* farmakológiai vizsgálatait az SZTE TTIK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékével együttműködve kívántuk megvalósítani, amelyek során a vizsgálatokat normál fibroblaszt (MRC-5) és humán karcinóma sejtvonalakon (MCF-7, DU-145, A549, PC3, HeLa) végezték.



## 4. Kísérleti eredmények tárgyalása

### 4.1. 2-Aminoösztadiol szintézise<sup>93</sup>

Kísérleti munkánkat a benzoxazol és benzoxazon típusú vegyületek kiindulási anyagát jelentő 2-aminoösztadiol (**129**) előállításával kezdtük. Az irodalomban ismert ösztroonon (**E1**) végrehajtott nitrálási módszerek közül számos körülményt kipróbáltunk, ahol salétromsavat, vagy pedig annak valamely fém-sóját ( $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ , CAN) alkalmaztuk nitrálószerként.<sup>94–98</sup> Ezen reakciók során arra a következtetésre jutottunk, hogy azon módszerek, amelyek 1 ekvivalensnél nagyobb feleslegben alkalmazzák a nitrálószerrel, a kívánt mononitro-vegyület helyett az ösztroon 2,4-dinitro-származékát eredményezték főtermékként. Az elvégzett reakciók közül a legígéretesebbnek a salétromsavval, ecetsav oldószerben történő nitrálás bizonyult, azonban ebben az esetben is a feleslegben alkalmazott nitrálószer miatt csak alacsony hozammal nyertük a kívánt terméket. Az átalakítást végül egy saját módszer szerint, PTSA katalizátor jelenlétében (**32. ábra**), 1 ekvivalens salétromsavval, kloroform oldószerben valósítottuk meg. A 100 mg-os próbareakció során a tisztítást követően 48 és 45%-os hozamban nyertük a kívánt **127** és **128** vegyületeket. Méretnövelés során az izomerek elválasztására kromatográfia helyett célszerűbb volt ecetsavból történő átkristályosítást alkalmazni, amelyre a 4-es izomer sokkal rosszabb oldhatósága adott lehetőséget.



**32. ábra.** Ösztroon nitrálása és a mononitro-ösztroonok redukciós reakciói<sup>93</sup>

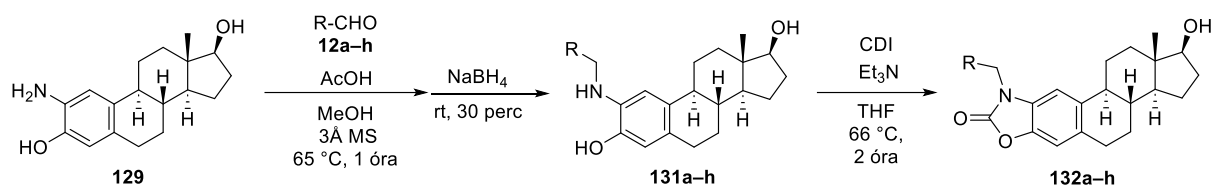
Az így előállított vegyületeket kezdetben nátrium-bórhidriddel, majd nátrium-ditionittal két lépésben redukáltuk (**A módszer**), később egy Pd/C jelenlétében  $\text{NaBH}_4$ -del történő redukciót alkalmaztunk (**B módszer**), amellyel egyidejűleg mindkét funkciós csoport

redukciója megvalósítható volt. A katalizátort szűréssel távolítottuk el, a reakcióelegyet vízre öntöttük, majd ismételt szűrést és szárítást követően a 2-aminoösztadiolt (**129**) 97%-os hozammal nyertük.

#### 4.2. Ösztadiol-benzoxazolón hibridek szintézise<sup>93</sup>

A 2-aminoösztadiolt (**129**) különböző *para*-szubsztituált benzaldehydekkel (**12a–h**) redukzív aminálási reakciókba vittük, majd az így képződött szekunder aminokat (**131a–h**) CDI-lal ciklizáltuk (**1. táblázat**). Az átalakítások során nem tapasztaltunk szubsztituens hatást, EDG és EWG csoportok esetén is jó-kiváló hozamokkal jutottunk a megfelelő *N*-benzil-karbamátokhoz (**132a–h**).

##### 1. táblázat. *N*-benzil-benzoxazolok szintézise<sup>93</sup>



Reakció	12	R	131	Hozam (%) <sup>a</sup>	132	Hozam (%) <sup>a</sup>
1	<b>12a</b>	Ph	<b>131a</b>	76	<b>132a</b>	69
2	<b>12b</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>131b</b>	76	<b>132b</b>	76
3	<b>12c</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>131c</b>	91	<b>132c</b>	94
4	<b>12d</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>131d</b>	75	<b>132d</b>	77
5	<b>12e</b>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>131e</b>	<sup>-b</sup>	<b>132e</b>	92
6	<b>12f</b>	4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>131f</b>	96	<b>132f</b>	92
7	<b>12g</b>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>131g</b>	72	<b>132g</b>	78
8	<b>12h</b>	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>131h</b>	94	<b>132h</b>	90

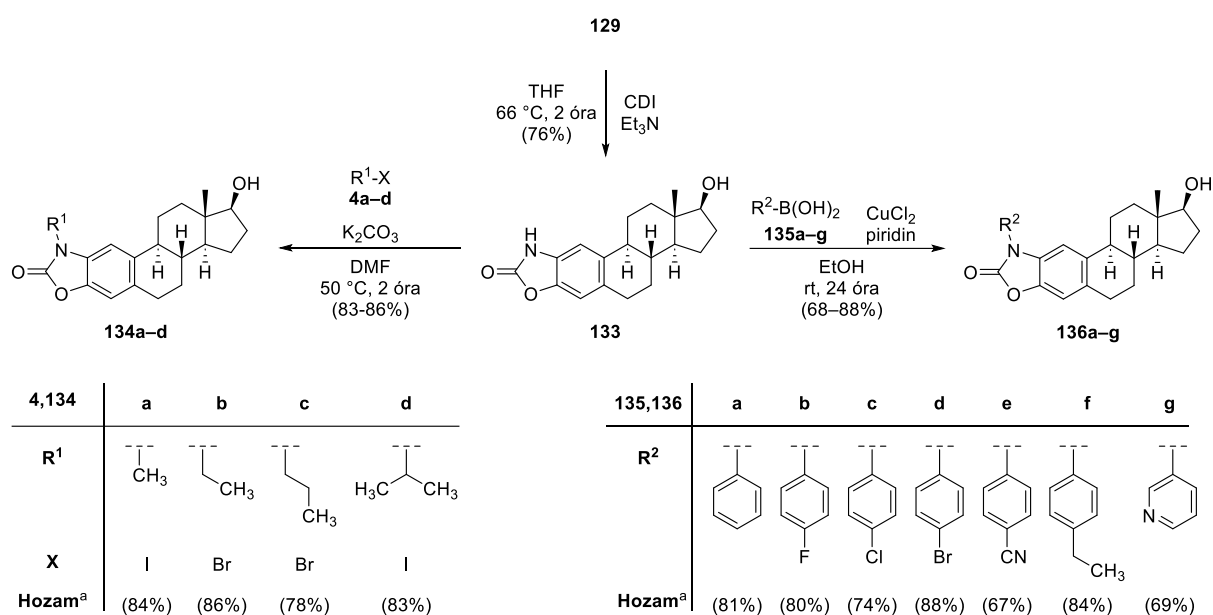
Reakciókörülmények a **131a–h** szintézisének: **129** (1 mmol), **12a–h** (1,1 ekv), ecetsav (1 csepp), MeOH (5,0 ml), molekulaszita (3Å), forralás, 1 óra, majd NaBH<sub>4</sub> (2 ekv.), szobahőmérséklet, 30 perc.

Reakciókörülmények a **132–h** szintézisének: **131a–h** (0,5 mmol), CDI (1,1 ekv.), Et<sub>3</sub>N (2 ekv.), THF (5 ml), forralás, 2 óra.

<sup>[a]</sup> Izolált hozam. <sup>[b]</sup> Izolálás nélkül továbbalakítottuk.

A ciklizációt **129**-en is végrehajtottuk, amely egy ciklikus karbamátot (**133**, egyben *N*-szubsztituálatlan céltermék is) eredményezett, amely az *N*-alkil és *N*-(hetero)aril származékok prekursoraként is funkcionált (**33. ábra**). Az alkilezési reakciókat klasszikus reakciókörülmények alkalmazása mellett (alkil-halogenid, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis, DMF oldószer), enyhe

melegítéssel (50 °C) valósítottuk meg, amely során alkilezőszerként jódmetánt (**4a**), brómetánt (**4b**) és 1-brómpropánt (**4c**) és 2-jódpropánt (**4d**) használtunk. Az átalakítások során minden esetben 2 óra melegítést követően a kiindulási anyag teljes konverzióját tapasztaltuk, és a termékeket (**134a–d**) jó termeléssel izoláltuk. Az *N*-(hetero)aril vegyületek előállítása *Chan-Evans-Lam* keresztkapcsolással történt. A modellreakciót kezdetben DMSO és DMF oldószerekben végeztük, fenil-boronsav (**135a**) reagenssel, azonban ezen esetekben nem tapasztaltuk átalakulást. Etanolra történő oldószercserét követően, viszont már 24 óra alatt szobahőmérsékleten teljesen végbement a reakció. A keresztkapcsolásokat egyéb (hetero)aril-boronsavakra kiterjesztve közepes–jó izolált hozamokkal (67–88%) jutottunk a termékekhez (**136a–g**).



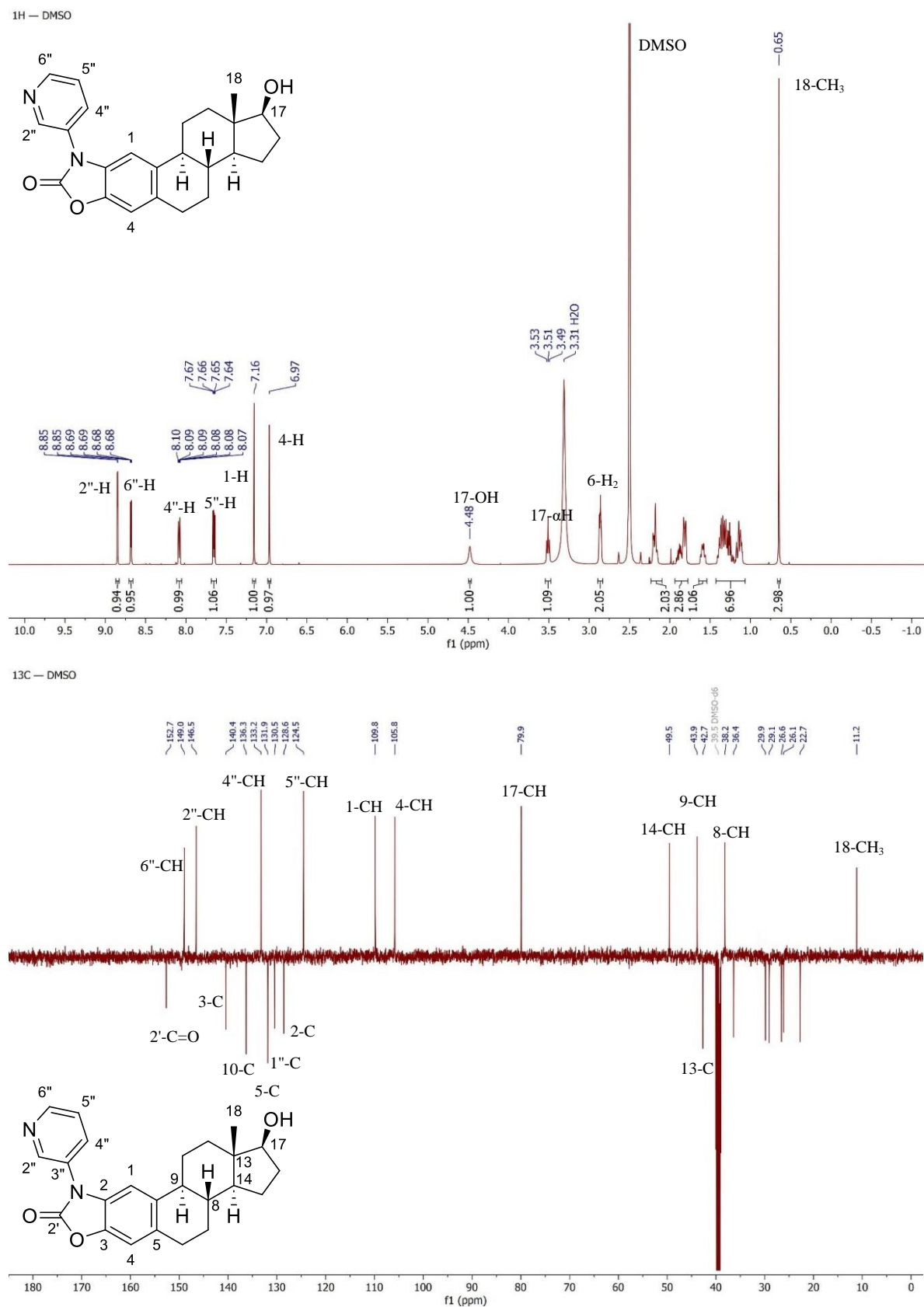
Reakciókörülmények a **133** szintézisénel: **129** (4 mmol), CDI (1,1 ekv.), Et<sub>3</sub>N (2 ekv.), THF (40 ml), forralás, 2 óra. Reakciókörülmények a **134a–d** szintézisénel: **133** (0,16 mmol), DMF (1 ml), **4a–d** (3 ekv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ekv.), 50 °C, 2 óra. Reakciókörülmények a kapcsolásnál: **133** (0,16 mmol), **135a–g** (3 ekv.), CuCl<sub>2</sub> (20 mol%), piridin (2 ekv.), EtOH (1 ml), szobahőmérséklet, 24 óra.

<sup>[a]</sup> Izolált hozam.

### 33. ábra. *N*-Szubsztituálatlan, *N*-alkil, *N*-(hetero)aril benzoxazonok szintézise

Az előállított vegyületek szerkezetét <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR és MS-spektroszkópiával igazoltuk, amelyek közül a **136g** származék NMR spektrumát a **34. ábra** mutatja be. A <sup>1</sup>H-NMR spektrumon az anguláris metilcsoport (18-CH<sub>3</sub>) egyenértékű protonjainak csúcsa 0,65 ppm kémiai eltolódásnál jelenik meg, amelyet 3 ppm-ig a szteránvázhhoz tartozó H-ek szignáljai követnek. Az aromás A-gyűrű 1-es és 4-es protonjaihoz a 6,97 és 7,16 ppm-nél megjelenő szinglettek tartoznak, amelyek multiplicitása egyértelműen megerősíti, hogy a kívánt [2,3]-

kondenzált heterociklusos származékot állítottuk elő. A *Chan-Evans-Lam*-kapcsolással bevitt 3-piridil molekularész jelenlétét a 7,5 és 9 ppm közötti dublettek és triplettek igazolják.

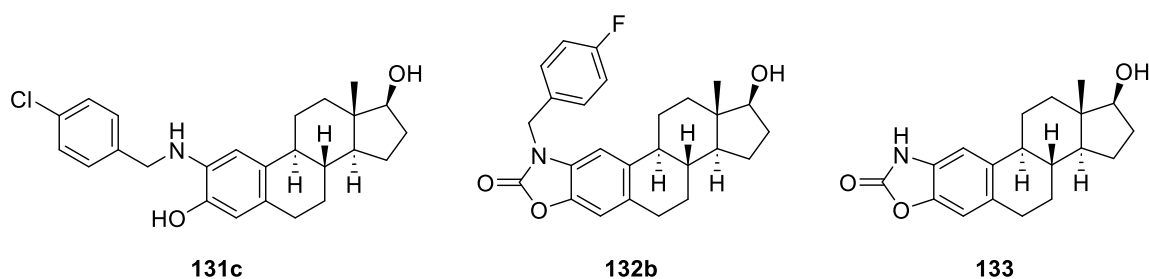


34. ábra. A 136g vegyület DMSO- $d_6$  oldószerben felvett  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR spektruma

A *J*-MOD pulzusszekvenciával felvett  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumon a primer és terciér szénatomok (-CH<sub>3</sub> és -CH) pozitív, míg a szekunder és a H-t nem tartalmazó szénatomok (-CH<sub>2</sub> és -C) negatív csúcsként jelennek meg. Kis kémiai eltolódásoknál elsőként az sp<sup>3</sup>-hibridállapotú, szteránvázhoz tartozó szénatomok jeleit figyelhetjük meg, amelyeket az A-gyűrű sp<sup>2</sup>-hibridállapotú 1- és 4-CH pozitív szignáljai (105,8 és 109,8 ppm), valamint a 2-es (128,6 ppm), 5-ös (131,9 pm), 10-es (136,3 ppm) és végül a 3-as (140,4 ppm) szénatomok csúcsai követnek. A 124,5 és 149,0 ppm közötti négy pozitív, valamint a 130,5 ppm-nél található negatív jel a 3-piridil molekularész szénatomjaihoz tartozik, míg a legnagyobb kémiai eltolódásnál (152,7 ppm) látható negatív szignál az oxazon heterociklus C=O kötésének jelenlétét támasztja alá.

A Szegedi Tudományegyetem Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékének biológus munkatársai az előállított **127–136g** származékokat *in vitro* sejtszétválasztási vizsgálatoknak vetették alá 4 különböző humán ráksejtvonalon (DU-145 és PC-3 prosztata adenokarcinóma, MCF7 emlőrák adenokarcinóma, HeLa méhnyakrák adenokarcinóma), valamint MRC-5 normál tüdő fibroblaszton. Az előállított hatóanyagok közül a **131c** és **132b** mutatott aktivitást a DU-145 sejtvonalon, míg a **133** vegyület DU-145 és HeLa sejtvonalon is hatásosnak bizonyult, így ezen vegyületek esetében IC<sub>50</sub>-érték meghatározás is történt. A referenciaként alkalmazott ciszplatinhoz képest mindhárom vegyület jóval hatásosabbnak és szelektívebbnek bizonyult.

**2. táblázat.** Az elsődleges mérések alapján hatásosnak talált vegyületek IC<sub>50</sub>-értékei<sup>93</sup>

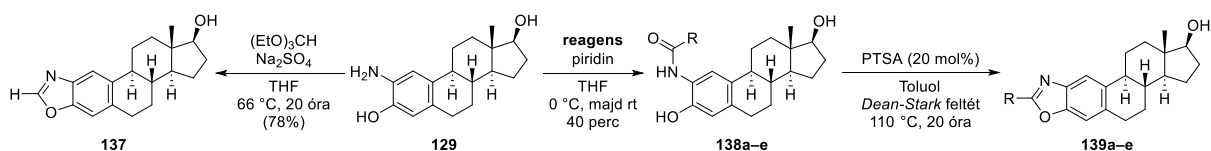


Vegyület	IC <sub>50</sub> (μM) ± SD		
	MRC-5	HeLa	DU-145
<b>131c</b>	>2,5 ± 1,02	-	1,1 ± 1,01
<b>132b</b>	>2,5 ± 1,09	-	1,2 ± 1,01
<b>133</b>	>2,5 ± 1,41	0,09 ± 1,39	0,7 ± 1,01
Ciszplatin	31,8 ± 1,09	347,3 ± 1,08	117,8 ± 1,02

### 4.3. 2'-Szubsztituált ösztradiol-benzoxazol hibridek szintézise<sup>99</sup>

A benzoxazol vegyületek szintézisének megtervezése során a Chemaxon gyártó Chemicalize szoftverét is alkalmaztuk annak érdekében, hogy az előállított vegyületek kedvezőbb farmakokinetikai profillal rendelkezzenek. Ezért az oxazolgyűrű 2-es helyzetében a korábbi alkil és aril származékok mellett olyan csoportokat is ki kívántunk építeni, amelyek nagy gyakorisággal fordulnak elő a kereskedelmi forgalomban kapható tumorellenes hatású készítményekben,<sup>100</sup> mint a -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOMe, -CONH<sub>2</sub>, vagy a sokszor kiugróan eltérő viselkedést mutató fluortartalmú (-CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>) csoportok.

A projekt kezdeteként a 2-aminoösztradiolt (**129**) trietil-ortoformiáttal ciklizáltuk, amely 20 órás forralást követően jó hozammal szolgáltatva a szubsztituátlan benzoxazol (**137**) célterméket (**35. ábra**). Ezt követően az alkil vegyületek szintézisének a 2-aminoösztradiolt savkloridokkal/anhidridekkel amidokká (**138a–e**) alakítottuk, majd azokat PTSA katalizátor jelenlétében, toluolban történő forralás mellett alakítottuk a kívánt 2'-alkil (**139a–d**), illetve 2'-trifluorometil szubsztituenst tartalmazó célvegyületté (**139e**). A dehidrociklizációs lépés során *Dean-Stark* feltétet alkalmaztunk, amely a toluol-víz azeotróp desztillációján alapulva képes a reakció során képződő víz eltávolítására, ezáltal a reakció konverziójának növelésére. 20 órás forralást és kromatográfiát követően az anyagokat 67–80%-os hozamokkal tudtuk izolálni.



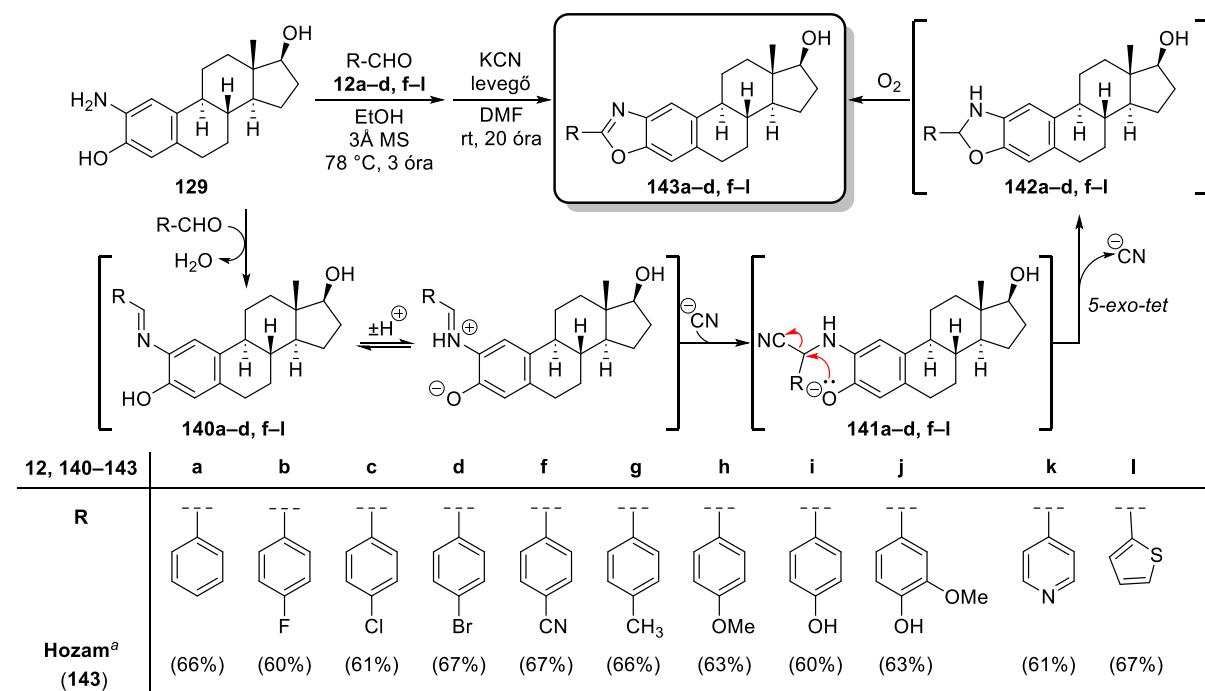
Reakció	Reagens	R	138	Hozam (%) <sup>a</sup>	139	Hozam (%) <sup>a</sup>
1	Acetil-klorid	Me	<b>138a</b>	75	<b>139a</b>	75
2	Propanoil-klorid	Et	<b>138b</b>	72	<b>139b</b>	67
3	Izobutiroil-klorid	<i>i</i> -Pr	<b>138c</b>	72	<b>139c</b>	85
4	Pivaloil-klorid	<i>t</i> -Bu	<b>138d</b>	88	<b>139d</b>	72
5	Trifluorecetsav-anhidrid	CF <sub>3</sub>	<b>138e</b>	50	<b>139e</b>	80

Reakciókörülmények a **137** szintézisének: **129** (0,35 mmol), trietil-ortoformiát (1,2 ekv.) vízzel THF (1 ml), forralás, 20 óra. Reakciókörülmények **138a–e** szintézisének: **129** (0,31 mmol), reagens (1 ekv.), piridin (2 ekv.), THF (2 ml), 0 °C, 10 perc, majd rt. 30 perc. Reakciókörülmények a **139a–e** szintézisének: **138a–e** (0,09–0,19 mmol) toluolos oldata (0,1 M), PTSA (20 mol%), 20 óra forralás *Dean-Stark* feltét alkalmazásával.

<sup>[a]</sup> Izolált hozam.

**35. ábra.** A 2'-H, 2'-alkil és 2'-trifluorometil célvegyületek szintézise<sup>99</sup>

Az aril és heteroaril célvegyületeket (**143a–d, f–l**) különböző *para*-szubsztituált benzaldehydelek (**12a–d, f–i**), vanillin (**12j**), piridin-4-karboxaldehid (**12k**), valamint tiofén-2-karboxaldehid (**12l**) és 2-aminoösztadiol (**129**) oxidatív ciklizációs reakcióival valósítottuk meg (**36. ábra**), amelyhez KCN-dal elősegített szekvenciális egyedényes módszert alkalmaztunk.<sup>41</sup> Az optimalizálási kísérleteket benzaldehyddel végeztük, amely során azt tapasztaltuk, hogy oldószercserét követően (EtOH→DMF) a második részlépés még 24 óra elteltével sem ment teljesen végbe. A 10 mol%-ban jelenlévő KCN mennyiségének 1 ekvivalensre történő növelése jelentős mértékű javulást eredményezett a konverzió szempontjából, de a reakcióban minden esetben egy nem azonosított melléktermék képződését is tapasztaltuk, amely közel azonos  $R_f$ -értékkel rendelkezett, így a vegyületek kromatográfias tisztítását jelentősen megnehezítette. Ennek ellenére ezzel a módszerrel összesen 11 új vegyületet állítottunk elő, amelyekhez tisztítást követően 60–67%-os hozamokkal jutottunk.



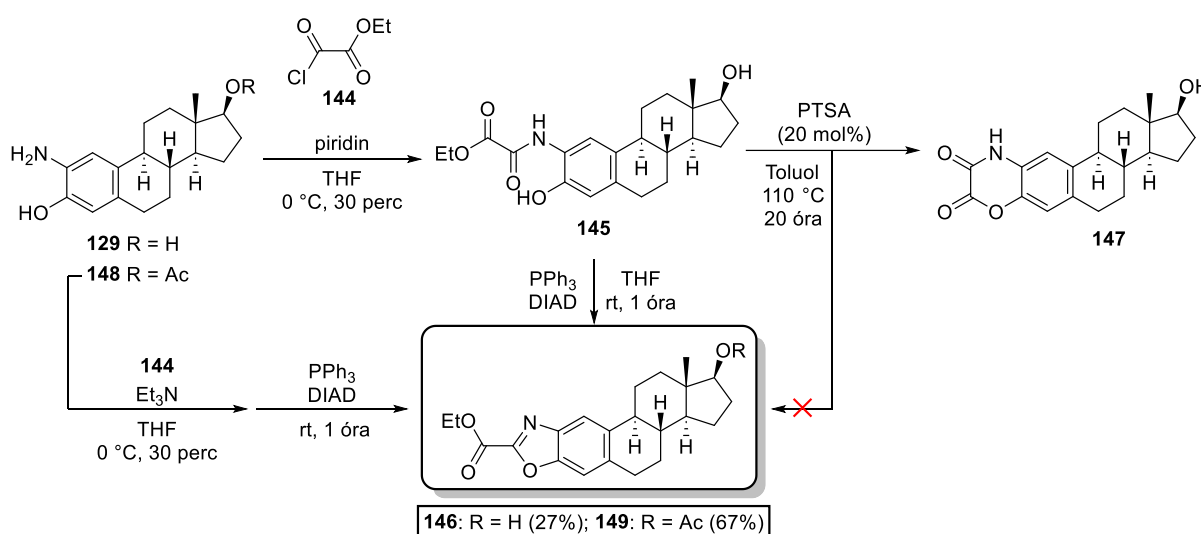
Reakciókörülmények: **129** (0,35 mmol), EtOH (2,0 ml), **12a–d, f–l** (1 ekv.), molekulaszita (3Å), forralás, 3 óra, majd bepárlás, DMF (1 ml), KCN (1 ekv.), levegő, szobahőmérséklet, 20 óra.

<sup>[a]</sup> Izolált hozam.

### 36. ábra. 2'-Aryl-benzoxazolok szekvenciális egyedényes szintézise<sup>99</sup>

A kísérleti munka következő részében egy 2'-etilkarboxi-benzoxazol (**149**) szintézisét valósítottuk meg (**37. ábra**), amely funkciós csoport átalakítással (FGI) számos további vegyület prekursoraként szolgált. Ezen vegyületet kezdetben az 2'-alkil-benzoxazolok szintézisének bemutatott, amidképzés-dehidrociklizáció szekvenciát alkalmazva kívántuk előállítani, amelyhez így a 2-aminoösztadiolt etil-2-klór-2-oxo-acetáttal (**144**) reagáltattuk. A

savkatalízis és melegítés hatására azonban az amidból (**145**) a várt dehidrociklizáció helyett egy *6-exo-trig* típusú ciklizáció ment végbe, amely etanol távozásával egy benzoxazin-2,3-dion (**147**) termék egyedüli képződését eredményezte.<sup>101</sup> *Mitsunobu* reakciókörülmények – diizopropil-azodikarboxilát (DIAD) és trifenil-foszfin (PPh<sub>3</sub>) – alkalmazása mellett a kívánt 2'-etilkarboxi-benzoxazol (**146**) már 27%-os hozammal kaptuk. A benzoxazin-2,3-dion képződését nem tapasztaltuk, viszont helyette egy nem azonosított apoláros melléktermék jelent meg, amelyet a 17-es hidroxilcsoport jelenléte miatt végbemenő mellékreakciónak tulajdonítottuk. Acetát PG alkalmazásával az átalakítást 2-aminoösztadiol-17β-acetáttal (**148**) is megismételtük, amely során már 60%-os hozammal izoláltuk a **149**-es vegyületet. Szekvenciális egyedényes módszerrel a termelést végül 67%-ra sikerült növelnünk.



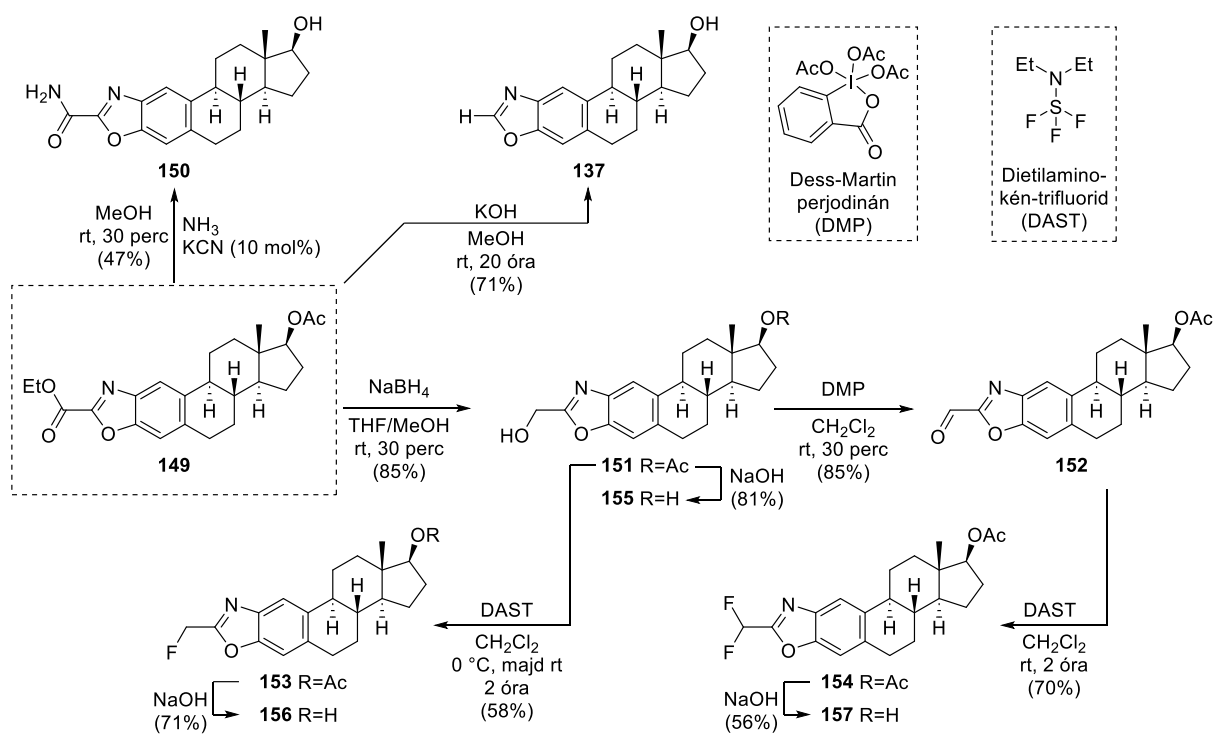
**37. ábra.** A 2'-etilkarboxi-benzoxazol prekursor előállítása<sup>99</sup>

A **149** prekuzort NH<sub>3</sub> metanosos oldatában oldva, KCN katalizátor (10 mol%) jelenlétében 2 óra kevertetést követően közepes hozammal karboxamid (**150**) vegyülethez jutottunk (**38. ábra**).<sup>102</sup> Meglepően a **149** NaOMe-tal, vagy K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal végrehajtott *Zemplén*-féle dezacetilezése sem eredményezte a vegyület 17β-hidroxi analogonját, ugyanakkor KOH feleslegben történő alkalmazásával a vegyület dekarboxilezésével a **137** vegyületet kaptuk.

A **149** prekuzor etilészter funkciós csoportjának NaBH<sub>4</sub>-del történő szelektív redukciója egy hidroximetil-benzoxazol (**151**) eredményezett. *Dess-Martin* perjodinán (DMP) oxidálószer alkalmazásával a hidroximetil csoportot jó hozamban formil funkcióvá alakítottuk.<sup>103</sup> Mind a formil (**152**), mind pedig a hidroximetil (**151**) vegyületet dietilaminokén-trifluoriddal (DAST) végzett deoxofluorozási reakciónak vetettük alá,<sup>104,105</sup> amely a kívánt fluormetil (**153**) és difluormetil (**154**) származékokat szolgáltatva közepes hozamokkal. A 17-es acetát védőcsoportnak ebben az átalakításban is kritikus szerepe volt, ugyanis a



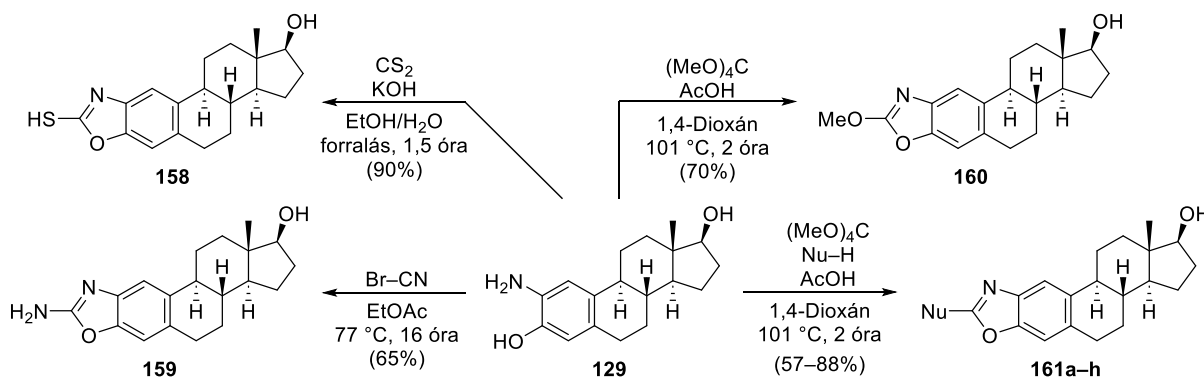
deoxofluorozási lépés minden szabad hidroxil- vagy karbonilcsoportot fluorra cserélt volna. A reakciósor utolsó lépéseként a hidroximetil (**151**), a fluormetil (**153**) és a difluormetil (**154**) vegyületek esetén egy dezacetilezési lépést végeztünk el, amelyhez kezdetben 1 M-os LiOH-ot alkalmaztunk THF oldószerben. Ebben az esetben, azonban gyűrűfelnilyást tapasztaltunk, és a VRK lapon számos, hidrolízisből eredő melléktermék megjelenését észleltük, amelyek közül a 2-aminoösztadiolt (**129**), illetve annak 17-acetátját (**148**) sikerült azonosítani. Feltételezésünk szerint a magyarázat a Li<sup>+</sup>-ion erős *hard* karakterében keresendő. A fémion az oxazol O-atomjához való koordináció révén egy pozitív töltés kialakulását idézi elő, ami nukleofilek (H<sub>2</sub>O, HO<sup>-</sup>) jelenlétében hajlamossá teszi azt a felnyílásra. Az elméletünk igazolására érdekében elvégeztük a dezacetilezéseket a kevésbé *hard* fémiont tartalmazó NaOH-dal, amely során már közepes-jó hozammal izoláltuk a célvegyületeket (**155–157**).



**38. ábra.** A 2'-karboxamid, 2'-fluormetil, 2'-difluormetil és 2'-hidroximetil származék szintézise<sup>99</sup>

A benzoxazolok szintézisének befejező részében számos olyan származékot képeztünk, amelyek az oxazolgyűrű 2-es szénatomjához heteroatomon keresztül kapcsolódó szubsztituenst hordoznak. A 2'-tiolhoz (**158**) szén-diszulfiddal (CS<sub>2</sub>), a 2'-amino származékhoz (**159**) brómciánnal, míg a 2-metoxi vegyülethez (**160**) tetrametil-ortokarbonáttal végrehajtott egylépéses ciklizáció révén jutottunk (**39. ábra**). Az irodalmi előzményekben már bemutatott multikomponensű egyedényes módszert módosítva,<sup>43</sup> ciklusos szekunder aminokkal a **160**

intermedieren keresztül aromás nukleofil szubsztitúciós reakciók révén 8 további vegyülettel (**161a–h**) bővítettük a molekulakönyvtárunkat. A hivatkozásban javasolt kloroform oldószert 1,4-dioxánra cserélve jelentős javulást tapasztaltuk, amely két okra vezethető vissza. Egyrészt a kiindulási szteroid 1,4-dioxánban sokkal nagyobb oldhatósággal rendelkezik, másrészt a reakciót az alkalmazott oldószet forráspontján végezve, 1,4-dioxánban közel 40 °C-kal magasabb hőmérsékleten végezhető a reakció, melynek eredményeként a kezdeti 16–20 órás reakcióidő (kloroformban) 1–2 órára csökkent.



161	a	b	c	d	e	f	g	h
Nu								
Hozam <sup>a</sup>	(82%)	(70%)	(73%)	(76%)	(57%)	(88%)	(73%)	(73%)

Reakciókörülmények a **158** szintézisénekél: **129** (0,35 mmol), CS<sub>2</sub> (5 ekv.), KOH (2 ekv.), EtOH/H<sub>2</sub>O (5 ml), forralás, 1,5 óra. Reakciókörülmények **159** szintézisénekél: **129** (0,17 mmol), brómcian (1,4 ekv.), EtOAc (2 ml), forralás, 16 óra. Reakciókörülmények a **160** szintézisénekél: **129** (0,35 mmol), tetrametil-ortokarbonát (1,2 ekv.), AcOH (2,4 ekv.), 1,4-dioxán (3,5 ml), forralás, 2 óra. Reakciókörülmények a **161a–h** szintézisénekél: **129** (0,21 mmol), tetrametil-ortokarbonát (2 ekv.), AcOH (4 ekv.), Nu–H (2 ekv.), 1,4-dioxán (1 ml), forralás, 2 óra.

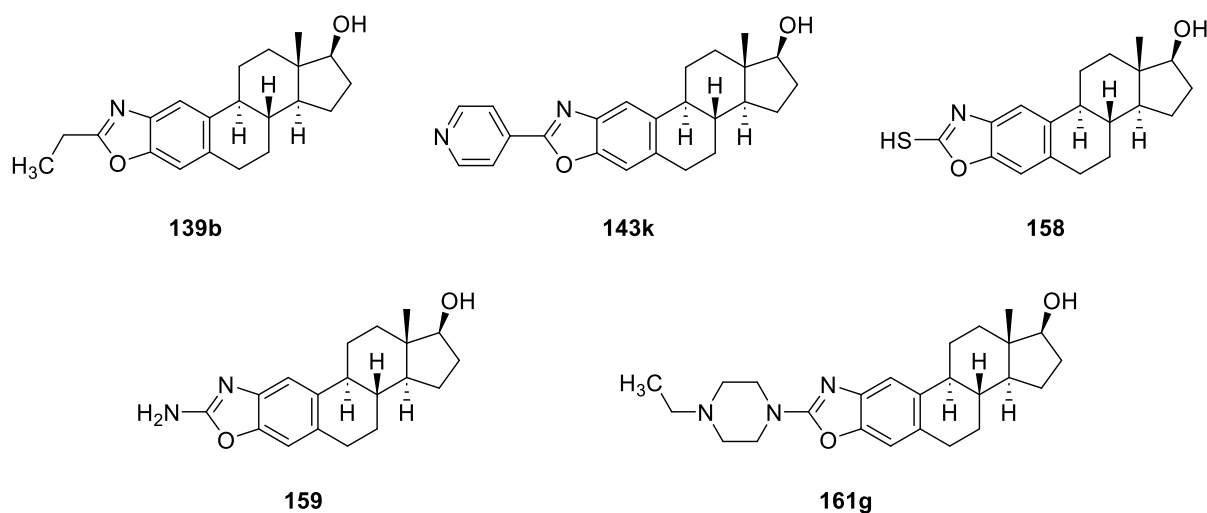
<sup>[a]</sup> Izolált hozam.

### 39. ábra. 2'-Heteroatommal szubsztituált benzoxazolok szintézise<sup>99</sup>

Az előállított vegyületek (**137–161h**) *in vitro* farmakológiai vizsgálata a Szegedi Tudományegyetem Biokémiai és Molekuláris Biológia Tanszékén valósult meg, amely során az előállított származékokat A549 (humán tüdőcarcinóma) DU-145, MCF7, HeLa és MRC-5 sejtvonalakon vizsgálták. Az elsődleges mérési eredmények alapján 11 származék mutatott aktivitást, amelyek esetén az IC<sub>50</sub>-értékek is meghatározásra kerültek (**3. táblázat**). A 2'-alkil szubsztituált vegyületek közül (**139a**, **139b**, **139d**) az etil származék (**139b**) bizonyult a leghatásosabbnak az MCF-7 mellrák sejtvonalon (IC<sub>50</sub> = 2,04 μM). A 2-(hetero)aril benzoxazolok közül ugyan a *p*-Br-fenil (**143e**), a *p*-OMe-fenil (**143h**) és a 4-piridil származék

(**143k**) is jó  $IC_{50}$ -értékekkel rendelkezett, de az első kettő a normál sejtvonalon is jóval toxikusabbnak bizonyult. Ezek mellett HeLa sejtvonalon számos további származék (**158**, **159**, **161b**, **161g**) bizonyult aktívnak, amelyek közül a **158** tiol kimagasló hatást ( $IC_{50} = 0,39 \mu M$ ) és jó szelektivitást mutatott. A 2'-amino vegyületek közül a **159** és a **161g** céltermékek mind a 4 ráksejtvonalon  $10 \mu M$  alatti  $IC_{50}$ -értékkel rendelkeztek.

**3. táblázat.** Az aktivitást mutató benzoxazol vegyületek  $IC_{50}$ -értékei<sup>99</sup>



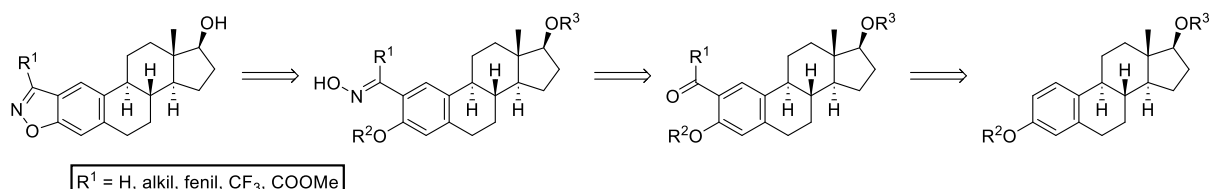
Vegyület	$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) $\pm$ SD				
	A549	DU-145	HeLa	MCF-7	MRC-5
<b>139a</b>	7,2 $\pm$ 0,57	11,35 $\pm$ 1,22	9,73 $\pm$ 0,88	32,97 $\pm$ 8,36	> 50
<b>139b</b>	9,58 $\pm$ 0,95	11,57 $\pm$ 1,96	9,69 $\pm$ 0,77	2,04 $\pm$ 0,21	> 50
<b>139d</b>	8,59 $\pm$ 0,59	17,38 $\pm$ 4,41	29,16 $\pm$ 4,19	29,16 $\pm$ 4,19	> 50
<b>143e</b>	3,03 $\pm$ 0,35	2,05 $\pm$ 0,38	1,66 $\pm$ 0,26	5,43 $\pm$ 0,85	9,79 $\pm$ 2,32
<b>143h</b>	0,98 $\pm$ 0,11	0,79 $\pm$ 0,11	0,86 $\pm$ 0,15	2,29 $\pm$ 0,25	13,88 $\pm$ 1,48
<b>143k</b>	3,72 $\pm$ 0,31	3,98 $\pm$ 0,45	3,84 $\pm$ 0,77	5,75 $\pm$ 1,07	> 50
<b>149</b>	5,2 $\pm$ 0,57	21,1 $\pm$ 3,58	15,28 $\pm$ 2,55	13,28 $\pm$ 1,53	> 50
<b>158</b>	10,36 $\pm$ 1,5	9,31 $\pm$ 1,12	0,39 $\pm$ 0,05	28,55 $\pm$ 7,7	> 50
<b>159</b>	6,27 $\pm$ 0,54	6,75 $\pm$ 0,68	2,66 $\pm$ 0,36	6,7 $\pm$ 1,06	> 50
<b>161b</b>	12,37 $\pm$ 1,95	14,38 $\pm$ 2,16	4,85 $\pm$ 0,71	16,63 $\pm$ 1,15	> 50
<b>161g</b>	2,42 $\pm$ 0,21	2,44 $\pm$ 0,34	1,53 $\pm$ 0,24	2,59 $\pm$ 0,18	29,41 $\pm$ 8,14
<b>ciszplatin</b>	5,4 $\pm$ 0,8	0,3 $\pm$ 0,02	1,4 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,2	7,4 $\pm$ 1,4

  :  $5 \mu M$  alatti  $IC_{50}$ -érték, jó szelektivitás.

  :  $5 \mu M$  alatti  $IC_{50}$ -érték, alacsony szelektivitás.

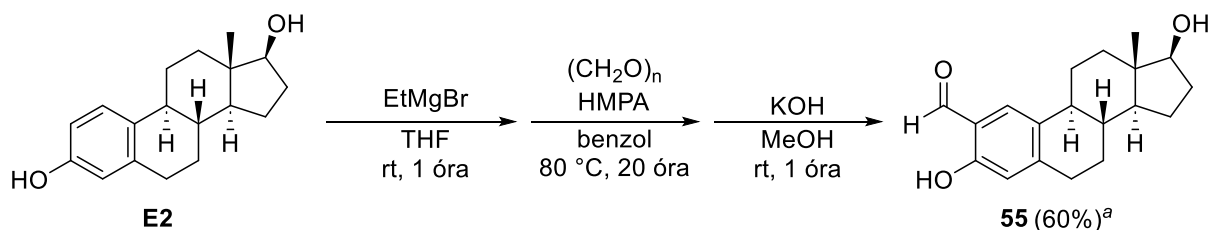
#### 4.4. 3'-Szubsztituált ösztradiol-benzizoxazol hibridek szintézise<sup>106</sup>

A benzizoxazolok szintézisének a szubsztituátlan, az alkil, a fenil, a trifluorometil származék, valamint egy metilkarboxi prekursor előállítását többlépéses, lineáris szintézisutak révén valósítottuk meg (**40. ábra**).



#### 40. ábra. 3'-Alkil-, 3'-aril-, 3'-trifluorometil- és 3'-metilkarboxi-benzizoxazolok retroszintézise

A szubsztituátlan benzizoxazol szintéziséhez szükséges 2-formil-ösztadiol (**55**) előállítása – a korábbi kutatócsoportbeli eredmények figyelembevételével<sup>107</sup> – *Cashiragi*-formilezéssel történt. Ösztadiolt (**E2**) *in situ* előállított EtMgBr *Grignard*-reagenssel sav-bázis reakcióban reagáltattuk, amely a szteroid magnézium-bromid sóját eredményezte. Az így képzett sót paraformaldehid és hexametil-foszforamid (HMPA) jelenlétében benzolban történő 20 órás forralás után a kiindulási anyag teljes konverzióját tapasztaltuk. Az átalakítás során azonban – *Tischenko* reakció<sup>51,52</sup> révén – számottevő mennyiségben képződött a céltermék 17-formiát-észtere is, így utolsó lépésként vizes KOH-dal annak hidrolízisét is végrehajtottuk. A hidrolízist követően a 2- és 4-formil-ösztadiol 12:1 arányú keverékét kaptuk, amelyből kromatográfia és átkristályosítás után a 2-formil-ösztadiolt (**55**) 60%-os hozammal izoláltuk.



Reakciókörülmények az **55** szintézisének: **E2** (3,67 mmol), THF (37 ml), EtMgBr (5 ekv.), rt, 1 óra, majd bepárlás, HMPA (1,6 ml), (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> (1,6 g), benzol (35 ml), 80 °C, 20 óra. Ezt követően MeOH (30 ml), KOH (10 ml, 5 M), rt, 1 óra.

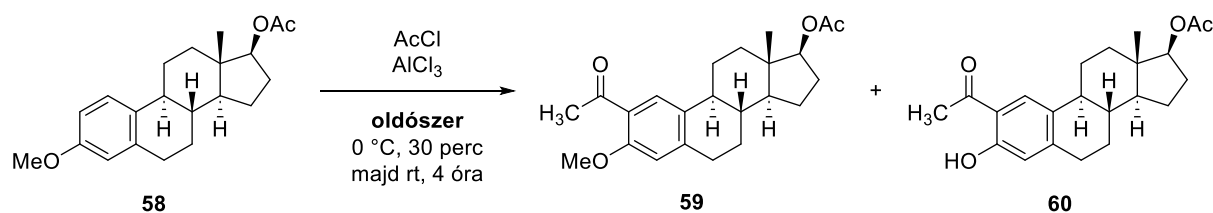
[<sup>a</sup>] 3 részlépésre számolt izolált hozam.

#### 41. ábra. 2-Formil-ösztadiol szintézise ösztadiolból kiindulva

Az alkil-, fenil-, metilkarboxi- és trifluorometil-szubsztituált céltermékek előállításának első lépéseként *Friedel-Crafts* acilezési reakciókat valósítottunk meg. 3-Metoxiösztadiol-17 $\beta$ -acetát (**58**) acetil-kloriddal történő *Friedel-Crafts* acilezése során az ideális savklorid mennyiségét, a használt Lewis-sav minőségét és mennyiségét korábban már sikerült

megállapítani,<sup>57</sup> viszont az oldószerhatást még nem vizsgáltuk. Ennek érdekében 5 próbareakciót végeztünk, amely során a *Friedel-Crafts* acilezéshez leggyakrabban használt oldószeresek közül diklórmetánt, kloroformot, klórbenzolt, továbbá nitrometánt is kipróbáltunk (4. táblázat). A reakciókat 0,1 M-os koncentrációban, 1,5 ekvivalens savklorid és 6 ekvivalens AlCl<sub>3</sub> jelenlétében hajtottuk végre. Feldolgozást követően a nyers minták <sup>1</sup>H-NMR spektrumai alapján határoztuk meg a kapott reakcióelegy összetételét. Etanollal stabilizált oldószeresek esetén (1-es, 3-as és 4-es reakció) még 1,5 ekvivalens sav-klorid alkalmazása mellett sem tapasztaltuk a kiindulási anyag teljes konverzióját. Továbbá a táblázatból az is jól látható, hogy kloroform és nitrometán esetén az **59**-es termék demetileződése sem valósult meg 4 óra alatt. Érdekes viszont megemlíteni, hogy a reakciók minden esetben teljes regio szelektivitással mentek végbe, a 4-es regioizomer képződését nem tapasztaltuk. Ezen eredmények figyelembevételével a további reakciókat amilénnel stabilizált diklórmetánban végeztük.

**4. táblázat.** Oldószerhatás vizsgálata az **58**-as vegyület *Friedel-Crafts* acilezése során



Reakció	Oldószer	Konverzió (%) <sup>a</sup>	Reakcióelegy összetétele <sup>a</sup>		
			<b>58</b>	<b>59</b>	<b>60</b>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>b</sup>	82	18	2	80
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>c</sup>	100	0	1	99
3	CHCl <sub>3</sub> <sup>b</sup>	87	13	49	38
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl <sup>b</sup>	80	20	1	79
5	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	100	0	80	20

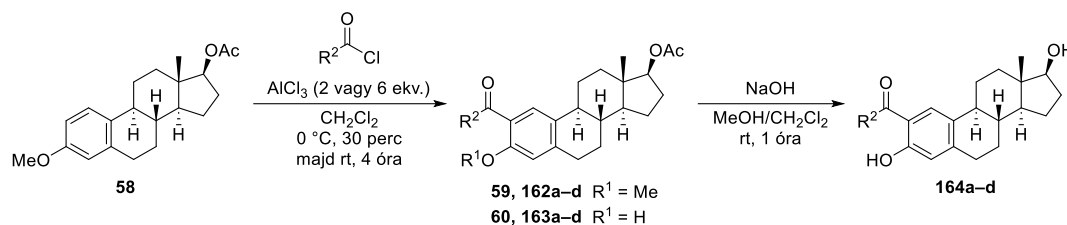
Reakciókörülmények: **58** (0,2 mmol), vízmentes oldószer (2,0 ml), AlCl<sub>3</sub> (6 ekv.), AcCl (1,5 ekv), 0 °C, 30 perc, majd szobahőmérséklet, 4 óra.

<sup>[a]</sup> mol%-ban, <sup>[1]</sup>H-NMR alapján. <sup>[b]</sup> Etanollal stabilizált. <sup>[c]</sup> Amilénnel stabilizált.

A *Friedel-Crafts* acilezéseket 1 mmol-os méretben acetyl-kloriddal, propanoil-kloriddal, izobutiroil-kloriddal, benzoil-kloriddal, illetve metil-2-klór-2-oxoacetáttal is elvégeztük 2, illetve 6 ekvivalens *Lewis*-sav alkalmazása mellett (5. táblázat). 2 ekvivalens AlCl<sub>3</sub> lehetővé teszi a megfelelő 3-metiléter termékek (**59**, **162a–d**) egyszerű izolálását, ugyanis ebben az esetben a demetileződés nem indul meg. A 6 ekvivalens AlCl<sub>3</sub>-dal végrehajtott egyedényes *Friedel-Crafts* acilezés és demetileződés eredményeként 65–81%-os hozammal nyertük a

megfelelő (2-acilösztadiol-17β-il)-acetátokat (**60**, **163a–d**), amelyeknél következő lépésben a védőcsoport eltávolítását NaOH-dal, kiváló termelések mellett valósítottuk meg.

**5. táblázat.** Az **58**-as vegyület *Friedel-Crafts* acilezési reakciói és dezacetilezése<sup>106</sup>

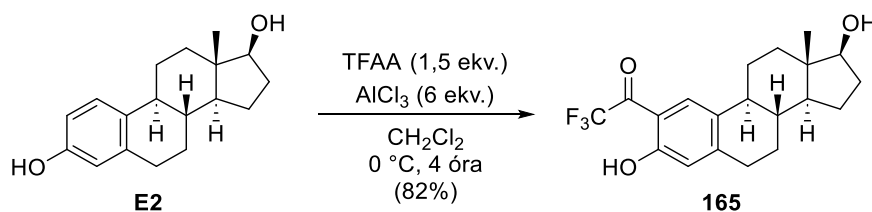


Reakció	R <sup>2</sup>	Termék	Hozam <sup>a</sup> (%)	Termék	Hozam <sup>a</sup> (%)	Termék	Hozam <sup>a</sup> (%)
1	Me	<b>59</b>	92	<b>60</b>	80	<b>164a</b>	91
2	Et	<b>162a</b>	90	<b>163a</b>	65	<b>164b</b>	87
3	<i>i</i> -Pr	<b>162b</b>	88	<b>163b</b>	67	<b>164c</b>	92
4	Ph	<b>162c</b>	75	<b>163c</b>	65	<b>164d</b>	90
5	COOMe	<b>162d</b>	91	<b>163d</b>	78	<b>164e</b>	- <sup>b</sup>

Reakciókörülmények az **59** és **162a–d** szintézisének: **58** (1 mmol), reagens (1,5 ekv.), AlCl<sub>3</sub> (2 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), 0 °C, 30 perc, majd rt, 4 óra. Reakciókörülmények a **60** és **163a–d** szintézisének: **58** (1 mmol), reagens (1,5 ekv.), AlCl<sub>3</sub> (6 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), 0 °C, 30 perc, majd rt, 4 óra. Reakciókörülmények a **164a–d** szintézisének: **60** vagy **163a–d** MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldata (0,1 M), NaOH (3 ekv.), rt, 1 óra.

[<sup>a</sup>] Izolált hozam. [<sup>b</sup>] **163d** vegyületet dezacetilezés nélkül alakítottuk tovább.

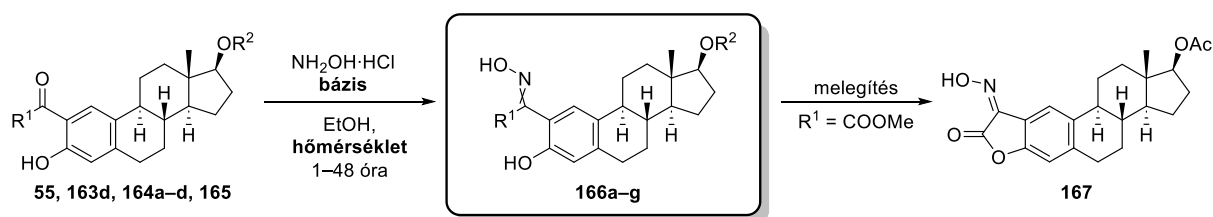
A fenti reakciót TFAA-dal nem sikerült kivitelezni, 4 óra elteltével is csak minimális mértékű konverzió történt. Az átalakítást **E2**-on elvégezve azt tapasztaltuk, hogy az alkalmazott AlCl<sub>3</sub> mennyisége itt is kritikus szereppel bír, ugyanis 2–3 ekvivalens esetén csupán *O*-acilezést figyeltünk meg, míg 4,5 ekvivalensnél már a 2-trifluoracetilösztadiol (**165**) is képződött (**42. ábra**). A Lewis-sav mennyiségét 6 ekvivalensre növelve a reakció teljes szelektivitást mutatott, kizárólag a *Friedel-Crafts* terméket kaptuk. A reakciókörülmények optimalizálása során megfigyeltük, hogy a Lewis sav mennyisége mellett a hőmérsékletnek is jelentős szerepe van, ha a reakciót hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, egy nem azonosított – vélhetően a D-gyűrűn savas közegben bekövetkező *Wagner-Meerwein*-átrendeződésből eredő – apoláros melléktermék megjelenését is tapasztaltuk. Ideális hőmérsékletnek a 0 °C-ot találtuk, amelyet 4 órán keresztül tartva közel teljes konverziót értünk el, és a nyers termék kromatográfiáját követően 82%-os hozammal jutottunk a kívánt 2-trifluoracetil-ösztadiolhoz (**165**).



**42. ábra:** 2-Trifluoracetil-ösztadiol előállítása *Friedel-Crafts* acilezéssel<sup>106</sup>

Az így előállított 2-formil- (**55**) és 2-acilösztadiolokat (**163d**, **164a–d**, **165**) hidroxilamin-hidrokloriddal bázis jelenlétében alakítottuk tovább a megfelelő oximokat képezve (**6. táblázat**). Az oximképzéshez kezdetben NaOAc-ot alkalmaztunk bázisként, amely a kisméretű ( $R^1 = \text{H}$ , Me vagy Et) csoportok esetén jól működött, és 1–2 órás szobahőmérsékleten történő kevertetés vagy forralás mellett közel kvantitatívan nyertük a kívánt *E*-oximokat (**166a–c**). A **166d–f** ( $R^1 = i\text{-Pr}$ , Ph,  $\text{CF}_3$ ) oximok esetén azonban ez a módszer több napos forralást követően – a hidroxilamin-hidroklorid és a bázis mennyiségét 5 ekvivalensre növelve – sem vezetett teljes konverzióhoz, ezért a NaOAc bázist piridinre cseréltük. Ebben az esetben néhány óra forralás után már teljes átalakulást figyeltünk meg. Ezen vegyületek esetén *E/Z* oximkeverékek képződtek (közel 1:1 arányban), amelyek az  $R^1 = i\text{-Pr}$  vagy Ph származékok esetén jelentős  $R_f$  különbséggel rendelkeztek, így elválaszthatók voltak egymástól. A *Z* izomerek rossz oldhatósága miatt az oszlopkromatográfiás tisztítás alatt azonban némi veszteség lépett fel, ami alacsonyabb hozamokban mutatkozott meg. A **166f** ( $R^1 = \text{CF}_3$ ) vegyületnél a két izomert nem tudtuk elválasztani egymástól, így azt ilyen formában alakítottuk tovább. A **166g** ( $R^1 = \text{COOMe}$ ) származéknál az oximképzés alatt további optimalizálás volt szükséges, ugyanis melegítés hatására *5-exo-trig* ciklizáció során jelentős mértékben egy benzofurán-2,3-dion oximját (**167**) kaptuk. A ciklizáció minimalizálása érdekében a reakciót szobahőmérsékleten végeztük, és 24 óra kevertetést követően már kiváló hozammal sikerült a **166g** vegyületet izolálni.

**6. táblázat.** A 2-formil- és 2-acilösztadiolok oximképzési reakciói<sup>106</sup>



Szubsztrát	$R^1$	$R^2$	Bázis	T (°C)	<i>E:Z</i> arány	166	Hozam <sup>a</sup> (%)
<b>55</b>	H	H	NaOAc	rt	100:0	<b>166a</b>	98
<b>163d</b>	Me	H	NaOAc	78	100:0	<b>166b</b>	94
<b>164a</b>	Et	H	NaOAc	78	100:0	<b>166c</b>	97
<b>164b</b>	<i>i</i> -Pr	H	Piridin	78	60:40 <sup>b</sup>	<b>166d</b>	83
<b>164c</b>	Ph	H	Piridin	78	50:50 <sup>b</sup>	<b>166e</b>	80
<b>165</b>	$\text{CF}_3$	H	Piridin	78	60:40 <sup>c</sup>	<b>166f</b>	95
<b>164d</b>	COOMe	Ac	Piridin	rt	100:0	<b>166g</b>	91

Reakciókörülmények a **166a–c** szintézisének: **55** vagy **164a,b** (1 mmol), EtOH (10 ml),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (1,5 ekv.), NaOAc (2 ekv.). Reakciókörülmények a **166d–f** szintézisének: **164c,d** vagy **165** (1 mmol), EtOH (10 ml),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (5-10 ekv.), piridin (1-1,5 ml). Reakciókörülmények a **166g** szintézisének: **163d** (2 mmol), EtOH (20 ml),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (1,5 ekv.), piridin (2 ml).

[<sup>a</sup>] Izolált hozam. [<sup>b</sup>] Elválasztható izomerek. [<sup>c</sup>] Elválaszthatatlan izomerek.

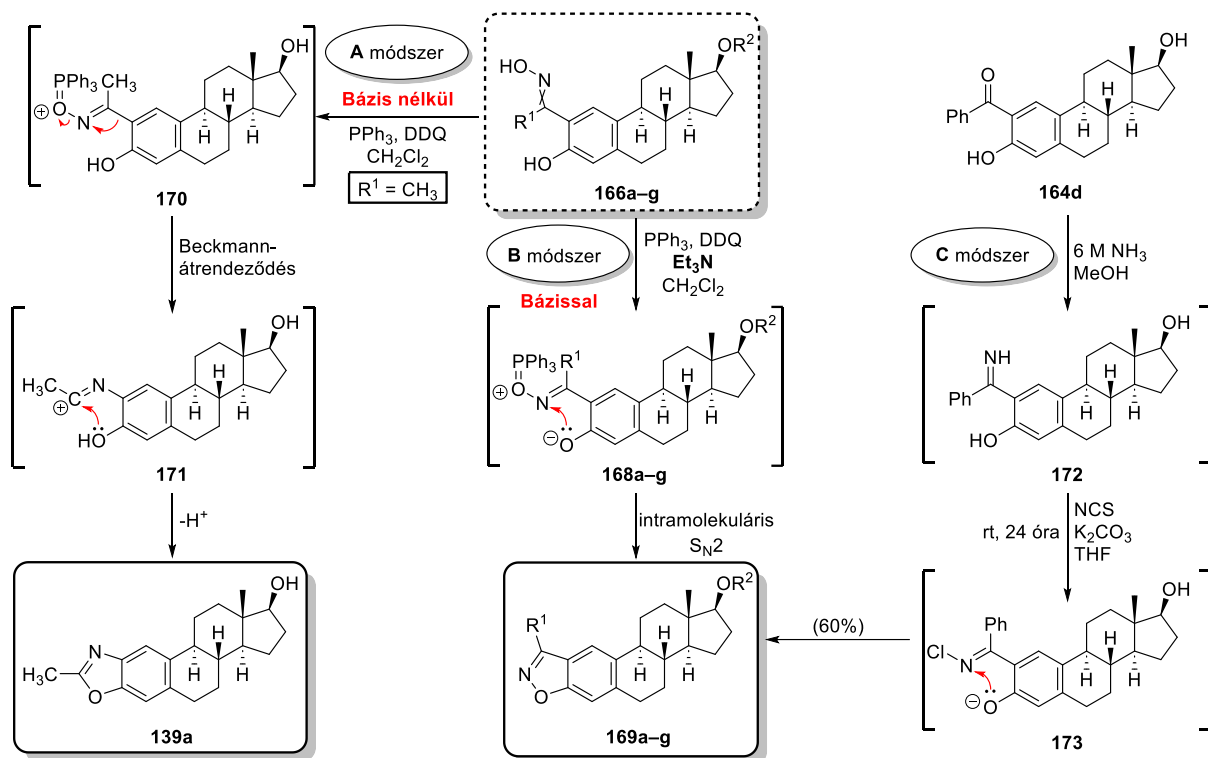
A szintézisút befejező lépéseként az oximok ciklizációját DDQ/PPh<sub>3</sub> reagenskombinációval, (amilénnel-stabilizált) diklórmétánban kívántuk megvalósítani. A próbareakciót a **166b** (R<sup>1</sup> = Me) oximmal végeztük el, az irodalmi részben ismertett módszer alapján,<sup>60</sup> bázis alkalmazása nélkül (**7. táblázat, A** módszer). A várakozással ellentétben azonban nem a benzizoxazol célvegyületet (**169b**), hanem a *Beckmann*-átrendeződésen keresztül képződő 2'-metilbenzoxazolt (**139a**) kaptuk. Úgy gondoltuk, hogy a reakcióelegyhez – a fenolos hidroxilcsoportot deprotonálni képes – bázist adva, az abból képzett fenolát-anion (**168**) jobb nukleofilitása miatt a kívánt (intramolekuláris S<sub>N</sub>2) ciklizáció elősegíthető. A szteroid diklórmétános szuszpenziójához 2 ekvivalens Et<sub>3</sub>N-t adtunk (**B** módszer), majd 5 percig kevertettük, ami alatt a reakcióelegy teljesen homogénné vált. Ehhez az oldathoz adtuk a DDQ/PPh<sub>3</sub> reagenst, amely 5 percen belül a kiindulási anyag teljes konverzióját, és a kívánt 3'-metilbenzizoxazol (**169b**) kemoszelektív képződését eredményezte. Mivel a korábbiakban a 2'-benzoxazolok szintézisét már megvalósítottuk, így ezt követően elsősorban a **B** módszerrel folytattuk a ciklizációkat. Az oximok gyűrűzárása minden esetben percek alatt, teljes konverzióval végbement, és azokat oszlopkromatográfia után kiváló hozamokkal kaptuk. Ezalól kivételt jelentett a **169e** (R = Ph), ahol még bázis jelenlétében is benzoxazol (**143a**) képződött főtermékként. Ennek magyarázata abban keresendő, hogy a **166b–d** oximok (R<sup>1</sup> = alkil) esetén az alkilcsoport csak hiperkonjugáció révén képes elősegíteni az aktivált (**168** vagy **170**) oxim *Beckmann*-átrendeződését, míg a **166e** oxim (R = Ph) esetén az aromás Ph-gyűrű π-elektronrendszere is képes a szteroid A-gyűrűje és az oxim szénatomja közötti kötés σ\*-lazítópályájára elektronokat donálni, előidézve a szteroid molekularész migrációját. A hozam növelése érdekében egy alternatív módszert (**C** módszer) is kipróbáltunk,<sup>108</sup> amely a **164d** *Friedel-Crafts* termékéből képzett klórimin (**173**) bázissal elősegített ciklizációján alapult. 24 órás szobahőmérsékleten történő kevertetést után, kromatográfias tisztítást követően 60%-os izolált hozammal kaptuk a célvegyületet (**169e**). A reakció során a 2'-fenilbenzoxazol melléktermék képződését nem tapasztaltuk, viszont el nem reagált kiindulási anyagát igen.

A **166a** aldoxim (R<sup>1</sup> = H), illetve az EWG csoportot tartalmazó **166f,g** oximok (R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, COOMe) esetén *Beckmann*-átrendeződéssel járó benzoxazol képződést nem figyeltünk meg, még abban az esetben sem, ha az **A** módszer szerint, bázis nélkül hajtottuk végre a gyűrűzárást. A **166a** aldoxim (R<sup>1</sup> = H) esetén az **A** és **B** módszerek között viszont reakciósebességbeli különbségek mutatkoztak, bázis nélkül a reakció lassúnak bizonyult. A **166f** oxim (R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>) esetén az alacsony hozam magyarázata, hogy a korábban elválaszthatatlan, 60:40 arányú *E/Z* izomerkeverékből a reakció során csak a *Z* izomer vett részt a gyűrűzárásban. DDQ/PPh<sub>3</sub> reagens, valamint az azzal analóg *Mitsunobu* reakciókörülmények



(DIAD/PPh<sub>3</sub>) mellett az *E* izomer továbbalakítására tett valamennyi kísérlet (melegítés, reagensfelesleg) sikertelennek bizonyult. Alternatívaként MsCl, TsCl és SOCl<sub>2</sub> reagenseket is kipróbáltunk,<sup>109,110</sup> azonban minden esetben összetett termékelegy képződését tapasztaltuk, és a hozamot nem sikerült tovább növelnünk.

7. táblázat. A **166a–g** oximok és a **172** imin ciklizációs reakciói<sup>106</sup>



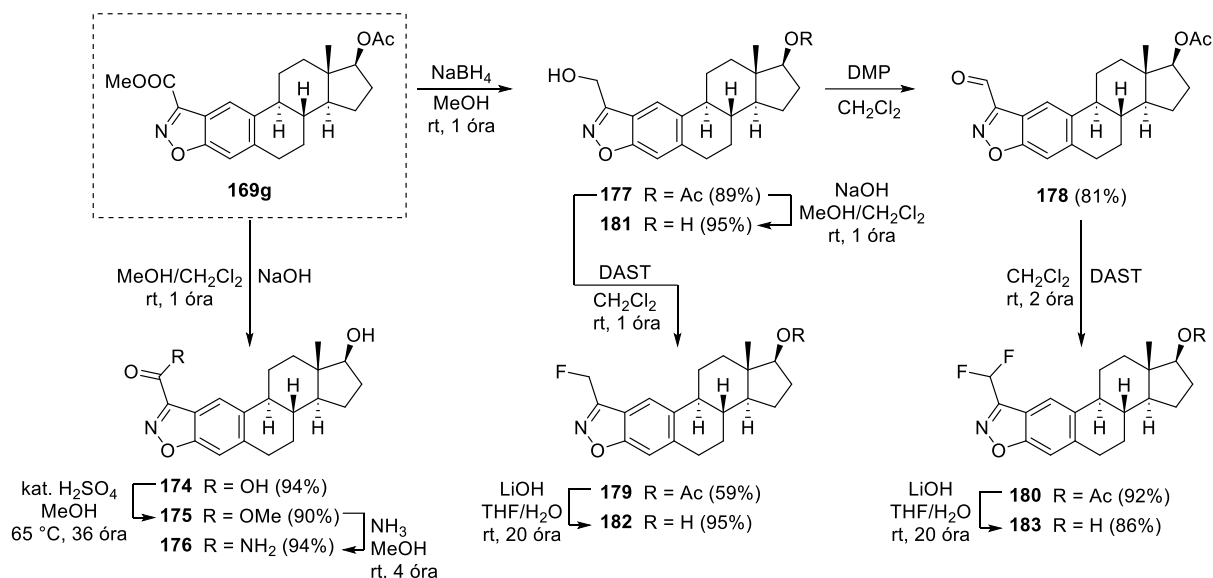
Reakció	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	166	Módszer	Hozam <sup>a</sup> (%)	
					Benzoxazol	Benzisoxazol (169)
1	H	H	a	B	-	90
2	Me	H	b	A	95	-
3	Me	H	b	B	-	94
4	Et	H	c	B	-	93
5	<i>i</i> -Pr	H	d	B	-	91
6	Ph	H	e	B	70	25
7	Ph	H	e	C	-	60
8	CF <sub>3</sub>	H	f	B	-	40 <sup>b</sup>
9	COOMe	Ac	g	B	-	90

Reakciókörülmények az **A** módszernél: **166b** (0,26 mmol), PPh<sub>3</sub> (1,5 ekv.), DDQ (1,5 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 10 perc. Reakciókörülmények a **B** módszernél: **166a–g** (0,15–0,5 mmol), PPh<sub>3</sub> (1,5 ekv.), DDQ (1,5 ekv.), Et<sub>3</sub>N (2 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 10 perc. Reakciókörülmények a **C** módszernél: **164d** (0,16 mmol), 6 M-os NH<sub>3</sub> metanolos oldata (0,5 ml), rt, 2 óra, majd bepárlás, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 ekv.), NCS (1,5 ekv.), THF (1 ml), rt, 20 óra.

[<sup>a</sup>] Izolált hozam. [<sup>b</sup>] A reakció során csak a *Z* oxim ciklizálódott.

A **166g** oxim (R<sup>1</sup> = COOMe) ciklizációja során kiváló termeléssel izolált metilkarboxi-benzisoxazollal (**169g**) a kezünkben, a benzoxazolok során már bemutatott átalakításokat alkalmazva, FGI-sal számos további származékot szintetizáltunk (**43. ábra**). Ezek közül

elsőként a **169g** észter funkciós csoportjait NaOH segítségével karbonsavvá (**174**) konvertáltuk, amelyből katalitikus mennyiségű H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-val, metanol oldószerben történő Fischer-féle észterképzés során metilésztert (**175**), illetve abból NH<sub>3</sub> metanolos oldatával annak karboxamidját (**176**) is kiváló hozamokkal nyertük.



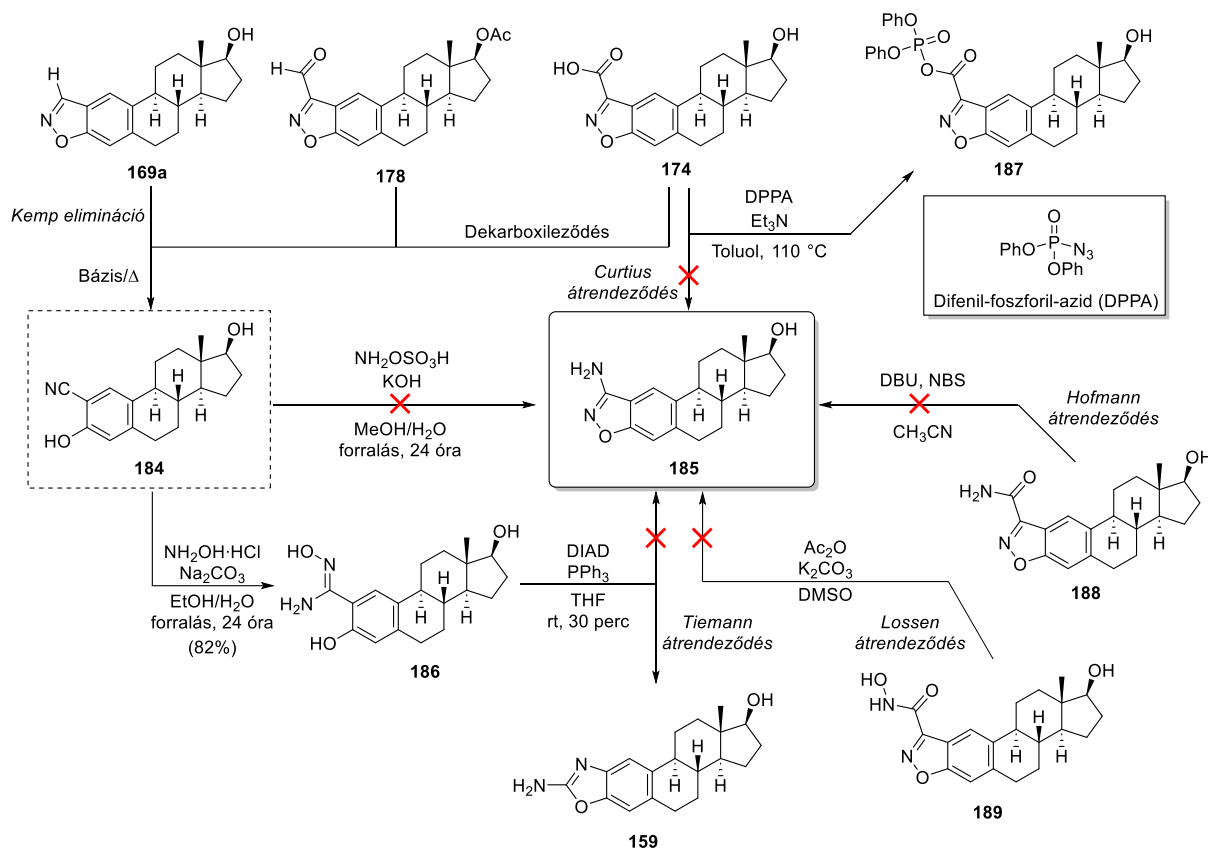
**43. ábra.** Funkciós csoport átalakítással (FGI) képzett vegyületek<sup>106</sup>

A **169g** prekursor NaBH<sub>4</sub>-del végrehajtott szelektív metilészter redukciója egy hidroximetil származékot (**177**) eredményezett, amelyből *Dess-Martin*-oxidációval a 3'-formilbenzizoxazolhoz (**178**) jutottunk. A **177** és **178** diklórmétánban, DAST-dal történő deoxofluorozási reakciói során a 3'-fluormetilbenzizoxazol (**179**) közepes, míg a 3'-difluormetilezett vegyületet (**180**) kiváló termeléssel kaptuk. Az így előállított vegyületek 17β-acetátjának LiOH-dal vagy NaOH-dal elvégzett hidrolízise a kívánt célvegyületeket szolgáltatatta (**181–183**).

Lúgos közegben a 3'-szubsztituátlan benzizoxazol (**169a**) *Kemp*-eliminációja,<sup>111</sup> valamint a karboxi vegyület (**174**) dekarboxileződése, majd gyűrűfelnyílása eredményeként 2-cianoösztadiol (**184**) képződését tapasztaltuk (**44. ábra**). A formil vegyület (**178**) dezacetilezése szintén nem a megfelelő 17β-hidroxi vegyületet, hanem vélhetően *Cannizzaro* reakció során képződő karbonsavon (**174**) keresztül szintén 2-cianoösztadiolt (**184**) eredményezett.

A további terveink között szerepelt a 3'-NH<sub>2</sub>-benzizoxazol származék (**185**) előállítása is, így megkíséreltük annak szintézisét a fent említett, melléktermékként képződő 2-cianoösztadiolból (**184**) kiindulva, amelyet elsőként hidroxilamin-*O*-szulfonsavval reagáltatva próbáltunk megvalósítani. Bázikus körülmények között, metanolban történő

forralás során azonban több nap után sem tapasztaltunk konverziót. Második alternatívaként a **184** vegyületből hidroxilamminal karboxamidoximot (**186**) képeztünk, amelyet *Mitsunobu* körülményeket alkalmazva ciklizáltunk, viszont ez sem a célvegyületet (**185**), hanem *Tiemann*-átrendeződés során 2'-aminobenzoxazol (**159**) eredményezett.

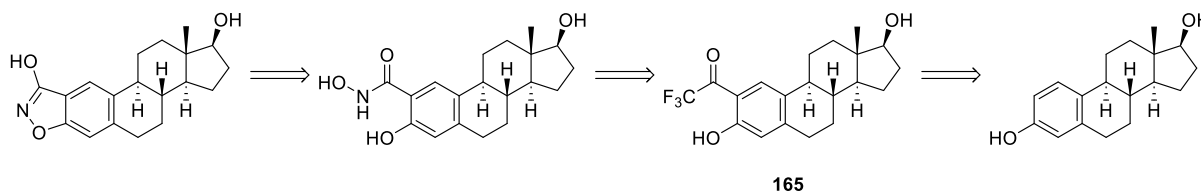


44. ábra. A 3'-aminobenzizoxazol vegyület előállítására tett kísérletek

További lehetőségként felmerült, hogy a 2-cianoösztadiol helyett, a **174** vegyületből, vagy annak valamely származékából (**188** vagy **189**) 1,2-migrációs (C→N) reakció révén szintetizáljuk a célvegyületet. Így elsőként *Curtius*-átrendeződés során a karbonsavat (**174**) difenilfoszforil-aziddal (DPPA) reagáltattuk,<sup>112</sup> azonban az átalakítás alatt már a savazid képződése sem valósult meg, és csupán a szteroid karbonsav-difenilfoszfát anhidridjét (**187**) sikerült <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C-NMR segítségével azonosítani, amely oldószercsere (toluol→DMF), NaN<sub>3</sub> hozzáadása és melegítés hatására sem alakult tovább. A **188** amid *Hofmann*-átrendeződésére tett **A** (NBS-del DBU jelenlétében),<sup>113</sup> vagy **B** (PIFA-lal TFA jelenlétében)<sup>114</sup> módszer szintén sikertelennek bizonyult, akárcsak a **189** hidroxámsav ecetsav-anhidriddel megkísérelt *Lossen*-átrendeződése.<sup>115</sup>

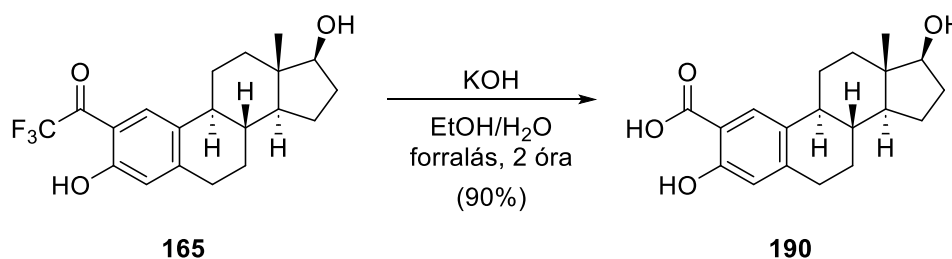
A projekt befejező részében a 3'-hidroxibenzizoxazol, illetve az abból képezhető 3'-metoxi analogonok szintézisére fókuszáltunk. Evidens volt, hogy ezen vegyületek előállítása

csak többlépésben valósítható meg, így az egyes részlépések során jóval nagyobb hangsúlyt fektettünk a körülmények optimalizálására. Úgy véltük, hogy a korábbiakban a *Friedel-Crafts* acilezések során előállított 2-trifluoracetilösztradiol (**165**) haloform reakcióján keresztül 2-karboxiösztradiolhoz juthatunk, amely hidroxámsavvá történő átalakítást követően, ciklizálható a célvegyületté (**45. ábra**).



**45. ábra.** A 3'-hidroxibenzizoxazol-ösztadiol hibrid retroszintézise

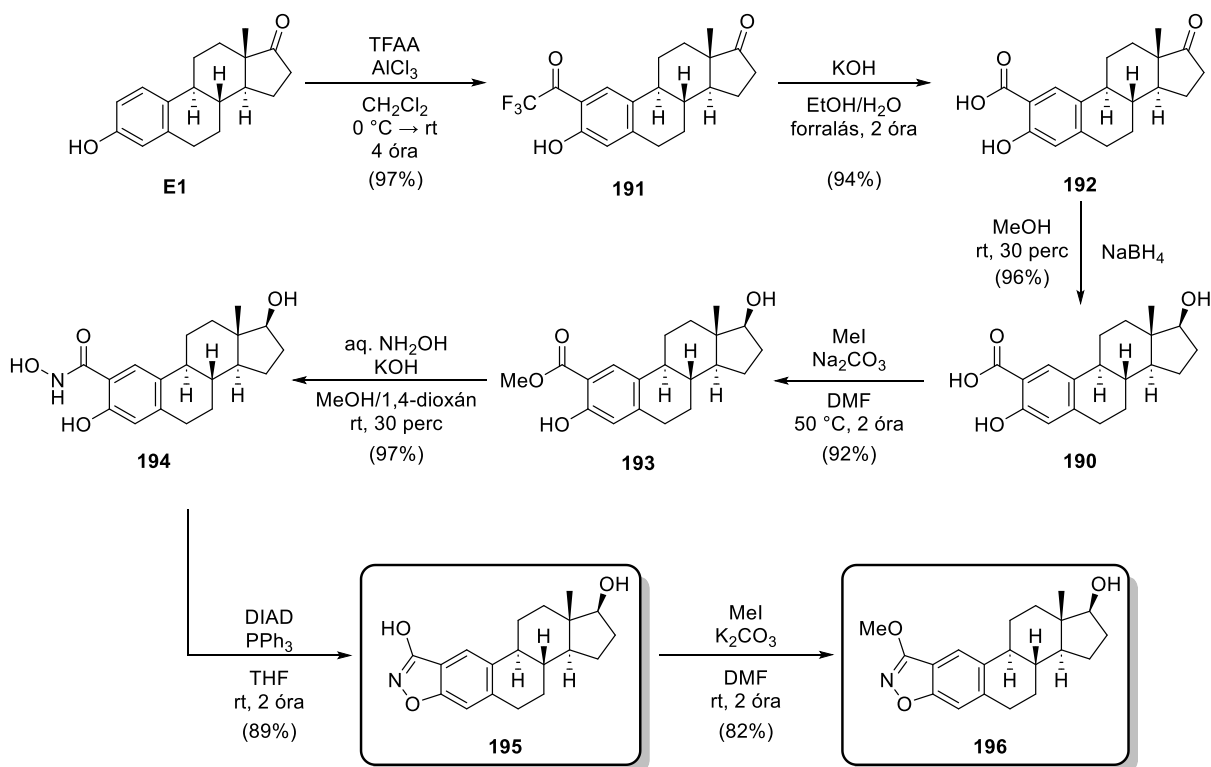
A **165** vegyület etanolos oldatához vizes KOH-ot adtunk, majd a reakcióelegy forralásával, 2 óra után a kiindulási szteroid teljes konverzióját tapasztaltuk, amelyből 90% hozammal sikerült a 2-karboxiösztadiolt (**190**) izolálni (**46. ábra**).



**46. ábra.** A 2-trifluoracetilösztadiol haloform reakciója<sup>106</sup>

A haloform reakció kimagasló hozamát látva indokoltnak találtuk az azt megelőző *Friedel-Crafts* acilezés további optimalizálását. Ez a reakció ösztadiollal jó hozammal (82%) ment végbe, de úgy gondoltuk, hogy az átalakítás során képződő *Wagner-Meerwein* melléktermékek képződése elkerülhető, amennyiben ösztadiol helyett ösztronnal (**E1**) végezzük az acilezést. A korábbi módszer (**42. ábra**) kismértékű módosításával a *Friedel-Craft* acilezést ösztronon már 95%-os izolált hozammal sikerült megvalósítani, amely 10 mmol-ra történő méretnövelés során további 97%-ra emelkedett (**47. ábra**). Az így kapott 2-trifluoracetilösztron (**191**) haloform reakciója 94%-os termeléssel szolgáltatta a 2-karboxiösztront (**192**), amely NaBH<sub>4</sub>-del történő redukciója közel kvantitatívan eredményezte annak 17-hidroxi származékát (**190**). A három részlépés együttes hozama így 87%-nak adódott, amely meghaladta az ösztadiolból kiinduló 74%-ot (két részlépésre számolt), ezért egyértelműen jobb módszernek bizonyult.

A 2-karboxiösztradiolt (**190**) két lépésben alakítottuk hidroxámsavvá (**194**). Elsőként MeI-dal, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében, DMF-ban történő enyhe melegítés (50 °C) hatására 2 óra reakcióidőt követően a **193** észter kemoszelektív képződését figyeltük meg, annak ellenére, hogy az átalakítás során az alkilezőszert 50%-os feleslegben alkalmaztuk.<sup>116</sup>



47. ábra. A 3'-OH és 3'-OMe-benzisoxazol vegyületek lineáris szintézisútja<sup>106</sup>

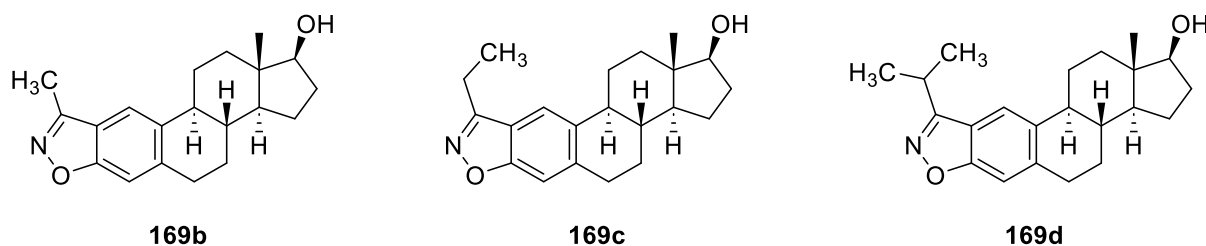
Az így kapott **193** észter hidroxámsavvá (**194**) történő alakítása viszont rendkívül nehézkesnek bizonyult. A kezdeti próbálkozások során a reakciót MeOH-ban végeztük, reaktánsként hidroxilamin-hidrokloridot használtunk KOH jelenlétében. Amennyiben a reaktánst és a bázist 1:1 arányban alkalmaztunk, nem tapasztaltunk reakciót, míg KOH felesleg esetén, csupán az észter karbonsavvá (**190**) történő átalakulását figyeltük meg. Ha a szteroidot 1,4-dioxánban oldottuk, majd ahhoz adtuk a hidroxilamin-hidroklorid és a KOH vizes oldatát, akkor szinte azonnal, egy sűrű szuszpenzió képződött, amely 3 nap kevertetés után ugyan kitisztult és a kiindulási anyag teljes konverzióját tapasztaltuk, viszont a hidroxámsav mellett ebben az esetben is jelentős mértékű karbonsav (**190**) volt jelen. Mivel ezen vegyületek kromatográfias elválasztása teljesen lehetetlennek bizonyult, így a reakciókörülmények további optimalizálásával próbálkoztunk. Végül a reakciót MeOH/1,4-dioxán (2:1) oldószerkeletben, 50%-os vizes hidroxilamin (15 ekv.) és KOH (7,5 ekv.) reaktánsfelesleg alkalmazásával

végeztük, amely teljes kemoszelektivitással, 30 perc reakcióidőt követően, HCl-oldatra történő öntés és egyszerű szűrés után, közel kvantitatívan eredményezte a kívánt vegyületet.

A **194** hidroxámsav ciklizációját DIAD/PPh<sub>3</sub> reagenssel, THF-ban intramolekuláris *Mitsunobu* reakció révén valósítottuk meg,<sup>90</sup> amely kiváló (89%-os) hozammal szolgáltatja a 3'-OH-benzizoxazol vegyületet (**195**), amiből MeI-dal – *Williamson*-éterszintézis révén – a megfelelő 3'-metoxi származékot (**196**) képeztük.

Az előállított vegyületek *in vitro* citotoxicitási vizsgálatai során a hatóanyagok többsége inaktivitást mutatott, vagy csak a HeLa sejtvonalon gátolta a sejtosztódást (**174**, **175**, **184**, **186**, **194**, **195**). Ezzel szemben a 3'-pozícióban alkil szubsztituenst tartalmazó származékok (**169b–d**) jóval hatékonyabbnak bizonyultak. Ezek közül is a metil (**169b**), valamint az etil (**169c**) származék több sejtvonalon is kiemelkedő, 1 μM alatti IC<sub>50</sub>-értékekkel rendelkezett a magas szelektivitás megőrzése mellett (**8. táblázat**).<sup>106</sup>

**8. táblázat.** *Biológiai aktivitást mutató 2'-alkil-benzizoxazolok IC<sub>50</sub>-értékei*<sup>106</sup>



Vegyület	IC <sub>50</sub> ± SD			
	DU-145	HeLa	MCF-7	MRC-5
<b>169b</b>	1,09 ± 0,05	0,46 ± 0,03	0,34 ± 0,02	27,08 ± 4,06
<b>169c</b>	0,56 ± 0,06	0,28 ± 0,03	0,25 ± 0,03	18,39 ± 2,02
<b>169d</b>	2,87 ± 0,20	1,1 ± 0,08	1,2 ± 0,1	32,36 ± 3,23
<b>Ciszplatin<sup>a</sup></b>	118 ± 1,1	> 330	296 ± 1,1	32 ± 1,2

  : 5 μM alatti IC<sub>50</sub>-érték, jó szelektivitás.

  : 1 μM alatti IC<sub>50</sub>-érték, jó szelektivitás.

## 5. Általános kísérleti rész

Az NMR spektrumok felvétele Bruker DRX500 készülék alkalmazásával, 298 K hőmérsékleten történt, amelyek során az oldószer jelét használtuk belső standardként. A mérésekhez használt deuterált oldószerek neveit a mellékletben a spektrális adatoknál jelöltük.

A nagyfelbontású tömegspektrumokat (HRMS) Thermo Scientific Q Exactive Plus spektrométerrel, HESI-II ionizációs technika alkalmazása mellett, pozitív és negatív ion módban rögzítettük.

Az LC-MS mérések során a tiszta anyagokat acetonitrilben oldva Agilent 1290 Infinity II folyadékkromatográfyon keresztül juttattuk Agilent 6470 tandem tömegspektrométerbe, ahol ESI ionizációs technikával valósítottuk meg a méréseket, pozitív és negatív módban.

Az előállított vegyületek  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR és MS-adatait a melléklet tartalmazza.

Az olvadáspontokat SMS Optimelt digitális olvadáspontmérővel, korrekció nélkül határoztuk meg. A vegyületek olvadáspontjait a részletes kísérleti részben tüntettük fel.

Az oszlopkromatográfiás elválasztásokhoz állófázisként szilikagélt (Merck, 60 Å, 40–63  $\mu\text{m}$ ) alkalmaztunk. A Flash-kromatográfiás elválasztásokat Teledyne Isco CombiFlash Rf készülékkel végeztük, amelyhez szilikagéllal töltött Redisep Rf Gold (20–40  $\mu\text{m}$ ) és Redisep Rf Silver (40–63  $\mu\text{m}$ ) oszlopokat használtunk.

A reakciók vékonyréteg-kromatográfiás követése szilikagél lapok (Merck, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) felhasználásával történt. A kromatogramokat 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú UV-fénnyel, vagy az alábbi összetételű előhívószer valamelyikével hívtuk elő:

- 0,5 ml ánizsaldehid, 1 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 50 ml ecetsav
- 10 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·24MoO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, 250 ml etanol
- 3g KMnO<sub>4</sub>, 20 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 ml 5 %-os aq. NaOH, 300 ml víz
- 200 mg ninhidrin, 100 ml etanol
- jódgőz

## 6. Részletes kísérleti rész

### 6.1. Ösztron nitrálási reakciója

Ösztron (5,41 g, 20 mmol) forró, kloroformos oldatához (200 ml, 0,1 M) *p*-toluolszulfonsav katalizátort (34 mg, 1 mol%) és 68 m/m%-os salétromsav-oldatot (1,32 ml, 20 mmol, 1 ekv.) adtunk két részletben, majd 2 óras kevertetés mellett hagytuk szobahőmérsékletre hűlni. A reakcióelegyhez telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatot adtunk (100 ml), fázisokat választótölcsérben elválasztottuk, majd a vizes fázist CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal extraháltuk (2 × 100 ml). Az egyesített szerves fázist vízzel (200 ml) és NaCl-oldattal (200 ml) mostuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítottuk, bepároltuk. A nyers terméket diklórmetánban szuszpendáltuk (100 ml), majd a szilárd 4-nitroösztron (**128**) izomert szűréssel távolítottuk el, amelyet ecetsavból történő átkristályostással tisztítottunk. A diklórmetános oldatot bepároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: EtOAc/Hexán = 20:80), amely a 2-es regioizomert (**127**) eredményezte.

#### 2-Nitroösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**127**)

**127**: 3,03 g (48%), citromsárga, kristályos anyag; Op. 258–260 °C.

#### 4-Nitroösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**128**)

**128**: 2,86 g (45%), sárgásfehér, kristályos anyag; Op. 165–166 °C.

### 6.2. 2- és 4-nitroösztron redukciója

A **127** vagy **128** vegyület (1,89 g, 6 mmol) MeOH/THF-os oldatához (1:1, 100 ml), 200 mg 10%-os Pd/C katalizátor jelenlétében, NaBH<sub>4</sub>-et (910 mg, 24 mmol, 4 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 30 percig. A katalizátort Celite®-en kiszűrtük, majd a reakcióelegyet bepároltuk. A nyers terméket MeOH-ban (20 ml) oldottuk és vízre öntöttük (500 ml). A kivált fehér terméket szűrtük, szárítottuk.

#### 2-Aminoösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (**129**)

**129**: 1,78 g (97%), fehér por; Op. 188–190 °C.

#### 4-Aminoösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (**130**)



**130:** 1,68 g (92%), barnásfehér por. Op. 200 °C felett bomlik.

### **6.3. A 131a–h szekunder aminok előállításának általános leírása**

A **129** vegyület (287 mg, 1 mmol) MeOH-os oldatához (5 ml, 0,2 M) ecetsav katalizátort (1 csepp) és 3Å molekulaszitát (100 mg) adtunk, majd a megfelelő benzaldehidet (**12a–h**) csepegtettünk hozzá. 1 órás forralást követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, majd a képződő imint NaBH<sub>4</sub>-del (76 mg, 2 mmol, 2 ekv.) redukáltuk. 30 perc reakcióidőt követően a reakcióelegyet vízzel elhígítottuk és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 5 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml), NaCl-oldattal, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, bepárooltuk, majd 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluens alkalmazásával oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

#### **2-(Benzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131a)**

A terméket a **6.3.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként benzaldehidet (**12a**, 110 μl) alkalmaztunk.

**131a:** 286 mg (76%), fehér por; Op. 171–173 °C.

#### **2-(4'-Fluorbenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131b)**

A terméket a **6.3.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-fluorbenzaldehydet (**12b**, 118 μl) alkalmaztunk.

**131b:** 301 mg (76%), narancssárga, szilárd; Op. 163–165 °C.

#### **2-(4'-Klórbenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131c)**

A terméket a **6.3.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-klórbenzaldehydet (**12c**, 154 mg) alkalmaztunk.

**131c:** 376 mg (91%), sárgásfehér, szilárd; Op. 180–183 °C.

#### **2-(4'-Brómbenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131d)**

A terméket a **6.3.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-brómbenzaldehidet (**12d**, 204 mg) alkalmaztunk.

**131d:** 301 mg (75%), fehér, szilárd; Op. 163–165 °C.

#### **2-(4'-Nitrobenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131e)**

A terméket a **6.3.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-nitrobenzaldehydet (**12e**, 166 mg) alkalmaztunk. A nyersterméket tisztítás és karakterizálás nélkül alakítottuk tovább instabilitás miatt.

#### **2-(4'-Cianobenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (131f)**

A terméket a **6.3.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-cianobenzaldehydet (**12f**, 144 mg) alkalmaztunk.

**131f**: 386 mg (96%), fehér, szilárd; Op. 184–187 °C.

#### **2-(4'-Metilbenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (131g)**

A terméket a **6.3.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-metilbenzaldehydet (**12g**, 132 mg) alkalmaztunk.

**131g**: 346 mg (72%), fehér, szilárd; Op. 151–153 °C.

#### **2-(4'-Metoxibenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (131h)**

A terméket a **6.3.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-metoxibenzaldehydet (**12h**, 134  $\mu$ l) alkalmaztunk.

**131h**: 384 mg (94%), fehér, szilárd; Op. 135–137 °C.

### **6.4. Primer és szekunder aminoösztradiolok ciklizációjának általános leírása**

A primer vagy szekunder aminoösztradiol (0,5 mmol) THF-os oldatához (5 ml, 0,1 M) Et<sub>3</sub>N-t (140  $\mu$ l, 1 mmol, 2 ekv.) és CDI-t (89 mg, 0,55 mmol, 1,1 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül forraltuk. Az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk, a nyersterméket vízben szuszpendáltuk, majd EtOAc-tal extraháltuk (3  $\times$  5 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk HCl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml) és NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

#### **3'-Benziloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (132a)**

A terméket a **6.4.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 189 mg **131a** vegyületet használtunk. A termék oszlopkromatográfiás tisztításához 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**132a**: 139 mg (69%), fehér, szilárd; Op. 148–150 °C.

**3'-(4''-Fluorbenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (132b)**

A terméket a 6.4. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 198 mg **131b** vegyületet használtunk. A termék oszlopkromatográfiás tisztításához 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**132b**: 160 mg (76%), fehér, szilárd; Op. 146–148 °C.

**3'-(4''-Klórbenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (132c)**

A terméket a 6.4. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 206 mg **131c** vegyületet használtunk. A termék oszlopkromatográfiás tisztításához 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**132c**: 205 mg (94%), fehér, szilárd; Op. 128–130 °C.

**3'-(4''-Brómbenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (132d)**

A terméket a 6.4. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 228 mg **131d** vegyületet használtunk. A termék oszlopkromatográfiás tisztításához 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**132d**: 186 mg (77%), fehér, szilárd; Op. 159–161 °C.

**3'-(4''-Nitrobenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (132e)**

A terméket a 6.4. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 211 mg **131e** vegyületet használtunk. A termék oszlopkromatográfiás tisztításához 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**132e**: 206 mg (92%), sárgásfehér, szilárd; Op. 148–150 °C.

**3'-(4''-Cianobenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (132f)**

A terméket a 6.4. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 201 mg **131f** vegyületet használtunk. A termék oszlopkromatográfiás tisztításához 10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**132f**: 197 mg (92%), fehér, szilárd; Op. 134–137 °C.

### **3'-(4''-Metilbenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (132g)**

A terméket a **6.4.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 196 mg **131g** vegyületet használtunk. A termék oszlopkromatográfiás tisztításához 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**132g:** 163 mg (78%), fehér, szilárd; Op. 129–131 °C.

### **3'-(4''-Metoxibenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (132h)**

A terméket a **6.4.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 204 mg **131h** vegyületet használtunk. A termék oszlopkromatográfiás tisztításához 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**132h:** 195 mg (90%), fehér, szilárd; Op. 136–138 °C.

### **Oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (133)**

A terméket a **6.4.** általános szintézismódszer alapján, egy méretnövelt szintézissel 1,15g (4 mmol) **129** vegyületből kiindulva állítottuk elő. A termék oszlopkromatográfiás tisztításához 50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**133:** 960 mg (76%), fehér, szilárd; Op. 280–282 °C.

## **6.5. N-alkilezett benzoxazonok szintézisének általános leírása**

A **133** vegyület (50 mg, 0,16 mmol) DMF-os oldatához (1 ml, 0,16 M) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázist (44 mg, 0,32 mmol, 2 ekv.) és a megfelelő alkil-halogenidet (**4a–d**, 0,48 mmol, 3 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet 50 °C-on melegítettük 2 órán keresztül. A reakcióelegyet telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatra csepegtettük és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml) és NaCl-oldattal (10 ml), MgSO<sub>4</sub>-on szárítottuk, 400 mg szilikára pároltuk és Flash-kromatográfiával tisztítottuk (10–40 % EtOAc/hexán gradiens elúció).

### **3'-Metiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (134a)**

A terméket a **6.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként metil-jodidot (**4a**, 30 μl) használtunk.

**134a:** 45 mg (84%), fehér, szilárd; Op. 174–176 °C.

### **3'-Etiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (134b)**

A terméket a **6.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként etil-bromidot (**4b**, 36  $\mu$ l) használtunk.

**134b**: 47 mg (86%), fehér, szilárd; Op. 183–185 °C.

### **3'-Propiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (134c)**

A terméket a **6.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként *n*-propil-bromidot (**4c**, 43  $\mu$ l) használtunk.

**134c**: 44 mg (78%), fehér, szilárd; Op. 176–178 °C.

### **3'-Izopropiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (134d)**

A terméket a **6.5.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként *i*-propil-jodidot (**4d**, 48  $\mu$ l) használtunk.

**134d**: 47 mg (83%), fehér, amorf szilárd.

## **6.6. N-(hetero)aril benzoxazonok előállításá Chan-Evans-Lam kapcsolással**

A **133** vegyület (50 mg, 0,16 mmol) EtOH-os oldatához (1 ml, 0,16 M) piridint (26  $\mu$ l, 0,32 mmol, 2 ekv.), CuCl<sub>2</sub> katalizátort (4,3 mg, 0,032 mmol, 20 mol%), valamint a megfelelő (hetero)aril-boronsavat (**135a–g**, 0,48 mmol, 3 ekv.) adtunk. 24 órás szobahőmérsékleten (levegő atmoszférán) történő kevertetést követően, a reakcióelegyet 10 ml vízre öntöttünk, majd EtOAc-tal extraháltuk (3  $\times$  10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk HCl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), MgSO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepárooltuk. A nyerstermékeket Flash-kromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 10–60% EtOAc/hexán gradiens elúciót alkalmaztunk.

### **3'-Feniloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (136a)**

A terméket a **6.6.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként fenil-boronsavat (**135a**, 58 mg) alkalmaztunk.

**(136a)**: 50 mg (81%), fehér, szilárd; Op. 50 °C felett bomlik.

### **3'-(4''-Fluorfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (136b)**

A terméket a **6.6.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-fluorfenilboronsavat (**135b**, 67 mg) alkalmaztunk.

**136b**: 52 mg (80%), fehér, szilárd; Op. 85 °C felett bomlik.

#### **3'-(4''-Klórfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136c)**

A terméket a **6.6.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-klórfenilboronsavat (**135c**, 75 mg) alkalmaztunk.

**136c**: 50 mg (74%), fehér, szilárd; Op. 100 °C felett bomlik.

#### **3'-(4''-Brómfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136d)**

A terméket a **6.6.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-brómfenilboronsavat (**135d**, 96 mg) alkalmaztunk.

**136d**: 66 mg (88%), fehér, szilárd; Op. 170 °C felett bomlik.

#### **3'-(4''-Cianofenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136e)**

A terméket a **6.6.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-cianofenilboronsavat (**135e**, 70 mg) alkalmaztunk.

**136e**: 44 mg (67%), fehér, szilárd; Op. 213–214 °C.

#### **3'-(4''-Etilfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136f)**

A terméket a **6.6.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként 4-etilfenilboronsavat (**135f**, 72 mg) alkalmaztunk.

**136f**: 56 mg (84%), fehér, szilárd; Op. 80 °C felett bomlik.

#### **3'-(Piridin-3''-il)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136g)**

A terméket a **6.6.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reagensként piridin-3-boronsavat (**135g**, 59 mg) alkalmaztunk.

**136g**: 43 mg (69%), fehér, szilárd; Op. 100 °C felett bomlik.

### **6.7. Oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol előállítás (137)**

A **129** vegyület (100 mg, 0,35 mmol) THF-os oldatához (1 ml, 0,35 M) trietil-ortoformiátot (42 μl, 0,42 mmol, 1,2 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet 20 órán keresztül forraltuk. A

reakcióelegyet bepárlást követően oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**137:** 81 mg (78%), fehér, kristályos; Op. 173–175 °C.

### **6.8. A 138a–e amidok előállításának általános leírása**

A **129** vegyület (90 mg, 0,31 mmol) 0 °C-os THF-os oldatához (2 ml, 0,15 M) piridint (56 µl, 0,62 mmol, 2 ekv.) és a megfelelő sav-kloridot/anhidridet (0,31 mmol, 1 ekv.) adtunk, 10 perc kevertetés után a jeges fürdőt eltávolítottuk, majd további 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyet HCl-oldatra öntöttük (10 ml, 1 M) és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk HCl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyerstermékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

#### ***N*-(3,17β-dihidroxiösztro-1,3,5(10)-trién-2-il)-acetamid (138a)**

A terméket a **6.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként acetyl-kloridot (22 µl) használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 50% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**138a:** 76 mg (75%), fehér, kristályos; Op. 209–211 °C.

#### ***N*-(3,17β-dihidroxiösztro-1,3,5(10)-trién-2-il)-propánamid (138b)**

A terméket a **6.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként propionil-kloridot (28 µl) használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 50% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**138b:** 77 mg (72%), barnásfehér, kristályos; Op. 212–214 °C.

#### ***N*-(3,17β-dihidroxiösztro-1,3,5(10)-trién-2-il)-2-metil-propánamid (138c)**

A terméket a **6.8.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként izobutiril-kloridot (33 µl) használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**138c:** 80 mg (72%), sárgásfehér, kristályos; Op. 200–202 °C.

#### ***N*-(3,17 $\beta$ -dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-2,2-dimetil-propánamid (138d)**

A terméket a 6.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként pivaloil-kloridot (39  $\mu$ l) használtunk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**138d**: 102 mg (88%), fehér, por; Op. 120 °C felett bomlik.

#### ***N*-(3,17 $\beta$ -dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-2,2,2-trifluor-acetamid (138e)**

A terméket a 6.8. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként trifluorecetsav-anhidridet (44  $\mu$ l) használtunk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**140e**: 58 mg (50%), fehér, por; Op. 261–263 °C.

### **6.9. A 139a–e amidok savkatalizált ciklizációjának általános leírása**

A megfelelő amid (138a–e) toluolos szuszpenziójához (0,1 M) *p*-toluol-szulfonsav katalizátort (20 mol%) adtunk, a lombik fölé toluóval töltött *Dean-Stark*-feltétet helyeztünk és a reakcióelegyet 20 órán keresztül forraltuk. Az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk, a nyers terméket EtOAc-ban oldottuk és szilikára pároltuk, majd ezt követően oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

#### **2'-Metiloxazolo[4',5':2,3]öszttra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol (139a)**

A terméket a 6.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 60 mg **138a** vegyületet (0,18 mmol), 7 mg *p*-toluolszulfonsavat-at és 1,8 ml toluolt használtunk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 40% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**139a**: 42 mg (75%), fehér, tűs kristályok; Op. 162–163 °C.

#### **2'-Etiloxazolo[4',5':2,3]öszttra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol (139b)**

A terméket a 6.9. általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 65 mg **138b** vegyületet (0,19 mmol), 7 mg *p*-toluolszulfonsavat-at és 1,9 ml toluolt használtunk. A



nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 40% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**139b:** 41 mg (67%), barnásfehér, tűs kristályok; Op. 174–176 °C.

#### **2'-Izopropiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (139c)**

A terméket a **6.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 31 mg **138c** vegyületet (0,19 mmol), 3 mg *p*-toluolszulfonsavat-at és 0,9 ml toluolt használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**139c:** 25 mg (85%), fehér, tűs kristályok; Op. 174–176 °C.

#### **2'-terc-Butiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (139d)**

A terméket a **6.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 70 mg **138d** vegyületet (0,19 mmol), 7 mg *p*-toluolszulfonsavat-at és 1,9 ml toluolt használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**139d:** 48 mg (72%), fehér kristályok; Op. 182–184 °C.

#### **2'-Trifluorometiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (139e)**

A terméket a **6.9.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 34 mg **138e** vegyületet (0,09 mmol), 3 mg *p*-toluolszulfonsavat-at és 0,9 ml toluolt használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**139e:** 26 mg (80%), fehér kristályok; Op. 128–119 °C.

### **6.10. A 143a–d, f–l vegyületek oxidatív ciklizációval történő előállításának általános leírása**

A **129** vegyület (100 mg, 0,35 mmol) EtOH-os oldatához (2 ml, 0,17 M) a megfelelő (hetero)aril-aldehydet (**12a–d, f–l**, 0,35 mmol) és 3Å molekulaszitát (50 mg) adtunk, majd a reakcióelegyet 3 órán keresztül forraltuk. Az oldószer rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk, a maradékot DMF-ban (1 ml) oldottuk, KCN-ot (23 mg, 0,35 mmol, 1 ekv.) adtunk hozzá, majd nyitott lombikban 20 órát kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet vízre öntöttük (10

ml) és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (15 ml), NaCl-oldattal (15 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

#### **2'-(4''-Fluorfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143a)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként benzaldehydet (**12a**, 36 μl) használtunk. A nyertermék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**143a:** 86 mg (66%), fehér kristályos; Op. 204–206 °C.

#### **2'-(4''-Klórfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143b)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként 4-fluorbenzaldehydet (**12b**, 38 μl) használtunk. A nyertermék oszlopkromatográfiás tisztításához 10% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**143b:** 82 mg (60%), fehér kristályos; Op. 178–180 °C.

#### **2'-(4''-Klórfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143c)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként 4-klórbenzaldehydet (**12c**, 49 mg) használtunk. A nyertermék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**143c:** 87 mg (61%), fehér kristályos; Op. 205–207 °C.

#### **2'-(4''-Brómfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143d)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként 4-brómbenzaldehydet (**12d**, 65 mg) használtunk. A nyertermék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**143d:** 105 mg (67%), fehér kristályos; Op. 208–210 °C.

#### **2'-(4''-Cianofenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143f)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként 4-cianobenzaldehidet (**12f**, 46 mg) használtunk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**143f**: 93 mg (67%), fehér kristályos; Op. 224–226 °C.

#### **2'-(4''-Metilfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143g)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként 4-metilbenzaldehydet (**12g**, 42 μl) használtunk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 10% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**143g**: 89 mg (66%), fehér kristályos; Op. 213–215 °C.

#### **2'-(4''-Metoxifenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143h)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként 4-metoxibenzaldehidet (**12h**, 42 μl) használtunk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**143h**: 88 mg (63%), fehér kristályos; Op. 197–199 °C.

#### **2'-(4''-Hidroxifenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143i)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként 4-hidroxibenzaldehidet (**12i**, 43 mg) használtunk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 50% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**143i**: 81 mg (60%), fehér kristályos; Op. 272–274 °C.

#### **2'-(3''-Metoxi-4''-hidroxifenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143j)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként vanillint (**12j**, 53 mg) használtunk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 60% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**143j:** 92 mg (63%), sárgásfehér por; Op. 270–272 °C.

#### **2'-(Piridin-4"-il)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143k)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként piridin-4-karboxaldehidet (**12k**, 33 μl) használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához EtOAc eluent alkalmaztunk.

**143k:** 74 mg (61%), fehér kristályos; Op. 239–241 °C.

#### **2'-(Tiofén-2"-il)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143l)**

A terméket a **6.10.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként tiofén-3-karboxaldehidet (**12l**, 33 μl) használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**143l:** 89 mg (67%), fehér kristályos; Op. 261–263 °C.

### **6.11. (2-Nitro-3-hidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát előállítása**

Ösztradiol-17β-acetát (3,14 g, 10 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (100 ml, 0,1 M) 68 m/m%-os salétromsav-oldatot (660 μl, 10 mmol, 1 ekv.) adtunk két részletben, majd kevertetés mellett 30 percen keresztül forraltuk. Szobahőmérsékletre történő hűlést követően a reakcióelegyet választótölcsérbe töltöttük, telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal (100 ml), vízzel (50 ml) és NaCl-oldattal (50 ml) mostuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítottuk, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez toluolt alkalmaztunk eluensként, majd a terméket EtOH-ból átkristályosítottuk.

Hozam: 1,44 g (40%), citromsárga, tűs kristályok; Op. 192–193 °C.

### **6.12. (2-Amino-3-hidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (148) előállítása**

A (2-Nitro-3-hidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetátot (1,44 g, 4 mmol) EtOH/H<sub>2</sub>O elegyében (1:1, 40 ml) szuszpendáltuk, felforraltuk, majd az oldathoz részletekben 82,5%-os Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-ot (3,38 g, 16 mmol, 4 ekv.) adtunk. 1 óra forralást követően a lehűlt reakcióelegyet

választótölcsébe töltöttük, vízzel elhígítottuk (80 ml) és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 50 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (50 ml), NaCl-oldattal (50 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, bepároltuk. A terméket további tisztítás nélkül alakítottuk tovább.

**148:** 1,32 g (kvant.), barnásfehér por; Op. 203–205 °C.

### **6.13. (2'-(Etilkarboxi)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (149) előállítása**

A **148** vegyület (1,22 g, 3,7 mmol) 0 °C-os THF-os oldatához (20 ml, 0,19 M) Et<sub>3</sub>N-t (1,02 ml, 7,41 mmol, 2 ekv.) és 2-etil-2-klór-oxoacetátot (443 μl, 3,89 mmol, 1,5 ekv.) adtunk. 10 perc kevertetés után a jeges hűtést eltávolítottuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyhez PPh<sub>3</sub>-t (1,46 g, 3,89 mmol, 1,05 ekv.) és DIAD-ot (1,12 ml, 5,55 mmol, 1,05 ekv.) adtunk és további 1 órán keresztül kevertettük. Az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez eluensként 15%-os EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk. A terméket EtOH-ból átkristályosítottuk.

**149:** 1,02 g (67%), fehér kristályok; Op. 160–162 °C.

### **6.14. 2'-Karboxamidooxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (150)**

A **149** (54 mg, 0,13 mmol) MeOH-os oldatához (1 ml, 0,13 M) NH<sub>3</sub> metanolos oldatát (1 ml, 6 M), valamint KCN (1 mg, 0,015 mmol, 12 mol%) katalizátort adtunk. 30 perc szobahőmérsékleten történő kevertetést követően a reakcióelegyet vízre öntöttük és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (15 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 60% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**150:** 21 mg (47%), fehér por; Op. 252–254 °C.

### **6.15. (2'-(Hidroximetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (151) előállítása**

A **149** (412 mg, 1 mmol) THF/MeOH-os oldatához (2:1, 10 ml, 0,1 M) részletekben NaBH<sub>4</sub>-et (57 mg, 1,5 mmol, 1,5 ekv.) adtunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 30 percig. Ezt követően vízzel elhígítottuk (30 ml) és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 20 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk NaCl-oldattal (30 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket MeOH/H<sub>2</sub>O elegyből átkristályosítottuk.

**151**: 314 mg (85%), fehér pikkelyes kristályok; Op. 184–186 °C.

#### **6.16. (2'-Formiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (152) előállítása**

A **151** vegyület (120 mg, 0,33 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához Dess-Martin-perjodinánt (205 mg, 0,49 mmol, 1,5 ekv.) adtunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 30 percig. A precipitált jodinánt szűréssel eltávolítottuk, majd a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 20% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**152**: 101 mg (85%), sárgásfehér por.

#### **6.17. (2'-(Fluormetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (153) előállítása**

Nitrogén atmoszféra alatt a **151** (70 mg, 0,19 mmol) 0 °C-os CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (1,9 ml, 0,1 M) DAST-ot (40 μl, 0,30 mmol, 1,6 ekv.) adtunk. 5 perc után a jeges hűtést eltávolítottuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül. Ezt követően telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatra öntöttük (20 ml) és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 20% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**153**: 41 mg (58%), barnásfehér kristályok; Op. 144–146 °C.

#### **6.18. (2'-(Difluormetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (154) előállítása**

A **152** (91 mg, 0,25 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (2,5 ml, 0,1 M) DAST-ot (98 µl, 0,74 mmol, 3 ekv.) adtunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül. Ezt követően telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatra öntöttük (20 ml) és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal extraháltuk (3 × 20 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (20 ml), NaCl-oldattal (20 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 10% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket MeOH/H<sub>2</sub>O elegyből átkristályosítottuk.

**154**: 67 mg (70%), fehér por; Op. 141–143 °C.

### **6.19. A 155–157 vegyületek dezacetilezési reakcióinak általános leírása**

A megfelelő szteroidot MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> keverékében oldottuk (1:9, 0,1 M), NaOH-ot (3 ekv.) adtunk hozzá, majd szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán keresztül. Az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk, majd a nyerstermékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

#### **2'-(Hidroximetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (155)**

A terméket a **6.19.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 37 mg (0,1 mmol) **151** vegyületet és 12 mg NaOH-ot használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 50% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket 1,4-dioxán/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**155**: 26 mg (81%), fehér kristályos; Op. 186–188 °C.

#### **2'-(Fluormetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (156)**

A terméket a **6.19.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 27 mg (0,07 mmol) **153** vegyületet és 8 mg NaOH-ot használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 30% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk.

**156**: 25 mg (71%), világosbarna por; Op. 80 °C felett bomlik.

#### **2'-(Difluormetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (157)**

A terméket a **6.19.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 51 mg (0,13 mmol) **154** vegyületet és 16 mg NaOH-ot használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás

tisztításához 30% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**157:** 25 mg (56%), fehér por; Op. 80 °C felett bomlik.

#### **6.20. 2'-Merkaptooxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol előállítása (158)**

A **129** vegyületet (100 mg, 0,35 mmol) EtOH/H<sub>2</sub>O elegyében (4:1, 5 ml, 0,07 M) szuszpendáltuk, KOH-ot (39, mg, 0,70 mmol, 2 ekv.) és CS<sub>2</sub>-ot (105 μl, 1,75 mmol, 5 ekv.) adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet 1,5 órán keresztül forraltuk. Ezt követően vízre öntöttük (30 ml) és EtOAc-tal (3 × 10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (15 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**158:** 103 mg (90%), fehér kristályos; Op. 259–261 °C.

#### **6.21. 2'-Aminooxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol előállítása (159)**

A **129** vegyület (50 mg, 0,17 mmol) EtOAc-os oldatához (2 ml, 0,09 M) brómciant (26 mg, 0,25 mmol, 1,4 ekv.) adtunk és a reakcióelegyet 16 órán keresztül forraltuk. Ezt követően vízre öntöttük (10 ml) és EtOAc-tal (3 × 10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk HCl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (15 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 80% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**159:** 71 mg (65%), sárgásfehér por; Op. 210 °C felett bomlik.

#### **6.22. 2'-Metoxioxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol előállítása (160)**

A **129** vegyület (100 mg, 0,35 mmol) 1,4-dioxános oldatához (3,5 ml, 0,1 M) ecetsavat (48 μl, 0,84 mmol, 2,4 ekv.) és tetrametil-ortokarbonátot (56 μl, 0,42 mmol, 1,2 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül forraltuk. Ezt követően vízre öntöttük (20 ml) és EtOAc-tal (3 × 15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal (2 × 15 ml), vízzel (15 ml), NaCl-oldattal (15 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.



**160:** 80 mg (70%), fehér por; Op. 119–121 °C.

### **6.23. A 161a–h vegyületek előállításának általános leírása**

A **129** vegyület (60 mg, 0,21 mmol) 1,4-dioxános oldatához (1 ml, 0,21 M) ecetsavat (48 µl, 0,84 mmol, 4 ekv.), tetrametil-ortokarbonátot (55 µl, 0,42 mmol, 2 ekv.) és a megfelelő amin reagenst (0,42 mmol, 2 ekv.) hozzáadtuk, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül forraltuk.

Reakcióelegy feldolgozása:

#### **A módszer (161a–d vegyületek esetén)**

A reakcióelegyet vízre öntöttük (10 ml) és EtOAc-tal (3 × 10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal (2 × 10 ml), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

#### **B módszer (161e–h vegyületek esetén)**

A reakcióelegyet HCl-oldatra (10 ml, 1 M) öntöttük (10 ml) és EtOAc-tal (3 × 10 ml) mostuk. A vizes fázis pH-ját 11-12 értékre állítottuk NaOH-oldattal (1 M), majd a kivált terméket szűréssel izoláltuk és szárítottuk.

#### **2'-Pirrolidinoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161a)**

A terméket a **6.23.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként pirrolidint (34 µl) használtunk. A reakcióelegy feldolgozása az **A** módszer szerint történt. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**161a:** 63 mg (82%), fehér por; Op. 291–293 °C.

#### **2'-Piperidinoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161b)**

A terméket a **6.23.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként piperidint (41 µl) használtunk. A reakcióelegy feldolgozása az **A** módszer szerint történt. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékből átkristályosítottuk.

**161b:** 56 mg (70%), fehér kristályos; Op. 189–191 °C.

#### **2'-Morfolinoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161c)**

A terméket a **6.23.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként morfolint (43 µl) használtunk. A reakcióelegy feldolgozása az **A** módszer szerint történt. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**161c:** 58 mg (73%), fehér kristályos; Op. 190–192 °C.

#### **2'-Tiomorfolinooxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161d)**

A terméket a **6.23.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként tiomorfolint (42 µl) használtunk. A reakcióelegy feldolgozása az **A** módszer szerint történt. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**161d:** 64 mg (76%), fehér kristályos; Op. 190–192 °C.

#### **2'-Piperazinooxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161e)**

A terméket a **6.23.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként piperazint (36 mg) használtunk. A reakcióelegy feldolgozása a **B** módszer szerint történt.

**161e:** 45 mg (57%), fehér por; Op. 205–207 °C.

#### **2'-(4''-N-Metilpiperazino)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161f)**

A terméket a **6.23.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként N-metilpiperazint (46 µl) használtunk. A reakcióelegy feldolgozása a **B** módszer szerint történt.

**161f:** 73 mg (88%), fehér por; Op. 230–232 °C.

#### **2'-(4''-N-Etilpiperazino)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161g)**

A terméket a **6.23.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként N-etilpiperazint (53 µl) használtunk. A reakcióelegy feldolgozása a **B** módszer szerint történt.

**161g:** 62 mg (73%), barnásfehér por; Op. 205–207 °C.

#### **2'-(4''-N-Izopropilpiperazino)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161h)**

A terméket a **6.23.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként N-izopropilpiperazint (60 µl) használtunk. A reakcióelegy feldolgozása a **B** módszer szerint történt.

**161h:** 65 mg (73%), barnásfehér por; Op. 201–203 °C.

#### 6.24. 2-Formilösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol előállítása (55)

A vegyület szintézisét szakirodalom alapján,<sup>53</sup> módosított körülmények között végeztük. Nitrogén atmoszféra alatt Mg-forgácsot (450 mg, 18,51 mmol) THF-ban (10 ml) szuszpendáltuk, amelyhez etil-bromid (1,92 ml, 26 mmol) THF-os oldatát (7,5 ml) csepegtetve hozzáadtuk és a reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertettük. Ehhez a reakcióelegyhez hozzácsepegtettük az ösztradiol (**E2**, 1,0 g, 3,67 mmol) THF-os oldatát (20 ml), majd a beadagolást követően további 1 órán át reagáltattuk. Bepárlást követően a kapott sötét benzolban (35 ml) szuszpendáltuk, paraformaldehidet (1,6 g, 53 mmol) és HMPA-ot (1,6 ml) adtunk hozzá, majd 20 órán keresztül forraltuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk hűlni, HCl-oldatra öntöttük (50 ml, 6 M) és EtOAc-tal (3  $\times$  50 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (50 ml), NaCl-oldattal (50 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket MeOH-ban (30 ml) oldottuk, amelyhez KOH-oldatot (10 ml, 5 M) adtunk és szobahőmérsékleten kevertettük 1 órát. A reakcióelegyet HCl-oldattal (6 M) megsavanyítottuk és EtOAc-tal (3  $\times$  50 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (50 ml), NaCl-oldattal (50 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk. A reakcióban képződő 4-es izomert dietil-éterrel történő mosással távolítottuk el.

**55:** 661 mg (60%), fehér kristályos; Op. 226–228 °C

#### 6.25. (3-Metoxiösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -il)-acetát (58) előállítása

A 3-metoxiösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -olt (2,86 g, 10 mmol) ecetsav-anhidridben (10 ml) szuszpendáltuk, katalitikus mennyiségű H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-at (1 csepp) adtunk hozzá, majd a szuszpenziót ultrahangos kádban szonikáltuk 1 percig. A reakcióelegyet jeges vízre (100 ml) öntöttük, a kivált anyagot szűrtük, vízzel mostuk és szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 5% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket MeOH/H<sub>2</sub>O elegyből átkristályosítottuk.

**58:** 3,12 g (95%), fehér kristályos; Op. 100–102 °C

#### 6.26. Az 59 és 162a–d vegyületek *Friedel-Crafts* acilezéssel történő előállításának általános leírása

Az **58** vegyület (100 mg, 0,30 mmol) 0 °C -os CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (3 ml, 0,1 M) AlCl<sub>3</sub>-ot (80 mg, 0,60 mmol, 2 ekv.) és a megfelelő sav-kloridot (0,45 mmol, 1,5 ekv.) adtunk. 30 perc kevertetés után a reakciót HCl-oldatra (20 ml, 1 M) öntöttük és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), MgSO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket Flash-kromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 0-20% EtOAc/hexán gradiens elúciót alkalmaztunk.

**(2-Acetil-3-metoxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (59)**

A terméket a **6.26.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként acetil-kloridot (32 μl) használtunk.

**59:** 102 mg (92%), fehér por; Op. 188–190 °C.

**(2-Propanoil-3-metoxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (162a)**

A terméket a **6.26.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként propanoil-kloridot (39 μl) használtunk.

**162a:** 104 mg (90%), fehér por; Op. 159–161 °C.

**(2-Izobutiroil-3-metoxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (162b)**

A terméket a **6.26.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként *i*-butanoil-kloridot (47 μl) használtunk.

**162b:** 105 mg (88%), fehér por; Op. 151–153 °C.

**(2-Benzoil-3-metoxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (162c)**

A terméket a **6.26.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként benzoil-kloridot (52 μl) használtunk.

**162c:** 97 mg (75%), fehér por; Op. 146–148 °C.

**(2-Metiloxoacetyl-3-metoxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (162d)**

A terméket a **6.26.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként 2-metil-2-klor-oxoacetátot (41 μl) használtunk.

**162d:** 113 mg (91%), fehér por; Op. 203–205 °C.

## **6.27. A 60 és 163a–d vegyületek *Friedel-Crafts* acilezéssel és demetilezéssel történő előállításának általános leírása**

Az **58** vegyület (328 mg, 1 mmol) 0 °C -os CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (10 ml, 0,1 M) AlCl<sub>3</sub>-ot (800 mg, 6 mmol, 6 ekv.) és a megfelelő sav-kloridot (1,5 mmol, 1,5 ekv.) adtunk. 30 perc után a jeges hűtést eltávolítottuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 4 órán keresztül. Ezt követően HCl-oldatra öntöttük (20 ml, 1 M) és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 20 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (30 ml), NaCl-oldattal (30 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk

### **(2-Acetilöszttra-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-il)-acetát (60)**

A terméket a **6.27.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként acetyl-kloridot (107 μl) használtunk. A nyersteget oszlopkromatográfiás tisztításához 10% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk.

**60:** 285 mg (80%), fehér kristályos; Op. 200–202 °C.

### **(2-Propanoilöszttra-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-il)-acetát (163a)**

A terméket a **6.27.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként propionil-kloridot (138 μl) használtunk. A nyersteget oszlopkromatográfiás tisztításához 10% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket MeOH/H<sub>2</sub>O elegyből átkristályosítottuk.

**163a:** 240 mg (65%), fehér, tűs kristályok; Op. 169–171 °C.

### **(2-Izobutiroilöszttra-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-il)-acetát (163b)**

A terméket a **6.27.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként *i*-butiroil-kloridot (157 μl) használtunk. A nyersteget oszlopkromatográfiás tisztításához 10% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket MeOH-ból átkristályosítottuk.

**163b:** 258 mg (67%), sárgásfehér, pikkelyes kristályok; Op. 167–169 °C.

### **(2-Benzoilöszttra-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-il)-acetát (163c)**

A terméket a **6.27.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, reaktánsként benzoil-kloridot (174 μl) használtunk. A nyersteget oszlopkromatográfiás tisztításához 10% Et<sub>2</sub>O/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket MeOH-ból átkristályosítottuk.

**163c:** 272 mg (65%), sárga por; Op. 148–150 °C.

### **(2-(Metiloxoacetyl)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3-ol-17 $\beta$ -il)-acetát (163d)**

A terméket a **6.27.** általános szintézismódszer alapján, méretnövelt szintézissel (5 mmol) állítottuk elő, amelyhez 2-metil-2-klór-oxoacetátot (690  $\mu$ l) használtunk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk.

**163d:** 1,56 g (78%), sárga kristályok; Op. 134–136 °C.

### **6.28. A 164a–d vegyületek dezacetilezéssel történő előállításának általános leírása**

A megfelelő **60** vagy **163a–c** vegyület MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (1:9, 0,1 M) NaOH-ot (3 ekv.) adtunk és 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyet bepároltuk, HCl-oldatot adtunk hozzá (10 ml, 1 M), majd EtOAc-tal extraháltuk (3  $\times$  10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

#### **2-Acetilösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (164a)**

A terméket a **6.28.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 151 mg (0,42 mmol) **60** vegyületet és 51 mg NaOH-ot használtunk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 30% EtOAc/hexán eluent alkalmaztunk. A terméket EtOH/H<sub>2</sub>O keverékéből átkristályosítottuk.

**164a:** 25 mg (91%), fehér por; Op. 196–198 °C.

#### **2-Propanoilösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (164b)**

A terméket a **6.28.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 160 mg (0,43 mmol) **163a** vegyületet és 52 mg NaOH-ot (1,30 mmol) használtunk. A terméket MeOH-ból átkristályosítottuk.

**164b:** 123 mg (87%), fehér kristályos; Op. 137–139 °C.

#### **2-Izobutiroilösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (164c)**

A terméket a **6.28.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 220 mg (0,57 mmol) **163b** vegyületet és 68 mg NaOH-ot (1,70 mmol) használtunk.

**164c:** 180 mg (92%), fehér por; Op. 130–132 °C.

#### **2-Benzoilösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (164d)**

A terméket a **6.28.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 230 mg (0,55 mmol) **163c** vegyületet és 66 mg NaOH-ot (1,65 mmol) használtunk.

**164d**: 186 mg (90%), fehér por; Op. 126–128 °C.

### **6.30. 2-Trifluoracetilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (165) előállítása *Friedel-Crafts* acilezéssel**

Ösztradiol (**E2**, 272 mg, 1 mmol) 0 °C -os CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (10 ml, 0,1 M) AlCl<sub>3</sub>-ot (800 mg, 6 mmol, 6 ekv.) és TFAA-et (208 μl, 1,5 mmol, 1,5 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet jeges hűtés mellett 4 órán keresztül kevertettük. Ezt követően HCl-oldatra öntöttük (20 ml, 1 M) és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 20 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (30 ml), NaCl-oldattal (30 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t alkalmaztunk eluensként. A terméket 1,4-dioxán/H<sub>2</sub>O elegyből átkristályosítottuk.

**165**: 302 mg (82%), sárga kristályos; Op. 104–106 °C.

### **6.31. A 166a–g oximok előállítása**

#### **(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-metán-1-on oxim (166a)**

Az **55** vegyület (300 mg, 1 mmol) EtOH-os oldatához (10 ml, 0,1 M) hidroxilamin-hidrokloridot (104 mg, 1,5 mmol, 1,5 ekv.) és NaOAc-ot (164 mg, 2 mmol, 2 ekv.) adtunk. 1 óra szobahőmérsékleten történő kevertetés után a reakcióelegyet bepároltuk, vízben (10 ml) szuszpendáltuk, majd EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk NH<sub>4</sub>Cl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**166a**: 309 mg (98%), fehér por; Op. 180 °C felett bomlik.

#### **(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-etán-1-on oxim (166b)**

A **164a** vegyület (314 mg, 1 mmol) EtOH-os oldatához (10 ml, 0,1 M) hidroxilamin-hidrokloridot (104 mg, 1,5 mmol, 1,5 ekv.) és NaOAc-ot (164 mg, 2 mmol, 2 ekv.) adtunk. 2 órás forralást követően a reakcióelegyet bepároltuk, vízben (10 ml) szuszpendáltuk, majd

EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk NH<sub>4</sub>Cl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**166b**: 309 mg (94%), fehér kristályos; Op. 240–242 °C.

**(3,17β-dihidroxiösztro-1,3,5(10)-trién-2-il)-propán-1-on oxim (166c)**

A **164b** vegyület (328 mg, 1 mmol) EtOH-os oldatához (10 ml, 0,1 M) hidroxilamin-hidrokloridot (104 mg, 1,5 mmol, 1,5 ekv.) és NaOAc-ot (164 mg, 2 mmol, 2 ekv.) adtunk. 20 órás forralást követően a reakcióelegyet bepároltuk, vízben (10 ml) szuszpendáltuk, majd EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk NH<sub>4</sub>Cl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**166c**: 333 mg (97%), fehér kristályos; Op. 240–242 °C.

**(3,17β-dihidroxiösztro-1,3,5(10)-trién-2-il)-2-metilpropán-1-on (E)- és (Z) oxim (166d)**

A **164c** vegyület (342 mg, 1 mmol) EtOH-os oldatához (10 ml, 0,1 M) hidroxilamin-hidrokloridot (347 mg, 5 mmol, 5 ekv.) és piridint (1 ml) adtunk. 20 órás forralást követően a reakcióelegyet bepároltuk, vízben (10 ml) szuszpendáltuk, majd EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk NH<sub>4</sub>Cl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**(3,17β-dihidroxiösztro-1,3,5(10)-trién-2-il)-2-metilpropán-1-on (E) oxim 166d/1**

**166d/1**: 175 mg (49%), fehér kristályos; Op. 211–213 °C.

**(3,17β-dihidroxiösztro-1,3,5(10)-trién-2-il)-2-metilpropán-1-on (Z) oxim 166d/2**

**166d/2**: 121 mg (34%), fehér kristályos; Op. 214–216 °C.

**(3,17β-dihidroxiösztro-1,3,5(10)-trién-2-il)-(fenil)-metán-on (E)- és (Z) oxim (166e)**



A **164d** vegyület (377 mg, 1 mmol) EtOH-os oldatához (10 ml, 0,1 M) hidroxilamin-hidrokloridot (347 mg, 5 mmol, 5 ekv.) és piridint (1 ml) adtunk. 48 órás forralást követően a reakcióelegyet bepároltuk, vízben (10 ml) szuszpendáltuk, majd EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk NH<sub>4</sub>Cl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 2% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-(fenil)-metán-on (E) oxim (166e/1)**

**166e/1:** 172 mg (44%), fehér por; Op. 280–282 °C.

**(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-(fenil)-metán-on (Z) oxim (166e/2)**

**166e/2:** 141 mg (36%), fehér por; Op. 277–279 °C.

**(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-2,2,2-trifluoretán-1-on (E) és (Z) oxim keverék (166f)**

A **165** vegyület (356 mg, 1 mmol) EtOH-os oldatához (10 ml, 0,1 M) hidroxilamin-hidrokloridot (695 mg, 10 mmol, 10 ekv.) és piridint (1,5 ml) adtunk. 20 órás forralást követően a reakcióelegyet bepároltuk, vízben (10 ml) szuszpendáltuk, majd EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk NH<sub>4</sub>Cl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 20 % EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk, amely egy elválaszthatatlan izomerkeveréket eredményezett.

**166f:** 364 mg (95%), fehér por; Op. 180–182 °C.

**2-(3-hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17β-acetoxi-2-il)-2-(E)-hidroxiimino-metil-acetát (166g)**

A **163d** vegyület (800 mg, 2 mmol) EtOH-os oldatához (20 ml, 0,1 M) hidroxilamin-hidrokloridot (208 mg, 3 mmol, 1,5 ekv.) és piridint (2 ml) adtunk. 20 órás szobahőmérsékleten történő kevertetést követően a reakcióelegyet bepároltuk, vízben (20 ml) szuszpendáltuk, majd EtOAc-tal extraháltuk (3 × 20 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk NH<sub>4</sub>Cl-oldattal (20 ml, 1 M), vízzel (20 ml), NaCl-oldattal (20 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 20% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**166g:** 756 mg (91%), fehér por; Op. 188–189 °C.

### 6.31. A 169a–g vegyületek előállításának általános leírása

DDQ (1,5 ekv.) és PPh<sub>3</sub> (1,5 ekv.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatát (0,5 M) az oxim (**166a–g**, 1 ekv.) és Et<sub>3</sub>N (2 ekv.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (0,2 M) adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percig kevertettük. Ezt követően HCl-oldatra öntöttük (20 ml, 1 M) és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 20 ml). A reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket MeOH/EtOAc elegyében feloldottuk, 10-szeres tömegű Celite®-re pároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

#### Izoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (**169a**)

A terméket a **6.31.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 158 mg (0,5 mmol) **166a** vegyületet használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 30% EtOAc/hexán eluentst alkalmaztunk.

**169a**: 134 mg (90%), fehér por; Op. 176–178 °C.

#### 3'-Metilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (**169b**)

A terméket a **6.31.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 150 mg (0,46 mmol) **166b** vegyületet használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 30% EtOAc/hexán eluentst alkalmaztunk.

**169b**: 132 mg (93%), fehér por; Op. 168–170 °C.

#### 3'-Etilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (**169c**)

A terméket a **6.31.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 50 mg (0,15 mmol) **166c** vegyületet használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluentst alkalmaztunk.

**169c**: 43 mg (93%), fehér kristályos; Op. 166–168 °C.

#### 3'-Izopropilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (**169d**)

A terméket a **6.31.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 80 mg (0,22 mmol) **166d/1** és **166d/2** vegyület 1:1 arányú keverékét használtuk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 40% EtOAc/hexán eluentst alkalmaztunk.

**169d**: 68 mg (91%), fehér kristályos; Op. 168–169 °C.

### **3'-Fenilizoxazolo[4',5':2,3]özsztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol (169e)**

#### **A módszer:**

A terméket a **6.31.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 100 mg (0,26 mmol) **166e/1** és **166e/2** vegyület 1:1 arányú keverékét használtuk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 2% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**169e:** 24 mg (25%), sárgásfehér szilárd; Op. 196–198 °C.

#### **B módszer:**

A **164d** vegyület (62 mg, 0,16 mmol) 6 M-os NH<sub>3</sub> MeOH-os oldatában (0,5 ml) oldottuk és szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kevertettük. Az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk, a nyers terméket THF-ban (1 ml) oldottuk, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (69 mg, 0,48 mmol, 3 ekv.) és NCS-et (33 mg, 0,24 mmol, 1,5 ekv.) adtunk hozzá, majd szobahőmérsékleten kevertettük 20 órán keresztül. A reakciót bepároltuk, vízzel (10 ml) elhígítottuk és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk HCl-oldattal (10 ml, 1 M), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**169e:** 37 mg (60%), sárgásfehér szilárd; Op. 196–198 °C.

### **3'-Trifluormetilizoxazolo[4',5':2,3]özsztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol (169f)**

A terméket a **6.31.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 115 mg (0,30 mmol) **166f** vegyületet használtuk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**169f:** 44 mg (40%), fehér kristályos; Op. 106–108 °C.

### **(3'-Metilkarboxiizoxazolo[4',5':2,3]özsztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -il)-acetát (169g)**

A terméket a **6.31.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 700 mg (1,68 mmol) **166g** vegyületet használtuk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításához 20% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**169g:** 601 mg (90%), sárgásfehér kristályos; Op. 176–178 °C.

## **6.32. A 174–186 vegyületek előállítása**

### **3'-Karboxiizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (174)**

A **169g** vegyület (180 mg, 0,45 mmol) MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (1:9, 4,5 ml, 0,1 M) NaOH-ot (108 mg, 2,7 mmol, 6 ekv.) adtunk, majd szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán keresztül. Az oldószert lepároltuk, a maradékot kevés MeOH-ban oldottuk, jeges HCl-oldatra (20 ml, 1 M) csepegtettük, és kivált terméket szűrtük és szárítottuk.

**174:** 144 mg (94%), fehér por; Op. 150 °C felett bomlik.

### **3'-Metilkarboxiizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (175)**

A **174** vegyület (100 mg, 0,29 mmol) MeOH-os oldatához (3 ml, 0,1 M) katalitikus mennyiségű H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-at (1 csepp) adtunk, majd 36 órán keresztül forraltuk. A reakcióelegyet NaHCO<sub>3</sub>-al semlegesítettük, bepároltuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 10 % EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**175:** 94 mg (90%), fehér por; Op. 201–203 °C.

### **3'-Karboxamidoizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (176)**

A **175** vegyületet (62 mg, 0,17 mmol) NH<sub>3</sub> 6 M-os MeOH-os oldatában (2 ml, 0,085 M) oldottuk, majd katalitikus mennyiségű KCN-ot adtunk hozzá, és szobahőmérsékleten kevertettük 4 órán keresztül. A reakcióelegyet bepároltuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 50 % EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**176:** 56 mg (94%), fehér kristályos; Op. 250–252 °C.

### **(3'-Hidroximetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (177)**

A **169g** vegyület (387 mg, 1 mmol) MeOH-os oldatához (10 ml, 0,1 M) NaBH<sub>4</sub>-et (151 mg, 4 mmol, 4 ekv.) adtunk és a reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyet HCl-oldattal semlegesítettük, bepároltuk, majd a maradékot vízben (10 ml) szuszpendáltuk és EtOAc-tal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**177:** 327 mg (89%), zöldefehér kristályos; Op. 114–116 °C.

**(3'-Formilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (178)**

Nitrogén atmoszféra alatt a **177** vegyület (148 mg, 0,40 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (5 ml, 0,08 M) Dess-Martin-perjodinánt (255 mg, 0,60 mmol, 1,5 ekv.) adtunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül. A precipitált jodinánt szűréssel eltávolítottuk, majd a szűrletet bepároltuk, vízzel (10 ml) elhígítottuk és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal (3 × 10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal (10 ml), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 20% hexán/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**178:** 119 mg (81%), sárgásfehér kristályos; Op. 159–160 °C.

**(3'-Fluormetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (179)**

Nitrogén atmoszféra alatt a **177** vegyület (150 mg, 0,41 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (2,5 ml, 0,16 M) DAST-ot (85 μl, 0,66 mmol, 1,6 ekv.) adtunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyet NaHCO<sub>3</sub>-oldatra öntöttük, majd CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 10% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**179:** 89 mg (59%), fehér kristályos; Op. 141–143 °C.

**(3'-Difluormetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (180)**

Nitrogén atmoszféra alatt a **178** vegyület (62 mg, 0,17 mmol) 0 °C-os CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-os oldatához (2 ml, 0,085 M) DAST-ot (90 μl, 0,68 mmol, 4 ekv.) adtunk. A jeges hűtést eltávolítottuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül. Ezt követően telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatra öntöttük (20 ml) és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal extraháltuk (3 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 3% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**180:** 61 mg (92%), fehér kristályok; Op. 137–139 °C.

**3'-Hidroximetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (181)**

A terméket a **6.28.** általános szintézismódszer alapján állítottuk elő, a reakcióhoz 74 mg (0,20 mmol) **177** vegyületet és 24 mg NaOH-ot (0,6 mmol) használtunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**181:** 62 mg (95%), fehér kristályos; Op. 218–220 °C.

### **3'-Fluormetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (182)**

A **179** vegyület (62 mg, 0,17 mmol) THF-os oldatához (1,7 ml, 0,1 M) LiOH-oldatot (510 μl, 1 M, 0,51 mmol, 3 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet 20 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően a reakcióelegyet bepároltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**182:** 52 mg (95%), fehér kristályos; Op. 184–186 °C.

### **3'-Difluormetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (183)**

A **180** vegyület (47 mg, 0,12 mmol) THF-os oldatához (1,2 ml, 0,1 M) LiOH-oldatot (360 μl, 1 M, 0,36 mmol, 3 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet 20 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően a reakcióelegyet bepároltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluent alkalmaztunk.

**183:** 36 mg (86%), fehér kristályos; Op. 148–150 °C.

### **2-Cianoösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (184)**

DIAD (490 μl, 2,50 mmol) és PPh<sub>3</sub> (656 mg, 2,50 mmol) acetonitriles oldatához (10 ml) hozzáadtuk a **166a** vegyületet (315 mg, 1,00 mmol), majd a reakciót szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán keresztül. Bepárlást követően a nyersterméket Flash-kromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 10-40% EtOAc/hexán eluent (gradiens elúció) alkalmaztunk.

**184:** 258 mg (87%), fehér por; Op. 200 °C felett bomlik.

### **(3,17β-Dihidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-2-il)-karboxamidoxim (186)**

A **184** vegyület (48 mg, 0,16 mmol) EtOH-os oldatához (2 ml, 0,08 M) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (34 mg, 0,32 mmol, 2 ekv.) és aq. NH<sub>2</sub>OH-oldatot (50%, 49 μL, 0,80 mmol, 5 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet 24 órán át forraltuk. Bepárlást követően vízzel (10 mL) elhígítottuk és EtOAc-

tal ( $3 \times 10$  mL) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelyhez 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**186:** 48 mg (90%), fehér por; Op. 210 °C felett bomlik.

### **6.33. A 190–196 vegyületek előállítása**

#### **3-Hidroxi-2-trifluoracetylöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (191)**

A terméket a **6.8.** általános szintézismódszer módosítása alapján állítottuk elő, kiindulási anyagként öszttront (**E1**, 1,08 g, 4 mmol) reaktánsként TFAA-et (670 µl, 4,8 mmol, 1,2 ekv.) használtunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztításához 10% EtOAc/hexán eluenst alkalmaztunk.

**191:** 1,42 g (97%), sárga kristályos; Op. 179–181 °C.

#### **3-Hidroxi-2-karboxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (192)**

A **191** vegyület (1,35 g, 3,68 mmol) EtOH-os oldatához (20 ml, 0,18 M) KOH-ot (2,06 g, 36,8 mmol, 10 ekv.) és vizet (3 ml) adtunk, majd a reakcióelegyet 3 órán keresztül forraltuk. HCl-oldattal (6 M) a pH-t 1-re állítottuk, az etanolt lepároltuk és EtOAc-tal extraháltuk ( $3 \times 10$  ml). Az egyesített szerves fázist mostuk NaCl-oldattal (20 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket tisztítását oszlopkromatográfiával végeztük, amelyhez 1% ecetsav additívet tartalmazó 10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**192:** 1,09 g (94%), fehér por; Op. 190 °C felett bomlik.

#### **2-Karboxiöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (190)**

A **192** vegyület (1,05 g, 3,34 mmol) EtOH-os oldatához (30 ml, 0,11 M) NaBH<sub>4</sub>-et (631 mg, 16,7 mmol, 5 ekv.) adtunk és a reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően HCl-oldattal (6 M) semlegesítettük, az etanolt lepároltuk, a maradékhoz HCl-oldatot (10 ml, 1 M) adtunk és EtOAc-tal ( $3 \times 10$  ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk NaCl-oldattal (20 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket tisztítását oszlopkromatográfiával végeztük, amelyhez 1% ecetsav additívet tartalmazó 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**190:** 1,01 g (96%), fehér por; Op. 190 °C felett bomlik.

### **2-Karboximetilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (193)**

A **190** vegyület (950 mg, 3,0 mmol) DMF-os oldatához (10 ml, 0,3 M) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (382 mg, 3,6 mmol, 1,2 ekv.) és metil-jodidot (280 μl, 4,5 mmol, 1,5 ekv.) adtunk és a reakcióelegyet 50 °C-on melegítettük 2 órán keresztül. A reakcióelegyet bepároltuk, elhígítottuk vízzel (10 ml) és EtOAc-tal (3 × 10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal (2 × 10 ml), vízzel (10 ml), NaCl-oldattal (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket tisztítását oszlopkromatográfiával végeztük, amelyhez 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluenst alkalmaztunk.

**193:** 912 mg (92%), fehér kristályos; Op. 154–156 °C.

### **2-(N-hidroxikarbamoil)öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (194)**

A **193** vegyület (898 mg, 2,72 mmol) 0 °C-os MeOH/1,4-dioxán-os oldatához (2:1, 27 ml, 0,1 M) aq. NH<sub>2</sub>OH-oldatot (50%, 2,5 ml, 40,8 mmol, 15 ekv.) és KOH-ot (1,15 g, 20,4 mmol, 7,5 ekv.) adtunk majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 30 percen keresztül. A reakcióelegyet jeges HCl-oldatra öntöttük (50 ml, 2 M), a kivált terméket szűrtük, HCl-oldattal (1 M) mostuk, szárítottuk.

**194:** 874 mg (97%), világosbarna por; Op. 200 °C felett bomlik.

### **3'-Hidroxiioxazolo[4',5':2,3]öszttra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (195)**

DIAD (615 μl, 3,12 mmol, 1,25 ekv.) és PPh<sub>3</sub> (820 mg, 3,12 mmol, 1,25 ekv.) THF-os oldatához (25 ml) hozzáadtuk a **194** vegyületet (828 mg, 2,5 mmol), majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül. Bepárlást követően a nyersterméket tisztítását Flash-kromatográfiával végeztük, amelyhez 2-5% IPA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gradiens elúciót alkalmaztunk.

**195:** 697 mg (89%), fehér por; Op. 220 °C felett bomlik.

### **3'-Metoxiioxazolo[4',5':2,3]öszttra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (196)**

A **195** vegyület (157 mg, 0,50 mmol) DMF-os oldatához (1 ml, 0,5 M) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (207 mg, 1,5 mmol, 3 ekv.) és metil-jodidot (47 μl, 0,75 mmol, 1,5 ekv.) adtunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül. A reakcióelegyet bepároltuk, elhígítottuk



vízzel (10 ml) és EtOAc-tal ( $3 \times 10$  ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldattal ( $2 \times 10$  ml), vízzel (10 ml),  $\text{NaCl}$ -oldattal (10 ml),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket tisztítását oszlopkromatográfiával végeztük, amelyhez 10% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  eluent alkalmaztunk.

**196:** 134 mg (82%), fehér kristályos; Op. 220–222 °C.

## 7. Összefoglalás

A kísérleti munka első részében a benzoxazol és benzoxazon vegyületek előállításához szükséges 2-aminoösztadiol (**129**) szintézisét valósítottuk meg. A reakciókörülmények vizsgálata és optimalizálás után 1 ekvivalens salétromsav nitráló ágens alkalmazását találtuk optimálisnak katalitikus mennyiségű PTSA (1 mol%) alkalmazása mellett, kloroform oldószerben. A reakció eredményeként a 2-nitroösztroton (**127**) regioizomert 48%-os hozamban tudtuk izolálni, amelyet ezt követően NaBH<sub>4</sub>-del Pd/C katalizátor alkalmazása mellett egy lépésben redukáltunk a kívánt 2-aminoösztadiollá (**129**) közel kvantitatív (97%) hozamban.

A benzoxazon típusú vegyületek szintézisét célzó projekt kezdeteként az *N*-benzil-származékok előállításával foglalkoztunk, amelyet két lépésben hajtottunk végre. Elsőként a **129** vegyülettel redukív aminálási reakciókat végeztük el, különböző *para*-szubsztituált benzaldehydekekkel (**12a–h**), amelyek jó-kiváló termeléssel (72–96%) szolgáltatták a kívánt szekunder aminokat (**131a–h**). Következő lépésben ezen vegyületeket CDI-lal, Et<sub>3</sub>N bázis jelenlétében 2 órás forralást alatt ciklizáltuk a benzoxazon céltermékekké (**132a–h**), amelyeket kromatográfias tisztítást követően magas hozamokkal (69–94%) nyertünk.

A ciklizációt a **129** aminofenollal is megismételtük, amely egy olyan prekuzort (**133**) szolgáltatott, amit a továbbiakban az *N*-alkil (**134a–d**) és *N*-(hetero)aril (**136a–g**) analogonok előállításához használtunk fel. Az alkilezési reakciók metil-jodiddal (**4a**), etil-bromiddal (**4b**), propil-bromiddal (**4c**) és izopropil-jodiddal (**4d**) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében, DMF oldószerben enyhe melegítés alkalmazása mellett már 2 órás reakcióidőt követően teljes konverziót mutattak, amelyekből a céltermékeket jó hozamokkal (78–86%) izoláltuk. A (hetero)aril analogonok előállítását *Chan-Evans-Lam* kapcsolás révén valósítottuk meg, amely során a **133** vegyületet különböző (hetero)aril-boronsavakkal (**135a–g**) reagáltattuk, katalitikus mennyiségű (20 mol%) CuCl<sub>2</sub>, valamint ligandumként és bázisként is funkcionáló piridin jelenlétében. Az EWG csoportokat (F, Cl, CN) tartalmazó fenil-boronsavak (**135b,c,e**), valamint a piridin-3-boronsav (**135g**) esetén jellemzően alacsonyabb hozamokat figyeltünk meg, mint az aktiváló szubsztituenst hordozó 4-etilfenil-boronsav (**135f**) esetén, amely a dezaktivált boronsavak lassabb transzmetallációjával értelmezhető.

A projekt során előállított hatóanyagok egy részét a Szegedi Tudományegyetem Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékének biológus munkatársai *in vitro* antiproliferatív vizsgálatoknak vetették alá DU-145, PC-3, MCF7 és HeLA ráksejtvonalon, valamint referenciaként MRC-5 normál fibroblaszton. Az elsődleges mérések alapján a szekunder aminok közül az 4-klórbenzil vegyület (**131c**) és az *N*-benzil-benzoxazonok közül a

4-fluorbenzil származék (**132b**) mutatott aktivitást a DU-145 prosztata ráksejtvonalon, míg a legegyszerűbb szerkezetű **133** benzoxazon nemcsak a DU-145, hanem a HeLa sejtvonalon is 1  $\mu$ M alatti IC<sub>50</sub>-értékkel rendelkezett. Az *N*-alkil és *N*-(hetero)aril származékok farmakológiai vizsgálata még jelenleg is folyamatban van.

A második projekt során benzoxazolon előállításával foglalkoztunk. A **129** vegyület trietil-ortoformiáttal történő reakciója a megfelelő 2-szubsztituálatlan származékot (**137**) szolgáltatta. Ezt követően az alkil- és a trifluorometil-szubsztituált vegyületek szintézisére helyeztük a hangsúlyt, amelyek preparációját két lépésben terveztük. Elsőként a **129** aminofenolt a megfelelő alkilkarbonsav-kloridokkal vagy TFAA-del reagáltattuk, amelyek rövid reakcióidőt követően a kívánt amid vegyületeket (**138a–e**) közepes-jó hozammal (50–88%) eredményezték. Az amidok benzoxazollá történő dehidrociklizációját savkatalízissal (20 mol% PTSA), toluolban történő forralással és Dean-Stark-feltét alkalmazásával segítettük elő. 20 órás forralás után a kiindulási anyag teljes konverzióját figyeltük meg, majd feldolgozás és tisztítás után a céltermékeket (**139a–e**) közepes-jó hozammal (67–85%) izoláltuk.

Mivel az aril- és heteroaril származékok előállítására ezen módszert nem tudtuk alkalmazni a szükséges reaktánsok hiánya miatt, így egy alternatív, oxidatív ciklizáción alapuló módszert használtunk. Ennek során a **129** aminofenol vegyületet szubsztituált (hetero)aril-aldehidekkel (**12a–d, f–l**) vittük reakcióba, majd az így képzett Schiff-bázisokat azok izolálása nélkül alakítottuk tovább. A ciklizációt kezdetben Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében próbáltuk meg végrehajtani, azonban a kedvezőtlen *5-endo-trig* ciklizáció során nem tapasztaltunk átalakulást. Ezért a ciklizáció elősegítéséhez a későbbiekben KCN nukleofil katalizátort alkalmaztunk, amely a Schiff-bázisra történő addíciója révén egy alternatív *5-exo-tet* ciklizáció révén a megfelelő benzoxazolin vegyületet (**142**) szolgáltatta. KCN alkalmazása során azt tapasztaltuk, hogy ugyan a ciklizáció valóban elősegíthető katalitikus (10 mol%) mennyiségű KCN alkalmazásával, de a reakció rendkívül lassúnak bizonyult, ezért indokoltnak láttuk a KCN 1 ekvivalens mennyiségre történő emelését. Ebben az esetben levegő atmoszférán történő 20 órás kevertetést követően megfigyeltük mind a ciklizációt, mind pedig a benzoxazolin benzoxazollá történő oxidációját. Az átalakítások során szubsztituenshatást nem figyeltünk meg, kromatográfiát követően minden esetben közepes termeléssel (60–67%) izoláltuk a céltermékeinket (**143a–d, f–l**).

A projekt második felében olyan etilkarboxi-prekurzor (**146** és **149**) előállítását valósítottuk meg, amelyből további származékokat nyertünk funkcionális csoport átalakítással. Ezen prekurzor szintézisét **129** és etil-2-klór-2-oxoacetát (**144**) reakcióján keresztül képeztük el, azonban a kapott amid termék (**145**) PTSA katalizált ciklizációja a kívánt prekurzor helyett

egy benzoxazin-2,3-dion új főterméket (**147**) eredményezett. A célvegyülethez végül DIAD és PPh<sub>3</sub> reaktánsokkal végzett *Mitsunobu* reakció révén sikerült hozzájutni, azonban a transzformáció során tapasztalt igen alacsony hozam (27%) mindenképpen további optimalizálási lépések végrehajtását tette szükségessé. A hozam növelésének lehetőségét elsősorban a szubsztrát *Mitsunobu* körülmények között reaktív 17-es hidroxilcsoportjának védésében láttuk, így az átalakítást megismételtük a kiindulási aminofenol 17-acetátjával (**148**) is. További optimalizálás és egy egyedényes módszer alkalmazását követően a **149** prekuzort már 67%-os izolált hozammal nyertük.

A **149** prekuzor NH<sub>3</sub>-oldattal való reagáltatása egy karboxamid (**150**), míg NaBH<sub>4</sub>-del történő redukciója egy hidroximetil terméket (**151**) szolgáltatott. Az utóbbi *Dess-Martin* oxidációja során egy formil analogonhoz (**152**) jutottunk, amelyet követően mind a **151** és **152** vegyület deoxofluorozási reakcióját végrehajtottuk DAST reagens alkalmazásával. A nukleofil fluorozás eredményeként a megfelelő fluormetil (**153**) és difluormetil (**154**) benzoxazolokhoz jutottunk 58 és 70%-os termeléssel. A reakciósor utolsó lépéseként az acetát védőcsoport eltávolítását NaOH reagenssel MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oldószerben valósítottuk meg. A céltermékeket (**155–157**) közepes-jó (56–81%) hozammal izoláltuk, de az átalakítások alatt számottevő mennyiségben az oxazolgyűrű felnyílása révén keletkező melléktermékek jelenlétét is tapasztaltuk.

A projekt befejező részében 11 további származékot állítottunk elő, amelyeket a **129** vegyület CS<sub>2</sub>-al, brómcíánnal, tetrametil-ortokarbonáttal végrehajtott ciklizációja révén, vagy az utóbbi termékeként kapott **160**-as vegyület N-nukleofilek jelenlétében lejátszódó aromás nukleofil szubsztitúciós reakciójával (**161a–h**) szintetizáltunk. Ezen transzformációk jellemzően rövid (2 óra) reakcióidőt követően teljesen lezajlódtak, és a céltermékeket közepes-kiváló hozamokkal (57–90%) tudtuk izolálni.

A hatóanyagok *in vitro* farmakológiai vizsgálatai alapján 11 vegyület mutatott aktivitást, amelyek közül MCF-7 sejtvonalon az etil származék (**139b**), HeLa sejtvonalon a tiol (**158**) és az amino vegyület (**159**) mutatott magasabb aktivitást. Emellett a piridin (**143k**) származék az A549, a DU-145 és a HeLa sejtvonalon, míg az *N*-etil-piperazin származék (**161g**) mind a négy ráksejtvonalon 5 µM alatti IC<sub>50</sub>-értékkel rendelkezett.

A doktori munka utolsó részét benzizoxazol típusú vegyületek előállításával töltöttük. A korábbiakhoz hasonlóan itt is elsőként a szubsztituátlan, az alkil, valamint a fenil származékok szintézisére fókuszáltunk, amelyekhez egy többlépéses lineáris reakciósorot alkalmaztunk. Ennek első lépésében a megfelelő 2-karbonil-ösztadiol származékot kellett preparálnunk, amit ösztadiol (**E2**) formilezésén, vagy 3-metoxi-ösztadiol-17-acetát (**58**)

*Friedel-Crafts* acilezési reakcióin keresztül valósítottuk meg. A formilezés során a hivatkozott irodalomhoz képest alacsonyabb hozamokat (60%) tapasztaltunk, de a reakció jó regioszelektivitással eredményezte a kívánt 2-formil-ösztadiolt (**55**). A *Friedel-Crafts* acilezések során elsőként optimalizálási kísérleteket végeztünk az ideális oldószer meghatározásának céljából. Mivel az átalakítás során a feleslegben alkalmazott *Lewis*-sav ( $\text{AlCl}_3$ ) jelenlétében nemcsak a *Friedel-Crafts* acilezés, de a termék demetilezését is tapasztaltuk, így az oldószervizsgálat során megfigyelhettük, annak hatását mindkét reakció lejátszódására. Etanollal stabilizált halogénezett oldószerek esetén ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , klórbenzol) 1,5 ekvivalens sav-klorid esetén sem tapasztaltuk a kiindulási anyagunk teljes konverzióját, 4 óra reakcióidőt követően, vélhetően az etanol és a sav-klorid között végbemenő észterképzési mellékreakció miatt. Amennyiben a reakciót amilénnel stabilizált  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban vagy nitrometánban végeztük, úgy a kiindulási anyag teljes átalakulását figyeltük meg. Az utóbbi esetén azonban a demetileződés rendkívül lassúnak bizonyult, és a termékelegy főként a metiléter terméket (**59**) tartalmazta. Az optimálisnak talált körülmények között a *Friedel-Crafts* acilezéseket acetil-kloriddal, propanoil-kloriddal, izobutiril-kloriddal, benzoil-kloriddal és metil-2-klór-2-oxoacetáttal is megvalósítottuk 2, illetve 6 ekvivalens *Lewis*-sav alkalmazása mellett, amelyek a metilétereket (**59** és **162a–d**) jó-kiváló (75–92%), míg a megfelelő 3-hidroxi származékokat (**60** és **163a–d**) közepes-jó hozammal (65–80%) szolgáltatottuk. A trifluoracetil-ösztadiol (**165**) előállítására ezen módszer eredménytelennek bizonyult. A probléma megoldására egy ösztadiolon, TFAA-del végrehajtott *Friedel-Crafts* acilezési eljárást dolgoztunk ki. A korábbi módszer adaptációján, illetve kismértékű módosításán alapuló procedúra eredményeként a **165** vegyületet 82%-os termeléssel tudtuk izolálni. NaOH-al végrehajtott dezacetilezést követően a **55**, a **163d**, a **164a–d**, valamint a **165** vegyületek oximképzését hajtottuk végre. Az átalakítások során megfigyeltük, hogy egyszerűbb szubsztrátok (**55** és **164a,b**) esetén a reakciók NaOAc alkalmazása mellett néhány órán belül teljesen lejátszódtak. Ezzel szemben a **164c,d** és a **165** vegyületek esetén minimális konverziót tapasztaltunk, míg a **163d** vegyületből jelentős mennyiségben egy melléktermék (**167**) képződését figyeltük meg. Amennyiben a bázist piridinre cseréltünk, úgy a reakciók már néhány óra reakcióidőt követően a céltermékek *E* és *Z* izomerjeinek keverékét jó-kiváló hozamokkal (80–95%) szolgáltatották. Utolsó lépésként az oximok ciklizációját DDQ/ $\text{PPh}_3$  reagenskombináció alkalmazása mellett  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban hajtottuk végre. A próbareakciók alatt világossá vált, hogy a reakcióelegyhez adott bázissal a reakció kemoselektivitása irányítható (aktiváló alkilcsoport esetén). Bázis jelenléte nélkül a *Beckmann*-átrendezésen keresztül benzoxazol, míg  $\text{Et}_3\text{N}$  bázis hozzáadásával a megfelelő benzizoxazol vegyület képződése

segíthető elő. Mivel a korábbi projekt során a benzoxazolon előállítását már megvalósítottuk, így a ciklizációkat minden további esetben bázis hozzáadásával végeztük. A gyűrűzárások során minden esetben rendkívül gyorsan, kevesebb, mint 5 perc alatt teljesen végbementek. Kromatográfiát követően a céltermékeket (**169a–g**) alacsony-kiváló hozammal (25–94%) kaptuk.

A gyűrűzárással kapott **169g** vegyületből funkciós csoport átalakítások révén 10 további származékot szintetizáltunk. Elsőként lúgos hidrolízissel a **174** karboxivegyülethez jutottunk, amelyből *Fischer*-észteressítéssel előállítottuk annak metilészterét (**175**), majd aminolízisével a karboxamid (**176**) származékát is. **169g** NaBH<sub>4</sub>-del történő redukciója a **177** hidroximetil-benzizoxazol eredményezte, amelyből *Dess-Martin* oxidációval annak formil analogonjához (**178**) jutottunk. A **177** és **178** vegyület deoxofluorozási reakciója a megfelelő fluormetil- (**179**) és difluormetil-termékeket (**180**) szolgáltatta. A reakciósor utolsó lépéseként az 17-es acetát védőcsoport eltávolítására került sor, amely NaOH vagy LiOH felhasználásával történt.

A kísérleti munka befejezéseként a 3-hidroxi és 3-metoxi-benzizoxazol vegyületek (**195** és **196**) szintézisére fókuszáltunk. Ösztronon TFAA-del *Friedel-Crafts* acilezést végeztünk, majd a kapott 2-trifluoracetyl származékot (**191**) KOH-dal haloform reakcióba vittük. A közel kvantitatív termeléssel nyert 2-karboxiösztron (**192**) NaBH<sub>4</sub>-del való redukcióját, majd MeI-dal történő észteressítését követően egy nukleofil acil szubsztitúciós reakciót hajtottunk végre, amely a **194** hidroxámsavat eredményezte 97%-os kiváló hozammal. A **194** hidroxámsavat intramolekuláris Mitsunobu reakció révén ciklizáltuk, hogy a kívánt 3-OH benzizoxazol céltermékhez (**195**) jussunk. A reakciósor utolsó lépéseként ebből egy további metoxi származékot (**196**) is szintetizáltunk, amelyet *Williamson*-éterszintézis során MeI-dal kaptunk meg 82%-os termeléssel.

Az előállított vegyületek (**162–196**) közül az *in vitro* citotoxicitási vizsgálatokon csak az alkil szubsztituenszt tartalmazó származékok (**169b–d**) bizonyultak hatásosnak. Ezek közül is a metil- (**169b**), valamint az etil-szubsztituenssel rendelkező vegyület (**169c**) a DU-145, a HeLa és a MCF-7 sejtvonalakon egyaránt kiemelkedő, 1 μM alatti IC<sub>50</sub>-értékeket produkált.

A doktori munkám során összesen 132 vegyület szintézisét valósítottuk meg, köztük 21 benzoxazol (21 új), 38 benzoxazol (37 új), 19 benzizoxazol (18 új), valamint 54 köztitermék (43 új) szintézisére került sor. A termékek szerkezetét NMR és tömegspektroszkópiával egyaránt igazoltuk, továbbá azok alapvető fizikai tulajdonságait (küllem, olvadáspont) is meghatároztuk.

## 8. Summary

In the first part of the experimental work, the synthesis of 2-aminoestradiol (**129**) was carried out, which served as the starting material for the preparation of benzoxazole and benzoxazolone compounds. After investigation and optimization of the reaction conditions, we found the use of 1 equiv. nitric acid in the presence of a catalytic amount of PTSA (1 mol%) to be optimal in chloroform solvent. The reaction resulted in the formation of 2- and 4-nitroestrone (**127**, **128**) regioisomers in 48% and 45% yields, respectively. Compound **127** was subsequently reduced in a one-step procedure using NaBH<sub>4</sub> in the presence of Pd/C catalyst to prepare the desired 2-aminoestradiol (**129**) in nearly quantitative yield (97%).

The aim of the first project was to synthesize benzoxazolone-type compounds, and we started the experiments with the two-step preparation of *N*-benzyl derivatives. First, reductive amination reactions were carried out on compound **129** using different *para*-substituted benzaldehydes (**12a–h**), which led to the desired secondary amines (**131a–h**) in good to excellent yields (72–96%). In the following step, these compounds were cyclized with CDI in the presence of Et<sub>3</sub>N. After 2 hours of reaction time followed by chromatographic purification we obtained the target products (**132a–h**) in good to high yields (69–94%).

The cyclization was also repeated with the aminophenol **129** to afford a precursor (**133**), which was subsequently used to prepare the *N*-alkyl (**134a–d**) and *N*-(hetero)aryl analogs (**136a–g**). The alkylation reactions of **133** with methyl iodide (**4a**), ethyl bromide (**4b**), propyl bromide (**4c**), and isopropyl iodide (**4d**) were carried out in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> as a base in DMF. TLC monitoring of the reaction showed complete conversion of the starting material after 2 hours. The target alkylated products (**134a–d**) were obtained in good yields (78–86%). The preparation of (hetero)aryl analogs was achieved by *Chan-Evans-Lam* couplings, in which compound **173** was reacted with various (hetero)aryl boronic acids (**135a–g**) in the presence of a catalytic amount (20 mol%) of CuCl<sub>2</sub> and pyridine ligand. In general, lower yields were observed for phenylboronic acids (**135b,c,e**) containing EWG groups (F, Cl, CN) and pyridine-3-boronic acid (**135g**) than for the activated 4-ethylphenylboronic acid (**135f**), which can be explained by the slower transmetallation of the deactivated boronic acids.

The synthesized compounds were subjected to *in vitro* antiproliferative assays by our biologist cooperation partners at the Department of Biochemistry and Molecular Biology of University of Szeged. The measurements were carried out on 4 human cancerous cell lines (DU-145, PC-3, MCF-7, HeLa) and MRC-5 normal lung fibroblast cells. The primary measurements

showed that the 4-chlorobenzyl secondary amine compound (**131c**) and the 4-fluorobenzyl benzoxazolone derivative (**132b**) showed activity on the DU-145 prostate cancer cell line, whereas the benzoxazolone **133** had an IC<sub>50</sub> value below 1 μM both on DU-145 and HeLa cell lines. The pharmacological studies of the *N*-alkyl and *N*-(hetero)aryl derivatives are still in progress.

In the second project, the synthesis of benzoxazoles was carried out. The reaction of compound **129** with triethyl orthoformate afforded the corresponding 2-unsubstituted derivative (**137**). Next, we focused on the preparation of the alkyl and trifluoromethyl substituted compounds, which were obtained in two steps. First, aminophenol **129** was reacted with the corresponding alkyl carboxylic acid chlorides or TFAA, which after a short reaction time yielded the desired amide compounds (**138a–e**) in moderate to good yields (50–88%). The dehydrocyclization of the amides to benzoxazole was promoted by acid catalysis (20 mol% PTSA) under reflux in toluene by using a Dean-Stark apparatus. After 20 hours, complete conversion of the starting material was observed and the target products (**139a–e**) were isolated in moderate to high yields (67–85%).

Since this method could not be applied for the preparation of the aryl and heteroaryl analogs due to the lack of the required reactants, an oxidative cyclization based alternative route was carried out. This involved the reaction of the aminophenol **129** with substituted (hetero)aryl aldehydes (**12a–d, f–l**) to obtain the corresponding Schiff bases, which were converted in the next step without isolation. The cyclization was initially attempted in the presence of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> base, but no conversion was observed due to the unfavorable nature of the *5-endo-trig* cyclization. Therefore, to facilitate the cyclization, we repeated the transformations using KCN as a nucleophilic catalyst, which led the corresponding benzoxazoline compounds (**142**) by allowing a favourable *5-endo-tet* cyclization as an alternative route. However, by applying a catalytic (10 mol%) amount of KCN, the reaction proved to be very sluggish, therefore, the amount of KCN was increased to 1 equivalent. In this case, after 20 hours of stirring both the cyclization and the oxidation of benzoxazoline were observed to be completed. No substituent effects were noticed, and in all cases, the target products (**143a–d, f–l**) were isolated in moderate yields (60–67%) after chromatographic purification.

The next part of the project involved the preparation of carboxyethyl precursors (**146** and **149**) from which further derivatives were obtained by functional group interconversions. The synthesis of this precursor was envisioned via the reaction of **129** with ethyl 2-chloro-2-oxoacetate (**144**), but the PTSA-catalyzed cyclization of the resulting amide product (**145**) led



to an undesired benzoxazine-2,3-dione (**147**) as the main product. However, the target precursor could be isolated in 27% yield by using *Mitsunobu* conditions. To prevent unwanted side reactions on the D-ring, we repeated the amide bond formation and cyclization using 2-aminoestradiol-17 $\beta$ -acetate (**148**) as the starting material, which led to the target compound (**149**) in 60% yield. Optimization of the reaction parameters and development of a one-pot procedure further increased our yield to 67%.

Reaction of the **149** precursor with NH<sub>3</sub> solution afforded a carboxamide (**150**), whereas reduction with NaBH<sub>4</sub> led to a hydroxymethyl product (**151**). The oxidation of the latter compound by *Dess-Martin* periodinane yielded a formyl analog (**152**), then deoxofluorination of **151** and **152** with DAST was carried out. The nucleophilic fluorination resulted in the corresponding fluoromethyl (**153**) and difluoromethyl (**154**) benzoxazoles with 58 and 70% yields, respectively. As the final step in the reaction sequence, the removal of the acetate protecting group was achieved by NaOH in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solvent mixture. The target products (**155-157**) were isolated in moderate to good (58-81%) yields, which can be attributed to the competing ring-opening side reactions, leading to by-product formation in a significant amount.

In the final part of the project, cyclization of compound **129** with CS<sub>2</sub>, cyanogen bromide or tetramethyl orthocarbonate was carried out to obtain a thio- (**158**), amino (**159**) or a methoxy (**160**) derivative, respectively. In the presence of *N*-nucleophiles, the aromatic nucleophilic substitution reaction of the latter compound was also performed to prepare 8 additional amino analogs (**161a-h**). These transformations were complete after a short reaction time (2 h) and they furnished the desired molecules in moderate to excellent yields (57-90%).

During the biological evaluation of the synthesized heterocyclic products, the ethyl derivative (**139b**) was the most active on the MCF-7 cell line, whereas the thiol and amino compounds (**158** and **159**) were effective on the HeLa cell line. In addition, the pyridine derivative (**143k**) proved to be active on three cancerous cell lines (A549, DU-145 and HeLa), whereas the *N*-ethylpiperazine derivative (**161g**) exerted remarkable (IC<sub>50</sub> < 5  $\mu$ M) cytotoxicity on all cell lines.

In the last part of the thesis we focused on the preparation of benzisoxazole compounds. As in the previous work, the synthesis of the unsubstituted, alkyl- and phenyl-substituted derivatives was first carried out, which could be achieved by using multistep linear sequences. In the first step, the corresponding 2-carbonyl estradiol derivative was obtained by formylation of estradiol (**E2**) or by *Friedel-Crafts* acylation of 3-methoxyestradiol-17-acetate (**58**). Compared to the literature process we observed lower yields (60%) during the formylation, but

overall the transformation afforded the desired 2-formyl estradiol (**55**) with good regioselectivity. In the *Friedel-Crafts* acylation, optimization experiments were first performed to determine the ideal solvent. Since we applied the *Lewis* acid ( $\text{AlCl}_3$ ) in high excess we could observe the effects of the solvent not only on the *Friedel-Crafts* acylation, but also on the following demethylation step of the product. In the case of halogenated solvents ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , chlorobenzene) which were stabilized with ethanol, even when using 1.5 equivalents of the acid chloride, we did not observe a complete conversion of our starting material, presumably due to the esterification side reaction between the ethanol and the acid chloride. When the reaction was carried out in amylene-stabilized  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or nitromethane, complete conversion of the starting material was noticed. In the latter case, however, demethylation was found to be extremely slow and the product mixture contained mainly the methyl ether product (**59**). Under the optimal conditions, *Friedel-Crafts* acylations were also carried out with acetyl chloride, propanoyl chloride, isobutyryl chloride, benzoyl chloride and methyl 2-chloro-2-oxoacetate, using 2 or 6 equivalents of *Lewis* acids, which afforded the methyl ethers (**59** and **162a-d**) in good to excellent (75-92%) yields, whereas the corresponding 3-hydroxy derivatives (**60** and **163a-d**) were obtained in moderate to good yields (65-80%). For the preparation of trifluoroacetyl estradiol (**165**), this method proved to be ineffective. To overcome this problem, a *Friedel-Crafts* acylation procedure with the estradiol TFAA was developed. The slight modification of the previous method resulted in the formation of compound **165** with 82% yield. After deacetylation with  $\text{NaOH}$ , the oxime formations of compounds **55**, **163d**, **164a-d** and **165** were carried out. During the transformations, it was observed that for simple substrates (**55** and **164a,b**), the reactions were took place within a few hours with  $\text{NaOAc}$ . In contrast, minimal conversions were observed for compounds **164c,d** and **165**, whereas the formation of a by-product (**167**) from compound **163d** was observed. Replacement of  $\text{NaOAc}$  with pyridine led to faster reactions, yielding a mixture of *E* and *Z* isomers of the target products in good to excellent yields (80-95%). As the last step of the sequence, the cyclizations of the oximes were carried out in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  using a  $\text{DDQ}/\text{PPh}_3$ . During the test reactions we observed that the chemoselectivity of the reaction could be controlled by the addition of a base (in case of an activating alkyl group). Without a base, the reaction led to the corresponding benzoxazole compound *via Beckmann* rearrangement, whereas with the addition of  $\text{Et}_3\text{N}$ , the benzisoxazole product was formed exclusively. Since the preparation of the benzoxazoles was already achieved in the previous project, all further cyclizations were carried out with the addition of a base. In all cases the ring closures were extremely fast (< 5 mins) leading to the target products (**169a-g**) in low to excellent yields (25-94%), after purification.

From compound **169g** 10 additional derivatives were synthesized by functional group interconversions. First, alkaline hydrolysis led to a carboxy compound **174**, from which its methyl ester (**175**) was obtained by *Fischer* esterification, followed by aminolysis to give the carboxamide derivative (**176**). Reduction of **169g** with NaBH<sub>4</sub> gave the hydroxymethyl benzisoxazole **177**, from which its formyl analogue (**178**) was obtained by *Dess-Martin* oxidation. The deoxofluorination reaction of compounds **177** and **178** gave the corresponding fluoromethyl (**179**) and difluoromethyl (**180**) products. In the final step, the removal of the 17-OH protecting group was achieved by using NaOH or LiOH.

In the final part of the experimental work, the synthesis of 3-hydroxy and 3-methoxybenzisoxazole compounds (**195** and **196**) was carried out. First, *Friedel-Crafts* acylation with TFAA was performed on estrone, followed by a haloform reaction with KOH to obtain the corresponding carboxylic acid derivative (**192**). Reduction of the 2-carboxyestrone (**192**) with NaBH<sub>4</sub> and esterification with MeI furnished a methyl ester (**193**), which was transformed in a nucleophilic acyl substitution reaction with hydroxylamine to prepare a hydroxamic acid (**194**) in excellent yield (97%). In the following step, this hydroxamic acid was cyclized by intramolecular *Mitsunobu* reaction to afford the desired 3-OH-benzisoxazole product (**195**), from which an additional methoxy analog (**196**) was also synthesized in high yield (82%) by using *Williamson* ether synthesis with MeI.

During the pharmacological studies of the synthesized molecules (**162–196**), only the alkyl substituted derivatives (**169b–d**) showed activity on multiple cell lines. Among these compounds, the methyl (**169b**) and the ethyl substituted benzisoxazole (**169c**) proved to be the most promising, which displayed sub 1  $\mu\text{M}$  IC<sub>50</sub> values on DU-145, HeLa and MCF-7 cell lines, while retaining good selectivity.

In summary, during my PhD work 132 compounds were synthesized, including 21 benzoxazolones (21 new), 38 benzoxazoles (37 new), 19 benzisoxazoles (18 new) and 54 intermediates (43 new). The structures of the products were confirmed by both NMR and mass spectroscopy, and their basic physical properties (appearance, melting point) were also determined.

## 9. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények listája

1. **Ferenc Kovács**, Mohana K. Gopisetty, Dóra I. Adamecz, Mónika Kiricsi, Éva Anna Enyedy, Éva Frank  
Synthesis and Conversion of Primary and Secondary 2-Aminoestradiols into A-Ring-Integrated Benzoxazolone Hybrids and Their in Vitro Anticancer Activity  
*RSC Advances*, **2021**, 11 (23), 13885–13896.  
(93. hivatkozás)  
IF = 4,036
2. **Ferenc Kovács**, Dóra I. Adamecz, Ferenc I. Nagy, Benedek Papp, Mónika Kiricsi, Éva Frank  
Diversity-Oriented Synthesis and In Vitro Anticancer Activity of Framework-Integrated Estradiol-Benzisoxazole Chimeras  
*Molecules*, **2022**, 27 (21), 7456.  
(106. hivatkozás)  
IF = 4,600
3. **Ferenc Kovács**, Ildikó Huliák, Hédi Árva, Mónika Kiricsi, Dóra Erdős, Marianna Kocsis, Gergely Takács, György T. Balogh, Éva Frank  
Medicinal-Chemistry-Driven Approach to 2-Substituted Benzoxazole–Estradiol Chimeras: Synthesis, Anticancer Activity, and Early ADME Profile  
*ChemMedChem*, **2023**, 18 (22), e202300352.  
(99. hivatkozás)  
IF = 3,400\*

---

Összesített IF = 12,036\*

## 10. Irodalomjegyzék

- (1) Trabert, B.; Brinton, L. A.; Anderson, G. L.; Pfeiffer, R. M.; Falk, R. T.; Strickler, H. D.; Sliessoraitis, S.; Kuller, L. H.; Gass, M. L.; Fuhrman, B. J.; Xu, X.; Wentzensen, N. Circulating Estrogens and Postmenopausal Ovarian Cancer Risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **2016**, *25* (4), 648–656. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1272-T>.
- (2) Chung, S.-H.; Franceschi, S.; Lambert, P. F. Estrogen and ER $\alpha$ : Culprits in Cervical Cancer? *Trends in Endocrinology & Metabolism* **2010**, *21* (8), 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.03.005>.
- (3) Brake, T.; Lambert, P. F. Estrogen Contributes to the Onset, Persistence, and Malignant Progression of Cervical Cancer in a Human Papillomavirus-Transgenic Mouse Model. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2005**, *102* (7), 2490–2495. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409883102>.
- (4) Bhardwaj, P.; Au, C. C.; Benito-Martin, A.; Ladumor, H.; Oshchepkova, S.; Moges, R.; Brown, K. A. Estrogens and Breast Cancer: Mechanisms Involved in Obesity-Related Development, Growth and Progression. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2019**, *189*, 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.002>.
- (5) Michaud, J. E.; Billups, K. L.; Partin, A. W. Testosterone and Prostate Cancer: An Evidence-Based Review of Pathogenesis and Oncologic Risk. *Therapeutic Advances in Urology* **2015**, *7* (6), 378–387. <https://doi.org/10.1177/1756287215597633>.
- (6) Brodie, A.; Njar, V.; Macedo, L. F.; Vasaitis, T. S.; Sabnis, G. The Coffey Lecture: Steroidogenic Enzyme Inhibitors and Hormone Dependent Cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* **2009**, *27* (1), 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.07.036>.
- (7) Canário, C.; Matias, M.; Brito, V.; Santos, A. O.; Falcão, A.; Silvestre, S.; Alves, G. New Estrone Oxime Derivatives: Synthesis, Cytotoxic Evaluation and Docking Studies. *Molecules* **2021**, *26* (9), 2687. <https://doi.org/10.3390/molecules26092687>.
- (8) Stout, M. B.; Steyn, F. J.; Jurczak, M. J.; Camporez, J.-P. G.; Zhu, Y.; Hawse, J. R.; Jurk, D.; Palmer, A. K.; Xu, M.; Pirtskhalava, T.; Evans, G. L.; De Souza Santos, R.; Frank, A. P.; White, T. A.; Monroe, D. G.; Singh, R. J.; Casaclang-Verzosa, G.; Miller, J. D.; Clegg, D. J.; LeBrasseur, N. K.; Von Zglinicki, T.; Shulman, G. I.; Tchkonja, T.; Kirkland, J. L. 17 $\alpha$ -Estradiol Alleviates Age-Related Metabolic and Inflammatory Dysfunction in Male Mice Without Inducing Feminization. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* **2017**, *72* (1), 3–15. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv309>.
- (9) Anstead, G. M.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. The Estradiol Pharmacophore: Ligand Structure-Estrogen Receptor Binding Affinity Relationships and a Model for the Receptor Binding Site. *Steroids* **1997**, *62* (3), 268–303. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(96\)00242-5](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(96)00242-5).
- (10) Minorics, R.; Zupko, I. Steroidal Anticancer Agents: An Overview of Estradiol-Related Compounds. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2018**, *18* (5), 652–666. <https://doi.org/10.2174/1871520617666171114111721>.
- (11) Lakhani, N. J.; Sarkar, M. A.; Venitz, J.; Figg, W. D. 2-Methoxyestradiol, a Promising Anticancer Agent. *Pharmacotherapy* **2003**, *23* (2), 165–172. <https://doi.org/10.1592/phco.23.2.165.32088>.

- (12) Tang, X.; Tao, F.; Xiang, W.; Zhao, Y.; Jin, L.; Tao, H. Anticancer Effects and the Mechanism Underlying 2-methoxyestradiol in Human Osteosarcoma in Vitro and in Vivo. *Oncology Letters* **2020**. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11925>.
- (13) Dahut, W. L.; Lakhani, N. J.; Gulley, J. L.; Arlen, P. M.; Kohn, E. C.; Kotz, H.; McNally, D.; Parr, A.; Parr, A.; Nguyen, D.; Yang, S. X.; Steinberg, S. M.; Venitz, J.; Sparreboom, A.; Figg, Ii, W. Phase I Clinical Trial of Oral 2-Methoxyestradiol, an Antiangiogenic and Apoptotic Agent, in Patients with Solid Tumors. *Cancer Biology & Therapy* **2006**, *5* (1), 22–27. <https://doi.org/10.4161/cbt.5.1.2349>.
- (14) Tevaarwerk, A. J.; Holen, K. D.; Alberti, D. B.; Sidor, C.; Arnott, J.; Quon, C.; Wilding, G.; Liu, G. Phase I Trial of 2-Methoxyestradiol NanoCrystal Dispersion in Advanced Solid Malignancies. *Clinical Cancer Research* **2009**, *15* (4), 1460–1465. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1599>.
- (15) Newman, S. P.; Foster, P. A.; Stengel, C.; Day, J. M.; Ho, Y. T.; Judde, J.-G.; Lassalle, M.; Prevost, G.; Leese, M. P.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J.; Purohit, A. STX140 Is Efficacious *In Vitro* and *In Vivo* in Taxane-Resistant Breast Carcinoma Cells. *Clinical Cancer Research* **2008**, *14* (2), 597–606. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1717>.
- (16) Thomas, M. P.; Potter, B. V. L. Estrogen O-Sulfamates and Their Analogues: Clinical Steroid Sulfatase Inhibitors with Broad Potential. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2015**, *153*, 160–169. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.03.012>.
- (17) Leese, M. P.; Leblond, B.; Smith, A.; Newman, S. P.; Di Fiore, A.; De Simone, G.; Supuran, C. T.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. 2-Substituted Estradiol Bis-Sulfamates, Multitargeted Antitumor Agents: Synthesis, In Vitro SAR, Protein Crystallography, and In Vivo Activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49* (26), 7683–7696. <https://doi.org/10.1021/jm060705x>.
- (18) Claudio Viegas-Junior; Eliezer J. Barreiro; Carlos Alberto Manssour Fraga. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Current Medicinal Chemistry* **2007**, *14* (17), 1829–1852. <https://doi.org/10.2174/092986707781058805>.
- (19) Ivasiv, V.; Albertini, C.; Gonçalves, A. E.; Rossi, M.; Bolognesi, M. L. Molecular Hybridization as a Tool for Designing Multitarget Drug Candidates for Complex Diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2019**, *19* (19), 1694–1711. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190619115735>.
- (20) Sheridan, C. IDO Inhibitors Move Center Stage in Immuno-Oncology. *Nature Biotechnology* **2015**, *33* (4), 321–322. <https://doi.org/10.1038/nbt0415-321>.
- (21) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2002**. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or059.01>.
- (22) Gribble, G. W.; Abdel-Magid, A. F. Sodium Triacetoxyborohydride. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, **2007**. <https://doi.org/10.1002/9780470842898.rs112.pub2>.
- (23) Le Hiress, M.; Akagah, B.; Bernadat, G.; Tu, L.; Thuillet, R.; Huertas, A.; Phan, C.; Fadel, E.; Simonneau, G.; Humbert, M.; Jalce, G.; Guignabert, C. Design, Synthesis, and Biological Activity of New N-(Phenylmethyl)-Benzoxazol-2-Thiones as Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Antagonists: Efficacies in Experimental Pulmonary

- Hypertension. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61* (7), 2725–2736. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01312>.
- (24) Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. Copper Catalysed Ullmann Type Chemistry: From Mechanistic Aspects to Modern Development. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43* (10), 3525–3550. <https://doi.org/10.1039/C3CS60289C>.
- (25) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (25), 7421–7428. <https://doi.org/10.1021/ja0260465>.
- (26) Chen, L.; Dillon, M. P.; Feng, L.; Yang, M. Oxazolone and Pyrrolidinone-Substituted Arylamides as P2x3 and P2x 2/3 Antagonists. US20120083500A1, **2012**. <https://patents.google.com/patent/US20120083500/en>.
- (27) King, A. E.; Ryland, B. L.; Brunold, T. C.; Stahl, S. S. Kinetic and Spectroscopic Studies of Aerobic Copper(II)-Catalyzed Methoxylation of Arylboronic Esters and Insights into Aryl Transmetalation to Copper(II). *Organometallics* **2012**, *31* (22), 7948–7957. <https://doi.org/10.1021/om300586p>.
- (28) Hardouin Duparc, V.; Bano, G. L.; Schaper, F. Chan–Evans–Lam Couplings with Copper Iminoarylsulfonate Complexes: Scope and Mechanism. *ACS Catalysis* **2018**, *8* (8), 7308–7325. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01881>.
- (29) Kumar, K. A.; Kannaboina, P.; Jaladanki, C. K.; Bharatam, P. V.; Das, P. Copper-Catalyzed N-Arylation of Tautomerizable Heterocycles with Boronic Acids and Its Application to Synthesis of Oxygenated Carbazoles. *ChemistrySelect* **2016**, *1* (3), 601–607. <https://doi.org/10.1002/slct.201600147>.
- (30) Talley, D. C.; Delang, L.; Neyts, J.; Leyssen, P.; Smith, P. J. Exploring the Importance of Zinc Binding and Steric/Hydrophobic Factors in Novel HCV Replication Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26* (4), 1196–1199. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.01.035>.
- (31) DeLuca, M. R.; Kerwin, S. M. The Total Synthesis of UK-1. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38* (2), 199–202. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(96\)02288-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(96)02288-5).
- (32) Mizojiri, R.; Asano, M.; Tomita, D.; Banno, H.; Nii, N.; Sasaki, M.; Sumi, H.; Satoh, Y.; Yamamoto, Y.; Moriya, T.; Satomi, Y.; Maezaki, H. Discovery of Novel Selective Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) 1 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61* (3), 1098–1117. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01547>.
- (33) Do, H.-Q.; Daugulis, O. Copper-Catalyzed Arylation of Heterocycle C–H Bonds. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (41), 12404–12405. <https://doi.org/10.1021/ja075802+>.
- (34) Zhao, D.; Wang, W.; Yang, F.; Lan, J.; Yang, L.; Gao, G.; You, J. Copper-Catalyzed Direct C Arylation of Heterocycles with Aryl Bromides: Discovery of Fluorescent Core Frameworks. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (18), 3296–3300. <https://doi.org/10.1002/anie.200900413>.
- (35) Yamamoto, T.; Muto, K.; Komiyama, M.; Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Nickel-Catalyzed C–H Arylation of Azoles with Haloarenes: Scope, Mechanism, and Applications to the Synthesis of Bioactive Molecules. *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17* (36), 10113–10122. <https://doi.org/10.1002/chem.201101091>.
- (36) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. Palladium-Catalyzed Arylation of Azole Compounds with Aryl Halides in the Presence of Alkali Metal

- Carbonates and the Use of Copper Iodide in the Reaction. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1998**, *71* (2), 467–473. <https://doi.org/10.1246/bcsj.71.467>.
- (37) Sasmal, S.; Sen, I.; Hall, R.; Pal, S. A First Synthesis of Bis(Benzoxazole) Natural Products: Nataxazole and AJI9561 via Benzoxazole C–H Activation. *Synthesis* **2015**, *47* (23), 3711–3716. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560070>.
- (38) Chiong, H. A.; Daugulis, O. Palladium-Catalyzed Arylation of Electron-Rich Heterocycles with Aryl Chlorides. *Organic Letters* **2007**, *9* (8), 1449–1451. <https://doi.org/10.1021/ol0702324>.
- (39) Chang, J.; Zhao, K.; Pan, S. Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles via DDQ Promoted Oxidative Cyclization of Phenolic Schiff Bases—a Solution-Phase Strategy for Library Synthesis. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (6), 951–954. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)02302-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)02302-4).
- (40) Varma, R. S.; Saini, R. K.; Prakash, O. Hypervalent Iodine Oxidation of Phenolic Schiff's Bases: Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38* (15), 2621–2622. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00444-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00444-9).
- (41) Cho, Y.-H.; Lee, C.-Y.; Cheon, C.-H. Cyanide as a Powerful Catalyst for Facile Synthesis of Benzofused Heteroaromatic Compounds via Aerobic Oxidation. *Tetrahedron* **2013**, *69* (32), 6565–6573. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.05.138>.
- (42) Oda, S.; Fukui, Y.; Hozumi, Y.; Takeuchi, Y.; Hosoya, M. Development of an Optimized Synthetic Process for an Antiobesity Drug Candidate (S-234462) Featuring Mild Chlorination of Benzoxazolone and In Situ IR Monitoring of a Mitsunobu Reaction. *Organic Process Research & Development* **2022**, *26* (8), 2483–2491. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.2c00150>.
- (43) Cioffi, C. L.; Lansing, J. J.; Yüksel, H. Synthesis of 2-Aminobenzoxazoles Using Tetramethyl Orthocarbonate or 1,1-Dichlorodiphenoxymethane. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75* (22), 7942–7945. <https://doi.org/10.1021/jo1017052>.
- (44) Prakasham, A. P.; Shanker, K.; Negi, A. S. A Simple and Convenient Synthesis of 2-Methoxyestradiol from Estrone. *Steroids* **2012**, *77* (5), 467–470. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.01.005>.
- (45) Gutierrez, P.; Altarejos, J.; Linares-Palomino, P. J.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. Synthesis of Cassane-Type Diterpenes from Abietane Compounds: The First Synthesis of Taepeenin F. *Organic Chemistry Frontiers* **2018**, *5* (17), 2537–2541. <https://doi.org/10.1039/C8QO00603B>.
- (46) Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G. Selective Reactions between Phenols and Formaldehyde. A Novel Route to Salicylaldehydes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1980**, 1862. <https://doi.org/10.1039/p19800001862>.
- (47) Casiraghi, G.; Casnati, G.; Cornia, M.; Pochini, A.; Puglia, G.; Sartori, G.; Ungaro, R. Selective Reactions Using Metal Phenoxides. Part 1. Reactions with Formaldehyde. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1978**, No. 4, 318. <https://doi.org/10.1039/p19780000318>.
- (48) Pert, D. J.; Ridley, D. D. Formylation of Estrogens. *Australian Journal of Chemistry* **1989**, *42* (3), 405–419. <https://doi.org/10.1071/ch9890405>.
- (49) Cushman, M.; He, H.-M.; Katzenellenbogen, J. A.; Lin, C. M.; Hamel, E. Synthesis, Antitubulin and Antimitotic Activity, and Cytotoxicity of Analogs of 2-Methoxyestradiol,



- an Endogenous Mammalian Metabolite of Estradiol That Inhibits Tubulin Polymerization by Binding to the Colchicine Binding Site. *Journal of Medicinal Chemistry* **1995**, *38* (12), 2041–2049. <https://doi.org/10.1021/jm00012a003>.
- (50) Brueggemeier, R. W.; Bhat, A. S.; Lovely, C. J.; Coughenour, H. D.; Joomprabutra, S.; Weitzel, D. H.; Vandre, D. D.; Yusuf, F.; Burak, W. E. 2-Methoxymethylestradiol: A New 2-Methoxy Estrogen Analog That Exhibits Antiproliferative Activity and Alters Tubulin Dynamics. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2001**, *78* (2), 145–156. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(01\)00090-5](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(01)00090-5).
- (51) Seki, T.; Nakajo, T.; Onaka, M. The Tishchenko Reaction: A Classic and Practical Tool for Ester Synthesis. *Chemistry Letters* **2006**, *35* (8), 824–829. <https://doi.org/10.1246/cl.2006.824>.
- (52) Reuss, G.; Disteldorf, W.; Gamer, A. O.; Hilt, A. Formaldehyde. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2000**; Vol. 15, pp 735–768. [https://doi.org/10.1002/14356007.a11\\_619](https://doi.org/10.1002/14356007.a11_619).
- (53) Peters, R. H.; Chao, W.-R.; Sato, B.; Shigeno, K.; Zaveri, N. T.; Tanabe, M. Steroidal Oxathiazine Inhibitors of Estrone Sulfatase. *Steroids* **2003**, *68* (1), 97–110. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(02\)00118-6](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(02)00118-6).
- (54) Masato, T.; H, P. R.; Wan-ru, C.; Kazuhiko, S. Steriod Inhibitors Of Estrone Sulfatase And Associated Pharmaceutical Compositions And Methods Of Use. US 5763432 A, **1997**. <https://lens.org/142-776-259-119-041>.
- (55) Akselsen, Ø. W.; Hansen, T. V. Ortho-Formylation of Estrogens. Synthesis of the Anti-Cancer Agent 2-Methoxyestradiol. *Tetrahedron* **2011**, *67* (40), 7738–7742. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.08.005>.
- (56) Hansen, T. V.; Skattebøl, L. One-Pot Synthesis of Substituted Catechols from the Corresponding Phenols. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (19), 3357–3358. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.03.082>.
- (57) Molnár, B.; Gopisetty, M. K.; Adamecz, D. I.; Kiricsi, M.; Frank, É. Multistep Synthesis and In Vitro Anticancer Evaluation of 2-Pyrazolyl-Estradiol Derivatives, Pyrazolocoumarin-Estradiol Hybrids and Analogous Compounds. *Molecules* **2020**, *25* (18), 4039. <https://doi.org/10.3390/molecules25184039>.
- (58) Molnár, B.; Gopisetty, M. K.; Nagy, F. I.; Adamecz, D. I.; Kása, Z.; Kiricsi, M.; Frank, É. Efficient Access to Domain-Integrated Estradiol-Flavone Hybrids via the Corresponding Chalcones and Their in Vitro Anticancer Potential. *Steroids* **2022**, *187*, 109099. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2022.109099>.
- (59) Wei, Y.; Liu, Y.; Xie, L.-G. Dehydrative Beckmann Rearrangement and the Following Cascade Reactions. *Chinese Chemical Letters* **2022**, *33* (5), 2407–2410. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2021.10.020>.
- (60) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Nowrouzi, N. A Novel Method for the Highly Efficient Synthesis of 1,2-Benzisoxazoles under Neutral Conditions Using the Ph<sub>3</sub>P/DDQ System. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (47), 8247–8250. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.09.120>.
- (61) Chen, C.; Andreani, T.; Li, H. A Divergent and Selective Synthesis of Isomeric Benzoxazoles from a Single N–Cl Imine. *Organic Letters* **2011**, *13* (23), 6300–6303. <https://doi.org/10.1021/ol202844c>.

- (62) Chen, G.; Liu, H.; Li, S.; Tang, Y.; Lu, P.; Xu, K.; Zhang, Y. A Novel PPh<sub>3</sub> Mediated One-Pot Method for Synthesis of 3-Aryl or Alkyl 1,2-Benzisoxazoles. *Org. Lett.* **2017**, *19* (7), 1792–1795. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00563>.
- (63) Duan, P.; Yang, Y.; Ben, R.; Yan, Y.; Dai, L.; Hong, M.; Wu, Y.-D.; Wang, D.; Zhang, X.; Zhao, J. Palladium-Catalyzed Benzo[d]Isoxazole Synthesis by C–H Activation/[4 + 1] Annulation. *Chemical Science* **2014**, *5* (4), 1574–1578. <https://doi.org/10.1039/C3SC53228C>.
- (64) Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. Synthesis of Benzisoxazoles by the [3 + 2] Cycloaddition of *in Situ* Generated Nitrile Oxides and Arynes. *Organic Letters* **2010**, *12* (6), 1180–1183. <https://doi.org/10.1021/ol902921s>.
- (65) Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. Fluoride-Induced 1,2-Elimination of *o*-Trimethylsilylphenyl Triflate to Benzyne under Mild Conditions. *Chemistry Letters* **1983**, *12* (8), 1211–1214. <https://doi.org/10.1246/cl.1983.1211>.
- (66) Rasheed, O. K.; Hardcastle, I. R.; Raftery, J.; Quayle, P. Aryne Generation vs. Truce-Smiles and Fries Rearrangements during the Kobayashi Fragmentation Reaction: A New Bi-Aryl Synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13* (29), 8048–8052. <https://doi.org/10.1039/C5OB01239B>.
- (67) Dubrovskiy, A. V.; Jain, P.; Shi, F.; Lushington, G. H.; Santini, C.; Porubsky, P.; Larock, R. C. Solution-Phase Synthesis of a Diverse Library of Benzisoxazoles Utilizing the [3 + 2] Cycloaddition of *in Situ*-Generated Nitrile Oxides and Arynes. *ACS Combinatorial Science* **2013**, *15* (4), 193–201. <https://doi.org/10.1021/co300159g>.
- (68) Korb, M.; Lang, H. The Anionic Fries Rearrangement: A Convenient Route to Ortho-Functionalized Aromatics. *Chemical Society Reviews* **2019**, *48* (10), 2829–2882. <https://doi.org/10.1039/C8CS00830B>.
- (69) Korb, M.; Lang, H. Rearrangements and Migrations along the Ferrocene Periphery: On the Way to Planar-Chiral and (Multi)Substitution Patterns. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2022**, *2022* (9). <https://doi.org/10.1002/ejic.202100946>.
- (70) Bronner, S. M.; Garg, N. K. Efficient Synthesis of 2-(Trimethylsilyl)Phenyl Trifluoromethanesulfonate: A Versatile Precursor to *o*-Benzyne. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (22), 8842–8843. <https://doi.org/10.1021/jo9020166>.
- (71) Achternbosch, M.; Brieger, L.; Strohmam, C. Influence Of Lithium Coordinating Additives On The Structure Of Phenyl dimethylsilyllithium. *Journal of Inorganic and General Chemistry* **2021**, *647* (9), 979–983. <https://doi.org/10.1002/zaac.202100031>.
- (72) Stey, T.; Stalke, D. Lead Structures in Lithium Organic Chemistry. In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*; Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2009**. <https://doi.org/10.1002/9780470682531.pat0298>.
- (73) Collum, D. B. Is N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine a Good Ligand for Lithium? *Accounts of Chemical Research* **1992**, *25* (10), 448–454. <https://doi.org/10.1021/ar00022a003>.
- (74) Marzi, E.; Bobbio, C.; Cottet, F.; Schlosser, M. Converting Core Compounds into Building Blocks: The Concept of Regiochemically Exhaustive Functionalization. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, *2005* (10), 2116–2123. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400895>.

- (75) Kühnert, S. M.; Maier, M. E. Synthesis of the Core Structure of Apicularen A by Transannular Cyclization. *Organic Letters* **2002**, *4* (4), 643–646. <https://doi.org/10.1021/ol017261d>.
- (76) Lu, J.; Ma, J.; Xie, X.; Chen, B.; She, X.; Pan, X. Enantioselective Total Synthesis of Aigialomycin D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17* (7), 1066–1073. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.03.027>.
- (77) Kitson, S. L.; Jones, S.; Watters, W.; Chan, F.; Madge, D. Carbon-14 Radiosynthesis of 4-(5-Chloro-2-Hydroxyphenyl)-3-(2-Hydroxyethyl)-6-(Trifluoromethyl)-[4-<sup>14</sup>C]Quinolin-2(1H)-One (XEN-D0401), A Novel BK Channel Activator. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2010**, *53* (3), 140–146. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1740>.
- (78) Cirillo, D.; Sarowar, S.; Enger, P. Ø.; Bjørsvik, H. Structure-Activity-Relationship-Aided Design and Synthesis of xCT Antiporter Inhibitors. *ChemMedChem* **2021**, *16* (17), 2650–2668. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100204>.
- (79) Bailey, W. F.; Patricia, J. J.; Nurmi, T. T.; Wang, W. Metal-Halogen Interchange between t-Butyllithium and 1-Iodo-5-Hexenes Provides No Evidence for Single-Electron Transfer. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27* (17), 1861–1864. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84395-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84395-6).
- (80) Shin, H.-I.; Lee, J.; Kim, D.-K. Synthesis of 5-Ethyl-2-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)Piperazin-1-Ylsulfonyl]-2-n-Propoxyphenyl}-7-n-Propyl-3,5-Dihydro-4H-Pyrrolo[3,2-d]-[2-<sup>14</sup>C]Pyrimidin-4-One·2 HCl (14C-SK3530·2 HCl). *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2006**, *49* (13), 1141–1149. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1116>.
- (81) Shu, L.; Wang, P.; Liu, W.; Gu, C. A Practical Synthesis of a Cis-4,5-Bis(4-Chlorophenyl)Imidazoline Intermediate for Nutlin Analogues. *Organic Process Research & Development* **2012**, *16* (11), 1866–1869. <https://doi.org/10.1021/op300254q>.
- (82) Tam, T. L. D.; Xu, J. Carboxylic Acid Directed C–H Arylation of Azulene. *Organic Letters* **2020**, *22* (13), 5009–5013. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01576>.
- (83) Mathias, L. J.; Overberger, C. G. Simple Syntheses of 1,3-Bis(Perfluoroacyl)Azulenes and 1,3-Azulenedicarboxylic Acid. *The Journal of Organic Chemistry* **1980**, *45* (9), 1701–1703. <https://doi.org/10.1021/jo01297a041>.
- (84) Hojo, M.; Okada, E.; Masuda, R. Facile Synthetic Methods for 3- and 5-Trifluoromethyl-4-Trifluoroacetylpyrazoles and Their Conversion into Pyrazole-4-Carboxylic Acids. *Heterocycles* **1992**, *34* (4), 791. <https://doi.org/10.3987/COM-91-5969>.
- (85) Hagel, J. M.; Facchini, P. J.; Ling, C.-C. Carboxylated Psilocybin Derivatives and Methods of Using. WO2022115944, **2022**. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2022115944>.
- (86) Benoiton, N. L. Peptide Synthesis: Coupling Methods. In *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2008**. <https://doi.org/10.1002/9780470048672.webc101>.
- (87) Ho, C. Y.; Strobel, E.; Ralbovsky, J.; Galemno, R. A. Improved Solution- and Solid-Phase Preparation of Hydroxamic Acids from Esters. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (12), 4873–4875. <https://doi.org/10.1021/jo050036f>.
- (88) Giacomini, E.; Nebbioso, A.; Ciotta, A.; Ianni, C.; Falchi, F.; Roberti, M.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Cristina, A. D.; Pipitone, R. M.; Altucci, L.; Recanatini, M. Novel Antiproliferative Chimeric Compounds with Marked Histone Deacetylase Inhibitory

- Activity. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *5* (9), 973–978. <https://doi.org/10.1021/ml5000959>.
- (89) Citarella, A.; Moi, D.; Pinzi, L.; Bonanni, D.; Rastelli, G. Hydroxamic Acid Derivatives: From Synthetic Strategies to Medicinal Chemistry Applications. *ACS Omega* **2021**, *6* (34), 21843–21849. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03628>.
- (90) Van Eker, D.; Chauhan, J.; Murphy, W. A.; Conlon, I. L.; Fletcher, S. Chromatography-Free, Mitsunobu-Triggered Heterocyclizations of Salicylhydroxamic Acids to 3-Hydroxybenzisoxazoles. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57* (48), 5301–5303. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.10.045>.
- (91) Tamboli, Y.; Kashid, B. B.; Yadav, R. P.; Rafeeq, M.; Yeole, R.; Merwade, A. Y. Triphenylphosphine Oxide Removal from Reactions: The Role of Solvent and Temperature. *ACS Omega* **2021**, *6* (21), 13940–13945. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01996>.
- (92) Lalut, J.; Payan, H.; Davis, A.; Lecoutey, C.; Legay, R.; Sopkova-de Oliveira Santos, J.; Claeysen, S.; Dallemagne, P.; Rochais, C. Rational Design of Novel Benzisoxazole Derivatives with Acetylcholinesterase Inhibitory and Serotonergic 5-HT<sub>4</sub> Receptors Activities for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Scientific Reports* **2020**, *10* (1), 3014. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59805-7>.
- (93) [Kovács, F.; Gopisetty, M. K.; Adamecz, D. I.; Kiricsi, M.; Enyedy, É. A.; Frank, É. Synthesis and Conversion of Primary and Secondary 2-Aminoestradiols into A-Ring-Integrated Benzoxazolone Hybrids and Their in Vitro Anticancer Activity. \*RSC Advances\* \*\*2021\*\*, \*11\* \(23\), 13885–13896. <https://doi.org/10.1039/D1RA01889B>.](#)
- (94) Bose, A.; Sanjoto, W. P.; Villarreal, S.; Aguilar, H.; Banik, B. K. Novel Nitration of Estrone by Metal Nitrates. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48* (23), 3945–3947. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.04.050>.
- (95) Bandyopadhyay, D.; Rivera, G.; Sanchez, J. L.; Rivera, J.; Granados, J. C.; Guerrero, A. M.; Chang, F.-M.; Dearth, R. K.; Short, J. D.; Banik, B. K. Bismuth Nitrate-Induced Novel Nitration of Estradiol: An Entry to New Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *82*, 574–583. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.06.010>.
- (96) Cornelis, A.; Laszlo, P.; Pennetreau, P. Clay-Supported Reagents. 5. Nitration of Estrone into 2-Nitroestrone by Clay-Supported Ferric Nitrate. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48* (24), 4771–4772. <https://doi.org/10.1021/jo00172a062>.
- (97) Joshi, A. V.; Baidoosi, M.; Mukhopadhyay, S.; Sasson, Y. Nitration of Phenol and Substituted Phenols with Dilute Nitric Acid Using Phase-Transfer Catalysts. *Organic Process Research & Development* **2003**, *7* (1), 95–97. <https://doi.org/10.1021/op0200120>.
- (98) Poirier, J.-M.; Vottero, C. Mononitration de phenols par des nitrates metalliques. *Tetrahedron* **1989**, *45* (5), 1415–1422. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(89\)80139-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(89)80139-5).
- (99) [Kovács, F.; Huliák, I.; Árva, H.; Kiricsi, M.; Erdős, D.; Kocsis, M.; Takács, G.; Balogh, G. T.; Frank, É. Medicinal Chemistry-Driven Approach to Novel 2-Substituted Benzoxazole – Estradiol Chimeras: Synthesis, Anticancer Activity and Early ADME Profile. \*ChemMedChem\* \*\*2023\*\*, \*18\* \(22\), e202300352. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202300352>.](#)
- (100) Mao, F.; Ni, W.; Xu, X.; Wang, H.; Wang, J.; Ji, M.; Li, J. Chemical Structure-Related Drug-Like Criteria of Global Approved Drugs. *Molecules* **2016**, *21* (1), 75. <https://doi.org/10.3390/molecules21010075>.

- (101) Dhameliya, T. M.; Chourasiya, S. S.; Mishra, E.; Jadhavar, P. S.; Bharatam, P. V.; Chakraborti, A. K. Rationalization of Benzazole-2-Carboxylate versus Benzazine-3-One/Benzazine-2,3-Dione Selectivity Switch during Cyclocondensation of 2-Aminothiophenols/Phenols/Anilines with 1,2-Biselectrophiles in Aqueous Medium. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82* (19), 10077–10091. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01548>.
- (102) Hoegberg, T.; Stroem, P.; Ebner, M.; Raemsby, S. Cyanide as an Efficient and Mild Catalyst in the Aminolysis of Esters. *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52* (10), 2033–2036. <https://doi.org/10.1021/jo00386a025>.
- (103) Dess, D. B.; Martin, J. C. Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48* (22), 4155–4156. <https://doi.org/10.1021/jo00170a070>.
- (104) Markovskij, L. N.; Pashinnik, V. E.; Kirsanov, A. V. Application of Dialkylaminosulfur Trifluorides in the Synthesis of Fluoroorganic Compounds. *Synthesis* **1973**, *1973* (12), 787–789. <https://doi.org/10.1055/s-1973-22302>.
- (105) Middleton, W. J. New Fluorinating Reagents. Dialkylaminosulfur Fluorides. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40* (5), 574–578. <https://doi.org/10.1021/jo00893a007>.
- (106) [Kovács, F.; Adamecz, D. I.; Nagy, F. I.; Papp, B.; Kiricsi, M.; Frank, É. Substitutional Diversity-Oriented Synthesis and In Vitro Anticancer Activity of Framework-Integrated Estradiol-Benzisoxazole Chimeras. \*Molecules\* \*\*2022\*\*, \*27\* \(21\), 7456. <https://doi.org/10.3390/molecules27217456>.](https://doi.org/10.3390/molecules27217456)
- (107) Petrasheuskaya, V. T.; Kiss, M. A.; Dömötör, O.; Holczbauer, T.; May V., N.; Spengler, G.; Kincses, A.; Gašparović, A. Č.; Frank, É.; Enyedy, É. A. Salicylaldehyde Thiosemicarbazone Copper Complexes: Impact of Hybridization with Estrone on Cytotoxicity, Solution Stability and Redox Activity. *New Journal of Chemistry* **2020**, *44* (28), 12154–12168. <https://doi.org/10.1039/D0NJ01070G>.
- (108) Conn, P. J.; Hopkins, C. R.; Lindsley, C. W.; Niswender, C. M.; Engers, D. W.; Panarese, J.; Bollinger, S.; Engers, J. Benzoisoxazole-Substituted Compounds as mGluR4 Allosteric Potentiators, Compositions, and Methods of Treating Neurological Dysfunction. WO2016115282, **2016**. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2016115282>.
- (109) Cvetovich, R. J.; Chung, J. Y. L.; Kress, M. H.; Amato, J. S.; Matty, L.; Weingarten, M. D.; Tsay, F.-R.; Li, Z.; Zhou, G. An Efficient Synthesis of a Dual PPAR  $\alpha/\gamma$  Agonist and the Formation of a Sterically Congested  $\alpha$ -Aryloxyisobutyric Acid via a Bargellini Reaction. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (21), 8560–8563. <https://doi.org/10.1021/jo051027+>.
- (110) Dale, T. J.; Sather, A. C.; Rebek, J. Synthesis of Novel Aryl-1,2-Oxazoles from Ortho-Hydroxyaryloximes. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (45), 6173–6175. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.08.086>.
- (111) Whiting, E.; Lanning, M. E.; Scheenstra, J. A.; Fletcher, S. Chromatography-Free Entry to Substituted Salicylonitriles: Mitsunobu-Triggered Domino Reactions of Salicylaldoximes. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80* (2), 1229–1234. <https://doi.org/10.1021/jo502396u>.

- (112) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. Diphenylphosphoryl Azide. New Convenient Reagent for a Modified Curtius Reaction and for Peptide Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94* (17), 6203–6205. <https://doi.org/10.1021/ja00772a052>.
- (113) Huang, X.; Seid, M.; Keillor, J. W. A Mild and Efficient Modified Hofmann Rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62* (21), 7495–7496. <https://doi.org/10.1021/jo9708553>.
- (114) Li, B.; Yuan, J.; Ye, X.; Zhang, R.; Li, J.; Wang, Y.; Hu, J.; Dong, D. PIFA-Mediated Tandem Hofmann-Type Rearrangement and Cyclization Reaction of  $\alpha$ -Acyl- $\beta$ -Aminoacrylamides: Access to Polysubstituted Oxazol-2(3H)-Ones. *The Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86* (24), 17944–17954. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02276>.
- (115) Hoshino, Y.; Shimbo, Y.; Ohtsuka, N.; Honda, K. Self-Propagated Lossen Rearrangement Induced by a Catalytic Amount of Activating Agents under Mild Conditions. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56* (5), 710–712. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.12.084>.
- (116) Guo, W.; Li, J.; Fan, N.; Wu, W.; Zhou, P.; Xia, C. A Simple and Effective Method for Chemoselective Esterification of Phenolic Acids. *Synthetic Communications* **2005**, *35* (1), 145–152. <https://doi.org/10.1081/SCC-200046532>.

## 11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Frank Éva egyetemi docensnek, aki folyamatos támogatásával, a laboratóriumi munka során tett javaslataival és a disszertáció alapját képező publikációk előkészítésével lehetővé tette ezen doktori értekezés elkészültét. Hálás vagyok a dolgozat részletes áttanulmányozása során tett megjegyzéseiért és javaslataiért.

Köszönettel tartozom a Szteroidkémiai Kutatócsoport korábbi tagjai közül Dr. Mótyán Gergőnek, Dr. Baji Ádámnak és Dr. Kovács Dóranak, hogy az alap- és mesterképzés során bevezettek a szerves kémia világába és segítségük megalapozta a preparatív szerves technikák hatékony elsajátítását. Köszönöm Dr. Molnár Barnabásnak és Kiss Márton Attilának a doktori képzés alatt felmerülő szintetikus problémák megoldásával kapcsolatos javaslataikat, amelyek hatékonyan elősegítették a kísérleti munka megvalósulását. Köszönöm Dr. Mernyák Erzsébetnek az utóbbi évek során nyújtott törődését és önzetlen támogatását, amely nagymértékben hozzájárult szakmai fejlődésemhez.

Köszönet illeti a disszertáció alapját képező publikációk társszerzőit, különösen Dr. Kiricsi Mónikát és kutatócsoportját az *in vitro* farmakológiai vizsgálatok elvégzéséért, Dr. Balogh György Tibort és Takács Gergelyt a HPLC-s mérésekért és az *in silico* dokkolásokért, valamint Kocsis Mariannát és Dr. Kása Zsoltot az LC-MS mérésekért.

Hálával tartozom Mahó Sándornak (Richter Gedeon Rt.) a disszertáció részletes áttanulmányozásáért, megjegyzéseiért és javaslataiért.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönetet szeretnék mondani Családomnak, a tanulmányaim során nyújtott folyamatos támogatásért, megértésükért és türelmükért.

## 12. Melléklet

### Az előállított vegyületek $^1\text{H}$ -, $^{13}\text{C}$ -NMR és MS adatai

#### 2-Nitro-3-hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (127)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,39 – 1,69 (6H, átfedő m), 1,96 – 2,10 (3H, m), 2,15 (1H, m), 2,18 – 2,27 (1H, m), 2,38 – 2,46 (1H, m), 2,51 (1H, m), 2,85 – 3,02 (2H, m), 6,86 (1H, d,  $J = 1,1$  Hz, 4-H), 7,97 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, 1-H), 10,40 (1H, s, 3-OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,9 (18- $\text{CH}_3$ ), 21,7 ( $\text{CH}_2$ ), 25,8 ( $\text{CH}_2$ ), 26,0 ( $\text{CH}_2$ ), 29,7 ( $\text{CH}_2$ ), 31,4 ( $\text{CH}_2$ ), 35,9 ( $\text{CH}_2$ ), 37,8 (8-CH), 43,6 (9-CH), 47,9 (13-C), 50,5 (14-CH), 119,1 (4-CH), 121,7 (1-CH), 131,9 (2-C), 133,2 (10-C), 148,9 (5-C), 153,0 (3-C), 220,3 (17-C=O).

ESI-HRMS:  $m/z$  314,1394  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 314,1398 kalkulált a  $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4]^-$ -ra.

#### 4-Nitro-3-hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (128)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0,83 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,28 – 1,45 (3H, m), 1,42 – 1,62 (3H, m), 1,71 – 1,82 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,06 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,28 – 2,39 (1H, m), 2,39 – 2,48 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,70 (1H, m), 6,86 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz, 2-H), 7,30 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, 1-H), 10,45 (1H, s, 3-OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13,4 (18- $\text{CH}_3$ ), 20,9 ( $\text{CH}_2$ ), 23,4 ( $\text{CH}_2$ ), 24,8 ( $\text{CH}_2$ ), 25,4 ( $\text{CH}_2$ ), 31,1 ( $\text{CH}_2$ ), 35,2 ( $\text{CH}_2$ ), 36,9 (8-CH), 43,1 (9-CH), 47,1 (13-C), 49,2 (14-CH), 114,4 (2-CH), 127,8 (5-C), 127,8 (1-CH), 131,1 (10-C), 140,3 (4-C), 146,3 (3-C), 219,2 (17-C=O).

ESI-HRMS:  $m/z$  314,1394  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 314,1398 kalkulált a  $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4]^-$ -ra.

#### 2-Aminoöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (129)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0,67 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,03 – 1,36 (6H, átfedő m), 1,38 (1H, m), 1,52 – 1,62 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,79 – 1,86 (1H, m), 1,83 – 1,93 (1H, m), 2,01 (1H, s), 2,13 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,61 (1H, m), 3,52 (1H, td,  $J = 8,5, 4,6$  Hz, 17- $\alpha\text{H}$ ), 4,15 (2H, s, 2- $\text{NH}_2$ ), 4,39 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 6,32 (1H, s, 1-H), 6,52 (1H, s, 4-H), 8,52 (1H, s, 3-OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11,1 (18- $\text{CH}_3$ ), 22,7 ( $\text{CH}_2$ ), 26,2 ( $\text{CH}_2$ ), 27,3 ( $\text{CH}_2$ ), 28,3 ( $\text{CH}_2$ ), 29,9 ( $\text{CH}_2$ ), 36,6 ( $\text{CH}_2$ ), 38,8 (8-CH), 42,7 (C-13), 43,7 (9-CH), 49,6 (14-CH), 80,0 (17-CH), 111,6 (4-CH), 114,4 (1-CH), 123,8 (5-C), 130,5 (2-C), 133,8 (10-C), 142,0 (3-C).

ESI-HRMS:  $m/z$  288,1969  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 288,1958 kalkulált a  $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2]^+$ -ra.

#### 4-Aminoöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (130)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0,65 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,02 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,78 – 1,95 (3H, m), 1,99 – 2,08 (1H, m), 2,15 – 2,23 (1H, m), 2,26 – 2,39 (1H, m), 2,48 – 2,56 (1H, m), 3,51 (1H, td,  $J = 8,5, 4,9$  Hz, 17- $\alpha\text{H}$ ), 4,06 (2H, s, 4- $\text{NH}_2$ ), 4,46 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 6,40 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz, 2-H), 6,48 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz, 1-H), 8,76 (1H, s, 3-OH).



**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 24,4 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,0 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,6 (14-CH), 80,1 (17-CH), 111,4 (2-CH), 112,9 (1-CH), 120,9 (5-C), 131,1 (4-C), 133,1 (10-C), 141,5 (3-C).

**ESI-HRMS:** *m/z* 288,1962 [M+H]<sup>+</sup>, 288,1958 kalkulált a [C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2-(Benzilamino)-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131a)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,63 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0,99 – 1,29 (6H, átfedő m), 1,36 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,97 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,60 (1H, m), 3,49 (1H, td, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 17-αH), 4,26 (2H, d, *J* = 5,3 Hz, *N*-CH<sub>2</sub>), 4,38 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 4,85 (1H, t, *J* = 6,2 Hz, 2-NH), 6,35 (2H, d, *J* = 5,0 Hz, 1-H és 4-H), 7,18 – 7,25 (1H, m, 4'-H), 7,27 – 7,37 (4H, m, 2'-H, 3'-H, 5'-H és 6'-H), 8,86 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 28,3 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 47,0 (*N*-CH<sub>2</sub>), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 107,5 (4-CH), 113,7 (1-CH), 123,1 (5-C), 126,4 (4'-C), 127,1 (2'-CH és 6'-CH), 128,1 (3'-CH és 5'-CH), 130,3 (10-C), 134,8 (2-C), 140,7 (1'-C), 142,1 (3-C).

**ESI-HRMS:** *m/z* 378,2440 [M+H]<sup>+</sup>, 378,2428 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2-(4'-Fluorbenzilamino)-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131b)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,63 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,01 – 1,27 (6H, átfedő m), 1,31 – 1,42 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,69 – 1,92 (3H, m), 1,97 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,52 – 2,64 (2H, m), 3,49 (1H, td, *J* = 8,5, 4,7 Hz, 17-αH), 4,22 – 4,27 (2H, m, *N*-CH<sub>2</sub>), 4,38 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 4,90 (1H, s, NH), 6,33 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, 1-H és 4-H), 7,11 (2H, m, 3'-H és 5'-H), 7,37 (2H, m, 2'-H és 6'-H), 8,85 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 28,3 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 46,2 (*N*-CH<sub>2</sub>), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 107,6 (1-CH), 113,7 (4-CH), 114,7 (2 x CH, d, *J* = 21,2 Hz, 3''-CH és 5''-CH), 123,2 (5-C), 128,9 (2 x CH, d, *J* = 8,1 Hz, 2''-CH és 6''-CH), 130,3 (10-C), 134,6 (2-C), 136,9 (1C, d, *J* = 2,9 Hz, 1''-C), 142,1 (3-C), 160,9 (1C, d, *J* = 241,7 Hz, 4''-C).

**ESI-HRMS:** *m/z* 396,2341 [M+H]<sup>+</sup>, 396,2333 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>FNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2-(4'-Klórbenzilamino)-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131c)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,62 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,00 – 1,28 (6H, átfedő m), 1,30 – 1,41 (1H, m), 1,54 (1H, m), 1,67 – 1,74 (1H, m), 1,74 – 1,80 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,91 – 2,06 (2H, m), 2,51 – 2,65 (2H, m), 3,48 (1H, td, *J* = 8,5, 4,7 Hz, 17-αH), 4,25 (2H, d, *J* = 5,7 Hz, *N*-CH<sub>2</sub>), 4,43 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 5,02 (1H, t, *J* = 6,3 Hz, 2-NH), 6,28 (1H, s, 1-H), 6,33 (1H, s, 4-H), 7,35 (4H, s, 2'-H, 3'-H, 5'-H és 6'-H), 8,92 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 28,4 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,9 (9-CH), 46,1 (*N*-CH<sub>2</sub>), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 107,5 (1-CH), 113,7 (4-CH), 123,3 (5-C), 128,1 (3'-CH és 5'-CH), 128,9 (2'-CH és 6'-CH), 130,3 (4'-C), 130,9 (10-C), 134,5 (2-C), 140,0 (1'-C), 142,2 (3-C).

**ESI-HRMS:** *m/z* 412,2049 [M+H]<sup>+</sup>, 412,2038 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2-(4'-Brómbenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131d)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,63 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,00 – 1,09 (1H, m), 1,11 – 1,27 (5H, átfedő m), 1,36 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,68 – 1,78 (1H, m), 1,75 – 1,81 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,92 – 2,06 (2H, m), 2,52 – 2,64 (2H, m), 3,49 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 4,24 (2H, d, *J* = 5,5 Hz, *N*-CH<sub>2</sub>), 4,38 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 4,98 (1H, t, *J* = 6,4 Hz, 2-NH), 6,29 (1H, s, 1-H), 6,34 (1H, s, 4-H), 7,30 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, 2'-H és 6'-H), 7,48 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, 3'-H és 5'-H), 8,86 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 28,3 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 46,2 (*N*-CH<sub>2</sub>), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 107,5 (1-CH), 113,7 (4-CH), 119,2 (4'-C), 123,3 (5-C), 129,3 (2'-CH és 6'-CH), 130,3 (10-C), 130,9 (3'-CH és 5'-CH), 134,5 (2-C), 140,4 (3-C), 142,2 (1'-C).

**ESI-HRMS:** *m/z* 456,1542 [M+H]<sup>+</sup>, 456,1533 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2-(4'-Cianobenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131f)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,61 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0,99 – 1,35 (7H, átfedő m), 1,32 – 1,40 (1H, m), 1,54 (1H, m), 1,67 – 1,78 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,89 – 2,04 (2H, m), 2,51 – 2,64 (2H, m), 3,48 (1H, td, *J* = 8,5, 4,7 Hz, 17-αH), 4,37 (2H, d, *J* = 6,0 Hz, *N*-CH<sub>2</sub>), 4,42 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 5,21 (1H, t, *J* = 6,4 Hz, 2-NH), 6,21 (1H, s, 1-H), 6,34 (1H, s, 4-H), 7,52 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, 2'-H és 6'-H), 7,76 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, 3'-H és 5'-H), 8,96 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 28,4 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 46,4 (*N*-CH<sub>2</sub>), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 107,5 (1-CH), 109,1 (4'-C), 113,8 (4-CH), 119,0 (4'-CN), 123,4 (5-C), 127,9 (2'-CH és 6'-CH), 130,3 (10-C), 132,1 (3'-CH és 5'-CH), 134,3 (2-C), 142,3 (3-C), 147,4 (1'-C).

**ESI-HRMS:** *m/z* 403,2391 [M+H]<sup>+</sup>, 403,2380 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2-(4'-Metilbenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131g)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,64 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,24 (6H, átfedő m), 1,31 – 1,42 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,69 – 1,76 (1H, m), 1,79 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,93 – 2,02 (1H, m), 2,04 – 2,11 (1H, m), 2,27 (3H, s, 4'-Me), 2,47 – 2,66 (2H, m), 3,50 (1H, td, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 17-αH), 4,20 (2H, s, *N*-CH<sub>2</sub>), 4,38 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 2-NH), 4,77 (1H, s, 17-OH), 6,33 (1H, s, 1-H), 6,37 (1H, s, 4-H), 7,11 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, 3'-H és 5'-H), 7,23 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, 2'-H és 6'-H), 8,83 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 20,5 (CH<sub>2</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 28,3 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 46,8 (*N*-CH<sub>2</sub>), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 107,5 (1-CH), 113,6 (4-CH), 123,1 (4'-C), 127,1 (3'-CH és 5'-CH), 128,6 (2'-CH és 6'-CH), 130,3 (5-C), 134,80 (1'-C), 135,4 (10-C), 137,5 (2-C), 142,1 (3-C).

**ESI-HRMS:** *m/z* 392,2596 [M+H]<sup>+</sup>, 392,2584 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2-(4'-Metoxibenzilamino)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (131h)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,64 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0,99 – 1,28 (6H, átfedő m), 1,36 (1H, m), 1,50 – 1,61 (1H, m), 1,68 – 1,92 (3H, m), 1,98 (1H, m), 2,05 – 2,12 (1H, m), 2,57 (2H, m),

3,49 (1H, td,  $J = 8,5, 4,7$  Hz, 17- $\alpha$ H), 3,72 (3H, s, 4'-OMe), 4,17 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $N$ -CH<sub>2</sub>), 4,43 (1H, d,  $J = 5,1$  Hz, 2-NH), 4,75 (1H, t,  $J = 6,2$  Hz, 17-OH), 6,32 (1H, s, 1-H), 6,36 (1H, s, 4-H), 6,83 – 6,90 (2H, m, 3'-H és 5'-H), 7,23 – 7,28 (2H, m, 2'-H és 6'-H), 8,88 (1H, s, 3-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 28,4 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,9 (9-CH), 46,5 ( $N$ -CH<sub>2</sub>), 49,5 (14-CH), 55,0 (4'-OMe), 80,0 (17-CH), 107,6 (CH), 113,6 (3'-CH és 5'-CH), 123,1 (5-C), 128,4 (2'-CH és 6'-CH), 130,3 (1'-C), 132,5 (10-C), 134,8 (2-C), 142,2 (3-C), 158,0 (4'-C).

ESI-HRMS:  $m/z$  408,2551 [M+H]<sup>+</sup>, 408,2533 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 3'-Benziloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (132a)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,77 (3H, s), 1,17 (1H, m), 1,23 – 1,54 (7H, átfedő m), 1,70 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,94 (1H, m), 2,06 – 2,23 (3H, m), 2,79 – 2,94 (2H, m), 3,72 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,90 – 5,03 (2H, m,  $N$ -CH<sub>2</sub>), 6,75 (1H, s, 1-H), 6,91 (1H, s, 4-H), 7,31 (1H, m, 4''-CH), 7,31 – 7,39 (4H, m, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 29,85(CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,4 (9-CH), 46,2 ( $N$ -CH<sub>2</sub>), 50,3 (14-CH), 81,9 (17-CH), 105,9 (4-CH), 110,1 (1-CH), 127,8 (3''-CH és 5''-CH), 128,3 (4''-CH), 129,1 (1''-C), 129,1 (2''-CH és 6''-CH), 131,6 (2-C), 135,2 (5-C), 136,4 (10-C), 141,2 (3-C), 155,3 (2'-C).

ESI-HRMS:  $m/z$  404,2228 [M+H]<sup>+</sup>, 404,2220 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 3'-(4''-Fluorbenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (132b)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,77 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,13 – 1,75 (9H, átfedő m), 1,88 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,07 – 2,24 (3H, m), 2,80 – 2,94 (2H, m), 3,73 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,88 – 4,99 (2H, m,  $N$ -CH<sub>2</sub>), 6,74 (1H, s, 1-H), 6,91 (1H, s, 4-H), 7,04 (2H, td,  $J = 8,5, 1,4$  Hz), 7,29 – 7,38 (2H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,4 (9-CH), 45,4 ( $N$ -CH<sub>2</sub>), 50,3 (14-CH), 81,9 (17-CH), 105,7 (1-CH), 110,3 (4-CH), 116,1 (2 x CH, d,  $J = 21,7$  Hz, 3''-CH és 5''-CH), 128,8 (2-C), 129,6 (2 x CH, d,  $J = 8,2$  Hz, 2''-CH és 6''-CH), 131,00 (1C, d,  $J = 3,1$  Hz, 1''-C), 131,8 (5-C), 136,4 (C), 141,1 (C), 155,2 (2'-C), 162,7 (1C, d,  $J = 246,9$  Hz, 4''-C).

ESI-HRMS:  $m/z$  422,2136 [M+H]<sup>+</sup>, 422,2126 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 3'-(4''-Klórbenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (132c)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  0,65 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,05 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,57 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,87 (2H, m), 2,14 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,77 – 2,83 (2H, m), 3,52 (1H, td,  $J = 8,5, 4,9$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,47 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 5,02 (2H, s,  $N$ -CH<sub>2</sub>), 7,01 (1H, s, 4-H), 7,13 (1H, s, 1-H), 7,36 – 7,45 (4H, m, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (9-CH és  $N$ -CH<sub>2</sub>), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 106,2 (1-CH), 109,5 (4-CH), 128,6 (2-C), 128,7 (3''-CH és 5''-CH), 129,4 (2''-CH és 6''-CH), 130,9 (4''-C), 132,4 (5-C), 134,9 (1''-C), 136,0 (10-C), 140,2 (3-C), 154,1 (2'-C).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  438,1840  $[M+H]^+$ , 438,1830 kalkulált a  $[C_{26}H_{29}ClNO_3]^+$ -ra.

**3'-(4''-Brómbenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (132d)**

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,77 (3H, s, 18- $CH_3$ ), 1,13 – 1,54 (8H, átfedő m), 1,70 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,07 – 2,24 (3H, m), 2,80 – 2,94 (2H, m), 3,73 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,85 – 4,98 (2H, m), 6,72 (1H, s, 4-H), 6,92 (1H, s, 1-H), 7,22 (2H, s,  $J = 8,4$  Hz, 2''-H és 6''-H), 7,48 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, 3''-H és 5''-H).

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11,2 (18- $CH_3$ ), 23,3 ( $CH_2$ ), 26,7 ( $CH_2$ ), 27,2 ( $CH_2$ ), 29,9 ( $CH_2$ ), 30,8 ( $CH_2$ ), 36,8 ( $CH_2$ ), 38,6 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,4 (9-CH), 45,5 ( $N$ - $CH_2$ ), 50,3 (14-CH), 81,9 (17-CH), 105,6 (1-CH), 110,3 (4-CH), 122,4 (4''-C), 128,8 (2-C), 129,4 (2''-CH és 6''-CH), 131,9 (5-C), 132,3 (3''-CH és 5''-CH), 134,2 (1''-C), 136,5 (10-C), 141,1 (3-C), 155,2 (2'-C).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  482,1335  $[M+H]^+$ , 482,1325 kalkulált a  $[C_{26}H_{29}BrNO_3]^+$ -ra.

**3'-(4''-Nitrobenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (132e)**

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0,65 (3H, s, 18- $CH_3$ ), 1,06 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,58 (1H, m), 1,74 – 1,93 (3H, m), 2,15 (1H, m), 2,24 – 2,32 (1H, m), 2,81 (2H, m), 3,51 (1H, td,  $J = 8,5$ , 4,9 Hz, 17- $\alpha$ H), 4,47 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 5,20 (2H, s,  $N$ - $CH_2$ ), 7,05 (1H, s, 4-H), 7,17 (1H, s, 1-H), 7,60 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz, 2''-H és 6''-H), 8,22 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz, 3''-H és 5''-H).

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,2 (18- $CH_3$ ), 22,7 ( $CH_2$ ), 26,2 ( $CH_2$ ), 26,6 ( $CH_2$ ), 29,1 ( $CH_2$ ), 29,9 ( $CH_2$ ), 36,4 ( $CH_2$ ), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (9-CH), 44,1 ( $N$ - $CH_2$ ), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 106,2 (1-CH), 109,6 (4-CH), 123,8 (3''-CH és 5''-CH), 128,5 (2''-CH és 6''-CH), 128,6 (2-C), 131,1 (5-C), 136,2 (10-C), 140,2 (3-C), 143,6 (1''-C), 147,0 (4''-C), 154,1 (2'-C).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  449,2082  $[M+H]^+$ , 449,2071 kalkulált a  $[C_{26}H_{29}N_2O_5]^+$ -ra.

**3'-(4''-Cianobenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (132f)**

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0,65 (3H, s, 18- $CH_3$ ), 1,04 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,57 (1H, m), 1,74 – 1,93 (3H, m), 2,15 (1H, m), 2,23 – 2,31 (1H, m), 2,81 (2H, m), 3,52 (1H, td,  $J = 8,5$ , 4,8 Hz, 17- $\alpha$ H), 4,47 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 5,14 (2H, s,  $N$ - $CH_2$ ), 7,04 (1H, s, 4-H), 7,15 (1H, s, 1-H), 7,53 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz, 2''-H és 6''-H), 7,83 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz, 3''-H és 5''-H).

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,2 (18- $CH_3$ ), 22,7 ( $CH_2$ ), 26,2 ( $CH_2$ ), 26,6 ( $CH_2$ ), 29,1 ( $CH_2$ ), 29,9 ( $CH_2$ ), 36,4 ( $CH_2$ ), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (9-CH), 44,3 ( $N$ - $CH_2$ ), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 106,1 (1-CH), 109,5 (4-CH), 110,5 (4''-CN), 118,5 (4''-C), 128,2 (2''-CH és 6''-CH), 128,6 (2-C), 131,0 (5-C), 132,6 (3''-CH és 5''-CH), 136,1 (10-C), 140,2 (3-C), 141,5 (1''-C), 154,1 (2'-C).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  429,2181  $[M+H]^+$ , 429,2173 kalkulált a  $[C_{27}H_{29}N_2O_3]^+$ -ra.

**3'-(4''-Metilbenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (132g)**

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0,66 (3H, s, 18- $CH_3$ ), 1,04 – 1,47 (7H, átfedő m), 1,58 (1H, m), 1,69 – 1,82 (1H, m), 1,87 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,26 (4 H, m), 2,80 (2H, m), 3,52 (1H, td,

$J = 8,5, 4,9$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,42 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 4,96 (2H, s,  $N$ -CH<sub>2</sub>), 7,00 (1H, s, 4-H), 7,09 (1H, s, 1-H), 7,16 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz, 3''-H és 5''-H), 7,25 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 20,5 (CH<sub>2</sub>), 22,6 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 38,1 (8-CH), 42,6 (13-C), 43,9 (9-CH), 44,5 ( $N$ -CH<sub>2</sub>), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 106,1 (1-CH), 109,3 (4-CH), 127,4 (2''-CH és 6''-CH), 128,6 (2-C), 129,1 (3''-CH és 5''-CH), 130,7 (1''-C), 132,7 (5-C), 135,9 (4''-C), 136,9 (10-C), 140,1 (3-C), 154,1 (2'-C).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  418,2385 [M+H]<sup>+</sup>, 418,2377 kalkulált a [C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-(4''-Metoxibenzil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (132h)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,66 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,10 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,57 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,87 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,25 – 2,33 (1H, m), 2,79 (2H, m), 3,52 (1H, td,  $J = 8,5, 4,7$  Hz, 17- $\alpha$ H), 3,72 (3H, s, 4''-OMe), 4,48 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 4,94 (2H, s,  $N$ -CH<sub>2</sub>), 6,91 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz, 3''-H és 5''-H), 7,00 (1H, s, 4-H), 7,12 (1H, s, 1-H), 7,32 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (9-CH), 44,2 ( $N$ -CH<sub>2</sub>), 49,5 (14-CH), 55,1 (4''-OMe), 79,9 (17-CH), 106,3 (1-CH), 109,4 (4-CH), 114,1 (3''-CH és 5''-CH), 127,8 (1''-C), 128,6 (2-C), 129,0 (2''-CH és 6''-CH), 130,7 (5-C), 135,9 (10-C), 140,1 (3-C), 154,1 (2'-C), 158,9 (4''-C).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  434,2335 [M+H]<sup>+</sup>, 434,2326 kalkulált a [C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **Oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (133)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,45 (7H, átfedő m), 1,58 (1H, m), 1,79 (1H, m), 1,88 (2H, m), 2,16 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,80 (2H, m), 3,52 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,45 (1H, s, 17-OH), 6,92 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz, 1-H és 4-H), 11,32 (1H, s, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,6 (14-CH), 79,9 (17-CH), 106,2 (CH), 109,1 (CH), 128,2 (C), 130,0 (C), 135,6 (C), 141,5 (C), 154,6 (2'-C).

**ESI-HRMS:**  $m/z$  314,1761 [M+H]<sup>+</sup>, 314,1751 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-Metiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol-2'-on (134a)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,68 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,08 – 1,48 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,76 – 1,84 (1H, m), 1,84 – 1,90 (1H, m), 1,87 – 1,95 (1H, m), 2,15 – 2,24 (1H, m), 2,35 – 2,43 (1H, m), 2,79 – 2,89 (2H, m), 3,31 (3H, s,  $N$ -CH<sub>3</sub>), 3,54 (1H, td,  $J = 8,5, 4,8$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,49 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 6,99 (1H, s, 4-H), 7,14 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,9 ( $N$ -CH<sub>3</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (9-CH), 49,6 (14-CH), 79,9 (17-CH), 105,9 (4-CH), 109,1 (1-CH), 129,6 (C), 130,4 (C), 135,9 (C), 140,2 (C), 154,2 (2'-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  328,2 [M+H]<sup>+</sup>, 328,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 3'-Etiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (134b)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,68 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,22 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, *N*-etil-CH<sub>3</sub>), 1,08 – 1,47 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,76 – 1,84 (1H, m), 1,84 – 1,95 (2H, m), 2,15 – 2,24 (1H, m), 2,36 – 2,44 (1H, m), 2,78 – 2,85 (2H, m), 3,53 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 3,83 (2H, q, *J* = 7,2 Hz, *N*-etil-CH<sub>2</sub>), 4,49 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 7,00 (1H, s, 4-H), 7,18 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 12,8 (*N*-etil-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,1 (9-CH), 49,6 (14-CH), 80,0 (17-CH), 105,9 (4-CH), 109,3 (1-CH), 128,6 (C), 130,4 (C), 135,9 (C), 140,2 (C), 153,7 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 342,2 [M+H]<sup>+</sup>, 342,2 kalkulált a [C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 3'-Propiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (134c)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,68 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0,88 (3H, t, *J* = 7,4 Hz, *N*-propil-CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,46 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,63 (1H, m), 1,68 (2H, h, *J* = 7,3 Hz, *N*-propil-CH<sub>2</sub>), 1,76 – 1,84 (1H, m), 1,84 – 1,94 (2H, m), 2,15 – 2,24 (1H, m), 2,37 – 2,44 (1H, m), 2,78 – 2,88 (2H, m), 3,53 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 3,75 (2H, t, *J* = 7,1 Hz, *N*-propil-CH<sub>2</sub>), 4,49 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,99 (1H, s, 4-H), 7,18 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,9 (*N*-propil-CH<sub>3</sub>), 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 20,6 (*N*-propil-CH<sub>2</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (8-CH), 42,7 (13-C), 42,9 (*N*-propil-CH<sub>2</sub>), 44,1 (9-CH), 49,6 (14-CH), 80,0 (17-CH), 106,0 (1-CH), 109,3 (4-CH), 129,0 (C), 130,4 (C), 135,9 (C), 140,1 (3-C), 154,1 (C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 356,2 [M+H]<sup>+</sup>, 356,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 3'-Izopropiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (134d)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,68 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,08 – 1,48 (7H, átfedő m), 1,44 (6H, dd, *J* = 6,9, 2,7 Hz, 2 × *N*-izopropil-CH<sub>3</sub>), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,76 – 1,84 (1H, m), 1,84 – 1,94 (2H, m), 2,15 – 2,24 (1H, m), 2,36 – 2,45 (1H, m), 2,77 – 2,84 (2H, m), 3,53 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-H), 4,48 (1H, hept, *J* = 7,0 Hz, *N*-izopropil-CH), 4,49 (1H, d, *J* = 4,9 Hz, 17-OH), 6,99 (1H, s, 4-H), 7,19 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 19,3 (az egyik *N*-izopropil-CH<sub>3</sub>), 19,4 (a másik *N*-izopropil-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,1 (9-CH), 45,7 (*N*-izopropil-CH), 49,6 (14-CH), 80,0 (17-CH), 106,5 (4-CH), 109,3 (1-CH), 128,0 (C), 130,2 (C), 135,7 (C), 140,2 (C), 153,0 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 356,2 [M+H]<sup>+</sup>, 356,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 3'-Feniloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136a)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,64 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,77 – 1,85 (2H, m), 1,82 – 1,93 (1H, m), 2,09 – 2,21 (2H, m), 2,82 – 2,89 (2H, m), 3,51 (1H, td, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 17-αH), 4,48 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,91 (1H, s, 4-H), 7,13 (1H, s, 1-H), 7,49 (1H, tt, *J* = 5,8, 2,7 Hz, 4''-H), 7,57 – 7,63 (4H, m, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 38,1 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 105,7 (4-CH), 109,7 (1-CH), 125,3 (2''-CH és 6''-CH), 128,2 (4''-CH), 128,9 (2-C), 129,7 (3''-CH és 5''-CH), 131,5 (5-C), 133,4 (10-C), 136,1 (1''-C), 140,3 (3-C), 152,7 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 390,2 [M+H]<sup>+</sup>, 390,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-(4''-Fluorfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136b)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,64 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,77 – 1,85 (2H, m), 1,82 – 1,93 (1H, m), 2,12 – 2,21 (2H, m), 2,82 – 2,89 (2H, m), 3,51 (1H, td, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 17-αH), 4,48 (1H, d, *J* = 4,7 Hz, 17-OH), 6,88 (1H, s, 4-H), 7,13 (1H, s, 1-H), 7,40 – 7,48 (2H, m, 2''-H és 6''-H), 7,62 – 7,69 (2H, m, 3''-H és 5''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 105,6 (4-CH), 109,7 (1-CH), 116,7 (d, *J* = 23,0 Hz, 3''-CH és 5''-CH), 127,9 (d, *J* = 9,0 Hz, 2''-CH és 6''-CH), 129,6 (C), 129,6 (C), 131,5 (C), 136,1 (C), 140,3 (3-C), 152,7 (C=O), 161,2 (d, *J* = 245,5 Hz, 4''-C).

**ESI-MS:** *m/z* 408,2 [M+H]<sup>+</sup>, 408,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-(4''-Klórfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136c)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,65 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,34 (5H, átfedő m), 1,31 – 1,43 (2H, m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,78 – 1,85 (2H, m), 1,83 – 1,94 (1H, m), 2,10 – 2,23 (2H, m), 2,82 – 2,89 (2H, m), 3,51 (1H, td, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 17-αH), 4,48 (1 H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,94 (1H, s, 4-H), 7,13 (1H, s, 1-H), 7,61 – 7,69 (4H, m, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 105,8 (4-CH), 109,8 (1-CH), 127,2 (2''-CH és 6''-CH), 128,7 (C), 129,7 (3''-CH és 5''-CH), 131,7 (C), 132,3 (C), 132,4 (C), 136,2 (C), 140,3 (3-C), 152,5 (C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 424,2 [M+H]<sup>+</sup>, 424,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-(4''-Brómfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136d)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,65 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,07 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,63 (1H, m), 1,78 – 1,85 (2H, m), 1,83 – 1,94 (1H, m), 2,10 – 2,23 (2H, m), 2,82 – 2,89 (2H, m), 3,51 (1H, td, *J* = 8,5, 4,6 Hz, 17-αH), 4,48 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,95 (1H, s, 4-H), 7,13 (1H, s, 1-H), 7,55 – 7,61 (2H, m, 2''-H és 6''-H), 7,76 – 7,83 (2H, m, 3''-H és 5''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,9 (9-CH), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 105,8 (4-CH), 109,8 (1-CH), 120,8 (C), 127,5 (2''-CH és 6''-CH), 128,6 (C), 131,7 (C), 132,7 (3''-CH és 5''-CH), 132,8 (C), 136,2 (C), 140,3 (3-C), 152,5 (C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 468,1 és 470,1 [M+H]<sup>+</sup>, 468,1 és 470,1 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BrNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-(4''-Cianofenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136e)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,65 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,08 – 1,45 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,77 – 1,99 (3H, m), 2,14 – 2,26 (2H, m), 2,80 – 2,89 (2H, m), 3,52 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 4,48 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 7,07 (1H, s, 4-H), 7,16 (1H, s, 1-H), 7,82 – 7,89 (2H, m, 2''-H és 6''-H), 8,05 – 8,11 (2H, m, 3''-H és 5''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,9 (9-CH), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 106,2 (4-CH), 109,9 (1-CH), 110,2 (4''-C), 118,3 (4''-CN) 125,6 (2''-CH és 6''-CH), 127,9 (C), 132,1 (C), 133,9 (3''-CH és 5''-CH), 136,3 (C), 137,7 (C), 140,4 (3-C), 152,2 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 415,2 [M+H]<sup>+</sup>, 415,2 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-(4''-Etilfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136f)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,64 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,24 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, 4''-etil-CH<sub>3</sub>), 1,53 – 1,63 (1H, m), 1,77 – 1,86 (2H, m), 1,83 – 1,93 (1H, m), 2,10 – 2,21 (2H, m), 2,70 (2H, q, *J* = 7,6 Hz, 4''-etil-CH<sub>2</sub>), 2,82 – 2,88 (2H, m), 3,47 – 3,54 (1H, m, 17-αH), 4,48 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,89 (1H, s, 4-H), 7,12 (1H, s, 1-H), 7,43 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,49 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 15,4 (4''-etil-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,8 (4''-etil-CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 105,7 (4-CH), 109,7 (1-CH), 125,3 (2''-CH és 6''-CH), 129,0 (3''-CH és 5''-CH), 129,0 (C), 130,9 (C), 131,4 (C), 136,1 (C), 140,3 (C), 143,9 (C), 152,8 (C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 418,2 [M+H]<sup>+</sup>, 418,2 kalkulált a [C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-(Piridin-3''-il)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol-2'-on (136g)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,65 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,78 – 1,94 (3H, m), 2,10 – 2,23 (2H, m), 2,83 – 2,89 (2H, m), 3,51 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 4,48 (1H, s, 17-OH), 6,97 (1H, s, 4-H), 7,16 (1H, s, 1-H), 7,65 (1H, dd, *J* = 8,2, 4,8 Hz, 5''-H), 8,08 (1H, dt, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 4''-H), 8,68 (1H, dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 6''-H), 8,85 (1H, d, *J* = 2,5 Hz, 2''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,9 (9-CH), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 105,8 (4-CH), 109,8 (1-CH), 124,5 (5''-CH), 128,6 (C), 130,5 (C), 131,9 (C), 133,2 (4''-CH), 136,3 (C), 140,4 (C), 146,5 (2''-CH), 149,0 (6''-CH), 152,7 (C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 391,2 [M+H]<sup>+</sup>, 391,2 kalkulált a [C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **Oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (137)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,20 – 1,56 (7H, átfedő m), 1,58 – 1,78 (2H, m), 1,89 – 1,97 (1H, m), 1,98 – 2,05 (1H, m), 2,07 – 2,19 (1H, m), 2,30 – 2,38 (1H, m), 2,38 – 2,47 (1H, m), 2,98 – 3,05 (2H, m), 3,76 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 7,28 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,98 (1H, s).



**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,6 (9-CH), 50,6 (14-CH), 82,0 (17-CH), 110,3 (4-CH), 116,9 (1-CH), 135,6 (C), 138,0 (C), 138,5 (C), 148,6 (3-C), 152,2 (2'-CH).

**ESI-MS:** *m/z* 298,1 [M+H]<sup>+</sup>, 298,2 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### ***N*-(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-acetamid (138a)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,66 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,02 – 1,44 (7H, átfedő m), 1,53 – 1,62 (1H, m), 1,73 – 1,80 (1H, m), 1,80 – 1,93 (2H, m), 2,02 – 2,17 (2H, m), 2,06 (3H, s, acetamid CH<sub>3</sub>), 2,65 – 2,75 (2H, m), 3,52 (1H, td, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 17-αH), 4,47 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,51 (1H, s, 4-H), 7,46 (1H, s, 1-H), 9,30 (1H, s), 9,40 (1H, s).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 23,4 (acetamid CH<sub>3</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 28,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,5 (9-CH), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 115,9 (4-CH), 119,4 (1-CH), 123,9 (2-C), 130,5 (C), 132,8 (C), 145,8 (3-C), 168,9 (acetamid C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 330,2 [M+H]<sup>+</sup>, 330,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### ***N*-(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-propánamid (138b)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,66 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,07 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, propanoil CH<sub>3</sub>), 1,00 – 1,49 (7H, átfedő m), 1,53 – 1,63 (1H, m), 1,73 – 1,81 (1H, m), 1,81 – 1,93 (2H, m), 2,02 – 2,10 (1H, m), 2,10 – 2,19 (1H, m), 2,37 (2H, q, *J* = 7,6, propanoil CH<sub>2</sub>), 2,61 – 2,75 (2H, m), 3,52 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 4,47 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,52 (1H, s, 4-H), 7,50 (1H, s, 1-H), 9,20 (1H, s), 9,40 (1H, s).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,8 (propanoil CH<sub>3</sub>), 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 28,5 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,5 (9-CH), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 115,9 (4-CH), 119,3 (1-CH), 123,9 (C), 130,6 (C), 132,7 (C), 145,7 (3-C), 172,6 (C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 344,2 [M+H]<sup>+</sup>, 344,2 kalkulált a [C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### ***N*-(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-2-metil-propánamid (138c)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,13 – 1,24 (1H, m), 1,29 (6H, d, *J* = 6,8 Hz, izobutiroil 2 x CH<sub>3</sub>), 1,25 – 1,58 (7H, átfedő m), 1,65 – 1,75 (1H, m), 1,82 – 1,91 (1H, m), 1,91 – 1,98 (1H, m), 2,07 – 2,19 (2H, m), 2,19 – 2,27 (1H, m), 2,62 (1H, m, izobutiroil CH), 2,77 – 2,83 (2H, m), 3,73 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,74 (1H, s, 4-H), 6,87 (1H, s, 1-H), 7,37 (1H, s), 8,67 (1H, s).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 19,9 (izobutiroil 2 x CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,3 (izobutiroil CH), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 43,4 (13-C), 43,9 (9-CH), 50,2 (14-CH), 82,0 (17-CH), 119,0 (4-CH), 119,8 (1-CH), 123,2 (2-C), 132,7 (C), 136,2 (C), 146,7 (3-C), 177,2 (izobutiroil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 358,2 [M+H]<sup>+</sup>, 358,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### ***N*-(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-2,2-dimetil-propánamid (138d)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,66 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,05 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,22 (9H, s, pivaloil 3 x CH<sub>3</sub>), 1,53 – 1,63 (1H, m), 1,73 – 1,81 (1H, m), 1,81 – 1,94 (2H, m), 2,02 – 2,11 (1H, m), 2,13 – 2,20 (1H, m), 2,63 – 2,72 (2H, m), 3,52 (1H, td, *J* = 8,5, 4,6 Hz, 17-αH), 4,47 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,53 (1H, s, 4-H), 7,63 (1H, s, 1-H), 8,55 (1H, s), 9,37 (1H, s).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (pivaloil 3 x CH<sub>3</sub>), 28,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,6 (9-CH), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 115,5 (4-CH), 119,0 (1-CH), 124,0 (C), 130,7 (C), 132,6 (C), 145,6 (C), 176,5 (pivaloil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 372,3 [M+H]<sup>+</sup>, 372,3 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### ***N*-(3,17β-dihidroxiösztro-1,3,5(10)-trién-2-il)-2,2,2-trifluor-acetamid (138e)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,26 (3H, m), 1,24 – 1,28 (1H, m), 1,26 – 1,35 (2H, m), 1,32 – 1,43 (1H, m), 1,53 – 1,63 (1H, m), 1,75 – 1,94 (3H, m), 2,04 – 2,12 (1H, m), 2,13 – 2,21 (1H, m), 2,68 – 2,79 (2H, m), 3,52 (1H, td, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 17-αH), 4,47 (1H, d, *J* = 4,7 Hz, 17-OH), 6,60 (1H, s, 4-H), 7,17 (1H, s, 1-H), 9,50 (1H, s, 2-NH), 10,36 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 28,7 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,3 (9-CH), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 115,7 (4-CH), 116,1 (1C, q, *J* = 288,7 Hz, CF<sub>3</sub>), 119,7 (C), 123,1 (1-CH), 130,8 (C), 136,1 (C), 148,8 (C), 155,0 (1C, q, *J* = 36,0 Hz, C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 384,2 [M+H]<sup>+</sup>, 384,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-Metiloxazolo[4',5':2,3]ösztro-1,3,5(10)-trién-17β-ol (139a)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,10 – 1,51 (7H, átfedő m), 1,55 – 1,65 (1H, m), 1,78 – 1,85 (1H, m), 1,85 – 1,95 (2H, m), 2,20 – 2,29 (1H, m), 2,33 – 2,41 (1H, m), 2,55 (3H, s, 2'-CH<sub>3</sub>), 2,88 – 2,94 (2H, m), 3,54 (1H, td, *J* = 8,5, 4,7 Hz, 17-αH), 4,49 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 7,29 (1H, s, 4-H), 7,50 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 14,0 (2'-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,9 (9-CH), 49,7 (14-CH), 80,0 (17-CH), 109,3 (4-CH), 115,1 (1-CH), 133,5 (C), 136,7 (C), 139,4 (C), 148,7(3-C), 163,0 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 312,2 [M+H]<sup>+</sup>, 312,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-Etiloxazolo[4',5':2,3]ösztro-1,3,5(10)-trién-17β-ol (139b)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,18 – 1,28 (1H, m), 1,43 (3H, t, *J* = 7,6 Hz, 2'-etil CH<sub>3</sub>), 1,26 – 1,66 (7H, m), 1,67 – 1,77 (1H, m), 1,87 – 1,97 (1H, m), 1,95 – 2,03 (1H, m), 2,08 – 2,19 (1H, m), 2,27 – 2,43 (2H, m), 2,92 (2H, q, *J* = 7,6 Hz, 2'-etil CH<sub>2</sub>), 2,95 – 3,02 (2H, m, 6-H<sub>2</sub>), 3,75 (1H, t, *J* = 8,6 Hz, 17-αH), 7,17 (1H, s, 4-H), 7,59 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,1 (CH<sub>3</sub>), 11,2 (CH<sub>3</sub>), 22,3 (CH<sub>2</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,4 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,5 (9-CH), 50,5 (14-CH), 82,0 (17-CH), 109,7 (4-CH), 115,9 (1-CH), 134,1 (C), 137,1 (C), 139,8 (C), 149,4 (3-C), 167,8 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 326,2 [M+H]<sup>+</sup>, 326,2 kalkulált a [C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2'-Izopropiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (139c)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,18 – 1,66 (8H, átfedő m), 1,43 (6H, d, *J* = 6,9 Hz, 2'-izopropil 2 x CH<sub>3</sub>) 1,68 – 1,77 (1H, m), 1,87 – 2,06 (2H, m), 2,08 – 2,19 (1H, m), 2,27 – 2,42 (2H, m), 2,95 – 3,05 (2H, m), 3,20 (1H, m, 2'-izopropil CH), 3,75 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 7,18 (1H, s, 4-H), 7,61 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 20,5 (2'-izopropil 2 x CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,4 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (2'-izopropil CH), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,5 (9-CH), 50,4 (14-CH), 82,0 (17-CH), 109,7 (4-CH), 116,0 (1-CH), 134,1 (C), 137,1 (C), 139,7 (C), 149,3 (3-C), 171,0 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 340,3 [M+H]<sup>+</sup>, 340,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2'-terc-Butiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (139d)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,18 – 1,66 (8H, átfedő m), 1,47 (9H, s, 2'-terc-butil 3 x CH<sub>3</sub>), 1,67 – 1,77 (1H, m), 1,88 – 1,95 (1H, m), 1,96 – 2,02 (1H, m), 2,09 – 2,19 (1H, m), 2,28 – 2,42 (2H, m), 2,94 – 3,05 (2H, m), 3,75 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 7,18 (1H, s, 4-H), 7,63 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,4 (CH<sub>2</sub>), 28,6 (2'-terc-butil 3 x CH<sub>3</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 34,3 (2'-terc-butil C), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,9 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,6 (9-CH), 50,6 (14-CH), 82,0 (17-CH), 109,8 (4-CH), 116,1 (1-CH), 134,1 (C), 137,1 (C), 139,8 (C), 149,4 (3-C), 173,2 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 354,2 [M+H]<sup>+</sup>, 354,2 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2'-Trifluorometiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (139e)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,05 – 1,53 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,77 – 1,87 (1H, m), 1,85 – 1,94 (2H, m), 2,21 – 2,30 (1H, m), 2,35 – 2,43 (1H, m), 2,94 – 3,02 (2H, m), 3,53 (1H, td, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 17-αH), 4,51 (1H, d, *J* = 4,1 Hz, 17-OH), 7,61 (1H, s, 4-H), 7,81 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,7 (9-CH), 49,7 (14-CH), 79,9 (17-CH), 110,8 (4-CH), 116,7 (1C, q, *J* = 270,8 Hz, 2'-CF<sub>3</sub>), 117,5 (1-CH), 137,0 (C), 138,4 (C), 139,6 (C), 148,5 (3-C), 149,7 (1C, q, *J* = 42,7 Hz, 2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 366,2 [M+H]<sup>+</sup>, 366,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2'-Feniloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143a)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,68 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,09 – 1,54 (7H, átfedő m), 1,55 – 1,65 (1H, m), 1,78 – 1,90 (2H, m), 1,87 – 1,94 (1H, m), 2,21 – 2,30 (1H, m), 2,34 – 2,44 (1H, m), 2,92 – 2,98 (2H, m), 3,54 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 4,34 (1H, bs, 17-OH), 7,42 (1H, s, 4-H), 7,56 – 7,64 (3H, m, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,66 (1H, s, 1-H), 8,13 – 8,20 (2H, m, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,9 (9-CH), 49,7 (14-CH), 80,0 (17-

CH), 109,8 (4-CH), 115,9 (1-CH), 126,7 (1''-C), 127,0 (2''-CH és 6''-CH), 129,2 (3''-CH és 5''-CH), 131,6 (4''-CH), 134,9 (C), 137,6 (C), 139,8 (C), 148,5 (3-C), 161,6 (2'-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  374,2 [M+H]<sup>+</sup>, 374,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### **2'-(4''-Fluorfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143b)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,19 – 1,78 (9H, átfedő m), 1,89 – 1,98 (1H, m), 1,98 – 2,05 (1H, m), 2,09 – 2,22 (1H, m), 2,30 – 2,39 (1H, m), 2,39 – 2,46 (1H, m), 2,99 – 3,05 (2H, m), 3,76 (1H, td,  $J = 8,6, 5,3$  Hz, 17-αH), 7,20 (2H, t,  $J = 8,4, 8,4$  Hz, 3''-H és 5''-H), 7,27 (1H, s, 4-H), 7,68 (1H, s, 1-H), 8,22 (2H, dd,  $J = 8,6, 5,3$  Hz, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,5 (9-CH), 50,4 (14-CH), 82,0 (17-CH), 109,9 (4-CH), 116,1 (1-CH), 116,3 (3''-CH és 5''-CH), 129,7 (2 x CH, d,  $J = 8,7$  Hz, 3''-CH és 5''-CH), 135,0 (C), 137,8 (C), 140,4 (C), 149,3 (C), 161,8 (2'-C), 164,7 (1C, d,  $J = 252,2$  Hz, 4''-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  392,2 [M+H]<sup>+</sup>, 392,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### **2'-(4''-Klórfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143c)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,20 – 1,57 (7H, átfedő m), 1,59 – 1,79 (2H, m), 1,90 – 1,98 (1H, m), 1,98 – 2,06 (1H, m), 2,09 – 2,20 (1H, m), 2,39 – 2,46 (1H, m), 2,39 – 2,46 (1H, m), 2,99 – 3,06 (2H, m), 3,76 (1H, td,  $J = 8,5, 5,5$  Hz, 17-αH), 7,27 (1H, s, 4-H), 7,49 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz, 3''-H és 5''-H), 7,69 (1H, s, 1-H), 8,16 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,6 (9-CH), 50,6 (14-CH), 82,0 (17-CH), 110,0 (4-CH), 116,5 (1-CH), 126,2 (1''-C), 128,9 (2''-CH és 6''-CH), 129,4 (3''-CH és 5''-CH), 135,4 (C), 137,6 (C), 138,1 (C), 140,6 (C), 149,4 (C), 161,8 (2'-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  408,2 [M+H]<sup>+</sup>, 408,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### **2'-(4''-Brómfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143d)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,22 – 1,33 (2H, m), 1,33 – 1,53 (4H, átfedő m), 1,50 – 1,57 (1H, m), 1,60 – 1,81 (2H, m), 1,92 – 2,00 (1H, m), 2,00 – 2,07 (1H, m), 2,11 – 2,25 (1H, m), 2,33 – 2,41 (1H, m), 2,41 – 2,48 (1H, m), 3,01 – 3,08 (2H, m), 3,74 – 3,83 (1H, m, 17-αH), 7,29 (1H, s, 4-H), 7,67 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, 3''-H és 5''-H), 7,71 (1H, s, 1-H), 8,11 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,6 (9-CH), 50,5 (14-CH), 82,0 (17-CH), 110,0 (4-CH), 116,5 (1-CH), 126,0 (C), 126,6 (C), 129,0 (2''-CH és 6''-CH), 132,3 (3''-CH és 5''-CH), 135,4 (C), 138,0 (C), 140,5 (C), 149,3 (C), 161,8 (2'-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  452,1 és 454,1 [M+H]<sup>+</sup>, 452,1 és 454,1 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

**2'-(4''-Cianofenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143f)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,20 – 1,58 (7H, átfedő m), 1,59 – 1,79 (2H, m), 1,91 – 1,98 (1H, m), 1,98 – 2,06 (1H, m), 2,09 – 2,20 (1H, m), 2,31 – 2,39 (1H, m), 2,39 – 2,46 (1H, m), 3,00 – 3,07 (2H, m), 3,76 (1H, td, *J* = 8,4, 5,2 Hz, 17-αH), 7,30 (1H, s, 4-H), 7,73 (1H, s, 1-H), 7,80 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, 3''-H és 5''-H), 8,33 (2H, d, *J* = 8,6 Hz, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,5 (9-CH), 50,5 (14-CH), 82,0 (17-CH), 110,2 (4-CH), 114,5 (4''-C), 116,9 (1-CH), 118,4 (4''-CN), 127,9 (2''-CH és 6''-CH), 131,6 (1''-C), 132,8 (3''-CH és 5''-CH), 136,4 (C), 138,6 (C), 140,4 (C), 149,5 (3-C), 160,6 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 399,2 [M+H]<sup>+</sup>, 399,2 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

**2'-(4''-Metilfenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143g)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,69 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,11 – 1,57 (7H, átfedő m), 1,57 – 1,66 (1H, m), 1,80 – 1,88 (1H, m), 1,86 – 1,95 (2H, m), 2,23 – 2,32 (1H, m), 2,36 – 2,42 (1H, m), 2,40 (3H, s, 4''-Me), 2,93 – 2,99 (2H, m), 3,54 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 4,50 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 7,38 – 7,45 (3H, átfedő m, 4-H és 3''-H, 5''-H), 7,64 (1H, s, 1-H), 8,05 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,1 (CH<sub>2</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,9 (9-CH), 49,7 (14-CH), 80,0 (17-CH), 109,7 (4-CH), 115,7 (1-CH), 123,9 (1''-C), 127,0 (2''-CH és 6''-CH), 129,8 (3''-CH és 5''-CH), 134,6 (C), 137,5 (C), 139,8 (C), 141,7 (C), 148,4 (3-C), 161,8 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 388,2 [M+H]<sup>+</sup>, 388,2 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

**2'-(4''-Metoxifenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143h)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,68 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,10 – 1,44 (6H, átfedő m), 1,41 – 1,54 (1H, m), 1,56 – 1,66 (1H, m), 1,80 – 1,87 (1H, m), 1,87 – 1,95 (2H, m), 2,22 – 2,31 (1H, m), 2,38 – 2,44 (1H, m), 2,91 – 2,98 (2H, m), 3,54 (1H, td, *J* = 8,6, 4,8 Hz, 17-αH), 3,86 (3H, s, 4''-OMe), 4,50 (1H, dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 17-OH), 7,14 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,39 (1H, s, 4-H), 7,61 (1H, s, 1-H), 8,10 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,9 (9-CH), 49,7 (14-CH), 55,5 (4''-OMe), 80,0 (17-CH), 109,6 (4-CH), 114,7 (3''-CH és 5''-CH), 115,5 (1-CH), 119,1 (1''-C), 128,9 (2''-CH és 6''-CH), 134,2 (C), 137,3 (C), 140,0 (C), 148,4 (C), 161,7 (2'-C), 161,9 (4''-C).

**ESI-MS:** *m/z* 404,2 [M+H]<sup>+</sup>, 404,2 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

**2'-(4''-Hidroxifenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143i)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,69 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,11 – 1,54 (7H, átfedő m), 1,56 – 1,66 (1H, m), 1,80 – 1,87 (1H, m), 1,87 – 1,96 (2H, m), 2,23 – 2,31 (1H, m), 2,36 – 2,44 (1H, m), 2,92 – 2,98 (2H, m), 3,55 (1H, td, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 17-αH), 4,50 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,95 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,37 (1H, s, 4-H), 7,59 (1H, s, 1-H), 7,99 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, 2''-H és 6''-H), 10,29 (1H, s, 4''-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (9-CH), 49,7 (14-CH), 80,0 (17-CH), 109,5 (4-CH), 115,4 (1-CH), 116,0 (3''-CH és 5''-CH), 117,4 (1''-C), 129,0 (2''-CH és 6''-CH), 133,9 (C), 137,2 (C), 140,0 (C), 148,4 (C), 160,7 (4''-C), 162,1 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 390,2 [M+H]<sup>+</sup>, 390,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-(3''-Metoxi-4''-hidroxifenil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143j)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,69 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,11 – 1,54 (7H, átfedő m), 1,56 – 1,66 (1H, m), 1,80 – 1,87 (1H, m), 1,87 – 1,95 (2H, m), 2,21 – 2,31 (1H, m), 2,36 – 2,43 (1H, m), 2,91 – 2,98 (2H, m), 3,55 (1H, td, *J* = 8,5, 3,6 Hz, 17-αH), 3,89 (3H, s, 3''-OMe), 4,50 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,96 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, 5''-H), 7,38 (1H, s, 4-H), 7,60 (1H, s, 1-H), 7,58 – 7,65 (2H, m, 2''-H és 6''-H), 9,89 (1H, s, 4''-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (9-CH), 49,7 (14-CH), 55,6 (3''-OMe), 80,0 (17-CH), 109,6 (CH), 110,4 (CH), 115,4 (CH), 115,9 (CH), 117,6 (1''-C), 120,9 (CH), 134,0 (C), 137,2 (C), 140,0 (C), 148,0 (C), 148,4 (C), 150,2 (C), 162,1 (C).

**ESI-MS:** *m/z* 420,2 [M+H]<sup>+</sup>, 420,2 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-(Piridin-4''-il)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143k)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,69 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,12 – 1,56 (7H, átfedő m), 1,57 – 1,66 (1H, m), 1,82 – 1,87 (1H, m), 1,88 – 1,96 (2H, m), 2,25 – 2,33 (1H, m), 2,38 – 2,47 (1H, m), 2,95 – 3,02 (2H, m), 3,55 (1H, td, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 17-αH), 4,51 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 7,51 (1H, s, 4-H), 7,74 (1H, s, 1-H), 8,06 (2H, d, *J* = 5,0 Hz, 2''-H és 6''-H), 8,82 (2H, d, *J* = 5,1 Hz, 3''-H és 5''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,1 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,9 (9-CH), 49,7 (14-CH), 80,0 (17-CH), 110,1 (4-CH), 116,4 (1-CH), 120,6 (2''-CH és 6''-CH), 133,6 (C), 136,3 (C), 138,3 (C), 139,5 (C), 148,7 (C), 150,8 (3''-CH és 5''-CH), 159,6 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 375,2 [M+H]<sup>+</sup>, 375,2 kalkulált a [C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-(Tiofén-2''-il)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (143l)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s), 1,19 – 1,68 (8H, átfedő m), 1,68 – 1,78 (1H, m), 1,89 – 2,06 (2H, m), 2,09 – 2,19 (1H, m), 2,27 – 2,38 (1H, m), 2,36 – 2,44 (1H, m), 2,98 – 3,08 (2H, m), 3,76 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 7,17 (1H, t, *J* = 4,4 Hz, 4''-H), 7,24 (1H, s, 4-H), 7,53 (1H, d, *J* = 5,1 Hz, 5''-H), 7,66 (1H, s, 1-H), 7,87 (1H, d, *J* = 3,8 Hz, 3''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,6 (9-CH), 50,5 (14-CH), 82,0 (17-

CH), 109,8 (4-CH), 116,2 (1-CH), 128,3 (CH), 129,6 (CH), 129,9 (CH), 130,2 (C), 135,0 (C), 137,9 (C), 140,4 (C), 149,0 (3-C), 158,7 (2'-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  380,2 [M+H]<sup>+</sup>, 380,2 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>-ra.

### (2-Nitro-3-hidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,21 – 1,61 (7H, átfedő m), 1,70 – 1,80 (1H, m), 1,87 – 1,97 (2H, m), 2,06 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,14 – 2,22 (1H, m), 2,19 – 2,28 (1H, m), 2,28 – 2,36 (1H, m), 2,81 – 2,97 (2H, m), 4,69 (1H, dd,  $J = 9,1, 7,8$  Hz, 17-αH), 6,84 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz, 4-H), 7,97 (1H, s, 1-H), 10,41 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,1 (8-CH), 42,9 (13-C), 43,4 (9-CH), 49,9 (14-CH), 82,6 (17-CH), 119,0 (4-CH), 121,7 (1-CH), 131,9 (C), 133,8 (C), 149,2 (C), 153,0 (C), 171,3 (acetát C=O).

**ESI-MS:**  $m/z$  358,2 [M-H]<sup>-</sup>, 358,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### (2-Amino-3-hidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (148)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,77 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,13 – 1,40 (6H, átfedő m), 1,43 – 1,54 (1H, m), 1,61 – 1,69 (1H, m), 1,71 – 1,79 (2H, m), 2,01 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,01 – 2,19 (3H, átfedő m), 2,46 – 2,67 (2H, m), 4,21 (2H, s, 2-NH<sub>2</sub>), 4,60 (1H, dd,  $J = 9,1, 7,8$  Hz, 17-αH), 6,31 (1H, s, 4-H), 6,51 (1H, s, 1-H), 8,60 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,9 (18-CH<sub>3</sub>), 20,8 (acetát CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 28,4 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 42,5 (13-C), 43,4 (9-CH), 49,1 (14-CH), 81,9 (17-CH), 111,6 (4-CH), 114,4 (1-CH), 123,6 (C), 130,1 (C), 133,9 (C), 142,1 (C), 170,3 (acetát C=O).

**ESI-MS:**  $m/z$  330,2 [M+H]<sup>+</sup>, 330,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### (2'-(Etilkarboxi)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (149)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,85 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,23 – 1,67 (7H, átfedő m), 1,48 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, etilészter CH<sub>3</sub>), 1,72 – 1,82 (1H, m), 1,90 – 1,98 (2H, m), 2,06 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,17 – 2,30 (1H, m), 2,31 – 2,41 (2H, m), 3,00 – 3,07 (2H, m), 4,54 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz, etilészter CH<sub>2</sub>), 4,70 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz, 17-αH), 7,33 (1H, s, 4-H), 7,77 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 14,3 (etilészter CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 43,0 (13-C), 44,3 (9-CH), 50,2 (14-CH), 63,2 (etilészter CH<sub>2</sub>), 82,7 (17-CH), 110,8 (4-CH), 118,2 (1-CH), 138,8 (C), 139,0 (C), 139,4 (C), 149,5 (3-C), 152,5 (2'-C), 156,9 (etilészter C=O), 171,3 (acetát C=O).

**ESI-MS:**  $m/z$  412,2 [M+H]<sup>+</sup>, 412,2 kalkulált a [C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2'-Karboxamidooxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (150)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,68 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,11 – 1,55 (7H, átfedő m), 1,56 – 1,66 (1H, m), 1,80 – 1,95 (3H, m), 2,24 – 2,33 (1H, m), 2,37 – 2,44 (1H, m), 2,95 – 3,01 (2H,

m), 3,54 (1H, td,  $J = 8,5, 4,3$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,50 (1H, d,  $J = 4,7$  Hz, 17-OH), 7,50 (1H, s, 4-H), 7,70 (1H, s, 1-H), 8,05 (1H, s, az NH<sub>2</sub> egyik H-je), 8,46 (1H, s, az NH<sub>2</sub> másik H-je).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,0 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,7 (14-CH), 79,9 (17-CH), 110,5 (4-CH), 116,8 (1-CH), 137,2 (C), 138,3 (C), 138,6 (C), 148,6 (3-C), 155,3 (2'-C), 156,9 (amid C=O).

ESI-MS:  $m/z$  341,2 [M+H]<sup>+</sup>, 341,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### (2'-(Hidroximetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -il)-acetát (151)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  0,79 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,28 – 1,58 (7H, átfedő m), 1,66 – 1,75 (1H, m), 1,77 – 1,90 (2H, m), 2,02 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,06 – 2,17 (1H, m), 2,26 – 2,34 (1H, m), 2,35 – 2,43 (1H, m), 2,92 – 2,98 (2H, m), 4,60 – 4,67 (3H, átfedő m, 17- $\alpha$ H és a hidroximetil CH<sub>2</sub>), 5,80 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz, hidroximetil OH), 7,37 (1H, s, 4-H), 7,57 (1H, s, 1-H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,9 (18-CH<sub>3</sub>), 20,8 (acetát CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 37,8 (8-CH), 42,4 (13-C), 43,6 (9-CH), 49,2 (14-CH), 56,4 (hidroximetil CH<sub>2</sub>), 81,8 (17-CH), 109,7 (4-CH), 115,8 (1-CH), 134,2 (C), 136,7 (C), 138,9 (C), 148,6 (3-C), 165,1 (2'-C), 170,3 (acetát C=O).

ESI-MS:  $m/z$  370,2 [M+H]<sup>+</sup>, 370,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### (2'-Formiloxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -il)-acetát (152)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,85 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,26 – 1,70 (7H, átfedő m), 1,73 – 1,83 (1H, m), 1,90 – 2,01 (2H, m), 2,07 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,17 – 2,30 (1H, m), 2,32 – 2,44 (2H, m), 2,98 – 3,13 (2H, m), 4,71 (1H, dd,  $J = 9,2, 7,8$  Hz, 17- $\alpha$ H), 7,36 (1H, s, 4-H), 7,82 (1H, s, 1-H), 9,94 (1H, s, 2'-CHO).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,5 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,1 (8-CH), 43,0 (13-C), 44,3 (9-CH), 50,3 (14-CH), 82,7 (17-CH), 111,1 (4-CH), 118,8 (1-CH), 139,3 (C), 140,0 (C), 140,5 (C), 149,3 (C), 157,5 (2'-C), 171,4 (acetát C=O), 179,5 (2'-CHO).

ESI-MS:  $m/z$  368,2 [M+H]<sup>+</sup>, 368,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### (2'-(Fluormetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -il)-acetát (153)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  0,78 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,25 – 1,55 (7H, átfedő m), 1,64 – 1,74 (1H, m), 1,77 – 1,87 (2H, m), 2,02 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,05 – 2,16 (1H, m), 2,25 – 2,34 (1H, m), 2,34 – 2,43 (1H, m), 2,93 – 2,99 (2H, m), 4,62 (1H, dd,  $J = 9,1, 7,8$  Hz, 17- $\alpha$ H), 5,66 (2H, d,  $J = 46,5$  Hz, 2'-CH<sub>2</sub>F), 7,45 (1H, s, 4-H), 7,66 (1H, s, 1-H).

<sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,8 (18-CH<sub>3</sub>), 20,8 (acetát CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>), 37,7 (8-CH), 42,4 (13-C), 43,5 (9-CH), 49,2 (14-CH), 76,4 (1C, d,  $J = 165,0$  Hz, CH<sub>2</sub>F), 81,8 (17-CH), 110,1 (4-CH), 116,4 (1-CH), 135,6 (C), 137,5 (C), 138,4 (C), 148,7 (C), 159,5 (1C, d,  $J = 19,1$  Hz, 2'-C), 170,3 (acetát C=O).

ESI-MS:  $m/z$  372,2 [M+H]<sup>+</sup>, 372,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.



**(2'-(Difluormetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (154)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,78 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,27 – 1,56 (7H, átfedő m), 1,65 – 1,74 (1H, m), 1,83 (2H, m), 2,02 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,06 – 2,17 (1H, m), 2,32 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,91 – 3,01 (2H, m), 4,62 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 7,38 (1H, t, *J* = 51,9 Hz, 2'-CH<sub>2</sub>F), 7,55 (1H, s, 4-H), 7,75 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,8 (18-CH<sub>3</sub>), 20,8 (acetát CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>), 37,6 (8-CH), 42,4 (13-C), 43,5 (9-CH), 49,2 (14-CH), 81,8 (17-CH), 107,7 (1C, t, *J* = 237,8 Hz, 2'-CH<sub>2</sub>F), 110,5 (4-CH), 117,0 (1-CH), 137,1 (C), 137,5 (C), 138,4 (C), 148,3 (C), 155,2 (1C, t, *J* = 28,7 Hz, 2'-C), 170,3 (acetát C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 390,2 [M+H]<sup>+</sup>, 390,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

**2'-(Hidroximetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (155)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,68 (3H, s), 1,10 – 1,52 (7H, átfedő m), 1,55 – 1,65 (1H, m), 1,78 – 1,88 (1H, m), 1,85 – 1,95 (2H, m), 2,21 – 2,30 (1H, m), 2,34 – 2,42 (1H, m), 2,90 – 2,96 (2H, m), 3,54 (1H, td, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 17-αH), 4,50 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 4,64 (2H, d, *J* = 6,0 Hz, hidroximetil CH<sub>2</sub>), 5,80 (1H, t, *J* = 6,3 Hz, hidroximetil OH), 7,36 (1H, s, 4-H), 7,57 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,9 (9-CH), 49,7 (14-CH), 56,4 (hidroximetil CH<sub>2</sub>), 80,0 (17-CH), 109,7 (4-CH), 115,7 (1-CH), 134,3 (C), 137,0 (C), 138,9 (C), 148,5 (3-C), 165,1 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 328,2 [M+H]<sup>+</sup>, 328,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

**2'-(Fluormetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (156)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,09 – 1,53 (7H, átfedő m), 1,55 – 1,65 (1H, m), 1,78 – 1,87 (1H, m), 1,85 – 1,95 (2H, m), 2,21 – 2,29 (1H, m), 2,35 – 2,42 (1H, m), 2,91 – 2,98 (2H, m), 3,54 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 4,50 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 5,66 (2H, d, *J* = 46,6 Hz, 2'-CH<sub>2</sub>F), 7,44 (1H, s, 4-H), 7,66 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,1 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,7 (14-CH), 76,4 (1C, d, *J* = 164,9 Hz, 2'-CH<sub>2</sub>F), 80,0 (17-CH), 110,0 (4-CH), 116,3 (1-CH), 135,7 (C), 137,8 (C), 138,4 (C), 148,6 (C), 159,5 (1C, d, *J* = 19,1 Hz, 2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 330,2 [M+H]<sup>+</sup>, 330,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

**2'-(Difluormetil)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (157)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,20 – 1,61 (7H, átfedő m), 1,59 – 1,69 (1H, m), 1,69 – 1,78 (1H, m), 1,89 – 1,98 (1H, m), 1,98 – 2,06 (1H, m), 2,09 – 2,20 (1H, m), 2,29 – 2,45 (2H, m), 2,99 – 3,06 (2H, m), 3,76 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,77 (1H, t, *J* = 52,6 Hz, 2'-CHF<sub>2</sub>), 7,32 (1H, s, 4-H), 7,73 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,4 (9-CH), 50,5 (14-CH), 81,9 (17-CH), 107,5 (1C, t, *J* = 240,3 Hz, 2'-CHF<sub>2</sub>), 110,7 (4-CH), 117,6 (1-CH), 137,5 (C), 138,2 (C), 139,0 (C), 149,2 (C), 155,5 (1C, t, *J* = 29,0 Hz, 2'-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  348,2  $[M+H]^+$ , 348,2 kalkulált a  $[C_{20}H_{24}F_2NO_2]^+$ -ra.

### **2'-Merkaptooxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (158)**

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,80 (3H, s, 18- $CH_3$ ), 1,17 – 1,78 (9H, átfedő m), 1,87 – 1,95 (1H, m), 1,96 – 2,06 (1H, m), 2,09 – 2,20 (1H, m), 2,22 – 2,33 (2H, m), 2,89 – 2,99 (2H, m), 3,77 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz, 17- $\alpha$ H), 7,04 (1H, s, 4-H), 7,10 (1H, s, 1-H), 10,76 (1H, s, 2'-SH).

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11,2 (18- $CH_3$ ), 23,3 ( $CH_2$ ), 26,7 ( $CH_2$ ), 27,0 ( $CH_2$ ), 29,9 ( $CH_2$ ), 30,7 ( $CH_2$ ), 36,7 ( $CH_2$ ), 38,5 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,4 (9-CH), 50,3 (14-CH), 81,9 (17-CH), 106,9 (4-CH), 110,2 (1-CH), 128,6 (C), 134,0 (C), 138,5 (C), 147,4 (3-C), 180,8 (2'-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  330,1  $[M+H]^+$ , 330,2 kalkulált a  $[C_{19}H_{24}NO_2S]^+$ -ra.

### **2'-Aminooxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (159)**

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0,67 (3H, s, 18- $CH_3$ ), 1,08 – 1,46 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,76 – 1,82 (1H, m), 1,83 – 1,94 (2H, m), 2,13 – 2,22 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,76 – 2,89 (2H, m, 6- $H_2$ ), 3,53 (1H, td,  $J = 8,5, 4,6$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,48 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 6,96 (1H, s, 4-H), 7,08 (1H, s, 1-H), 7,15 (2H, s, 2'- $NH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,2 (18- $CH_3$ ), 22,8 ( $CH_2$ ), 26,3 ( $CH_2$ ), 27,0 ( $CH_2$ ), 29,3 ( $CH_2$ ), 29,9 ( $CH_2$ ), 36,6 ( $CH_2$ ), 38,5 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,1 (9-CH), 49,7 (14-CH), 80,0 (17-CH), 107,8 (4-CH), 111,8 (3-CH), 128,3 (5-C), 135,3 (10-C), 141,6 (2-C), 146,2 (3-C), 162,3 (2'-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  313,2  $[M+H]^+$ , 313,2 kalkulált a  $[C_{19}H_{25}N_2O_2]^+$ -ra.

### **2'-Metoxioxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (160)**

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0,67 (3H, s, 18- $CH_3$ ), 1,02 – 1,48 (7H, átfedő m), 1,50 – 1,64 (1H, m), 1,76 – 1,84 (1H, m), 1,84 – 1,95 (2H, m), 2,17 – 2,26 (1H, m), 2,30 – 2,39 (1H, m), 2,84 – 2,93 (2H, m), 3,49 – 3,57 (1H, m, 17- $\alpha$ H), 4,13 (3H, s, 2'-OMe), 4,49 (1H, d,  $J = 4,7$  Hz, 17-OH), 7,18 (1H, s, 4-H), 7,37 (1H, s, 1-H).

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,2 (18- $CH_3$ ), 22,8 ( $CH_2$ ), 26,2 ( $CH_2$ ), 26,7 ( $CH_2$ ), 29,3 ( $CH_2$ ), 29,9 ( $CH_2$ ), 36,6 ( $CH_2$ ), 38,3 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,9 (9-CH), 49,7 (14-CH), 58,8 (2'-OMe), 80,0 (17-CH), 109,1 (4-CH), 114,1 (1-CH), 131,6 (C), 136,6 (C), 138,7 (C), 146,3 (C), 163,4 (2'-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  328,2  $[M+H]^+$ , 328,2 kalkulált a  $[C_{20}H_{26}NO_3]^+$ -ra.

### **2'-Pirrolidinooxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161a)**

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  0,67 (3H, s, 18- $CH_3$ ), 1,02 – 1,46 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,76 – 1,83 (1H, m), 1,83 – 1,92 (2H, m), 1,93 – 2,02 (4H, m, pirrolidin 3''- $CH_2$  és 4''- $CH_2$ ), 2,14 – 2,23 (1H, m), 2,27 – 2,34 (1H, m), 2,79 – 2,90 (2H, m), 3,48 – 3,57 (5H, átfedő m, 17- $\alpha$ H, és a pirrolidin 2''- $CH_2$  és 6''- $CH_2$ ), 4,49 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 7,03 (1H, s, 4-H), 7,15 (1H, s, 1-H).

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,2 (18- $CH_3$ ), 22,8 ( $CH_2$ ), 25,0 (pirrolidin 3''- $CH_2$  és 4''- $CH_2$ ), 26,2 ( $CH_2$ ), 27,0 ( $CH_2$ ), 29,3 ( $CH_2$ ), 29,9 ( $CH_2$ ), 36,6 ( $CH_2$ ), 38,5 (8-CH), 42,7 (13-C),

44,1 (9-CH), 47,1 (pirrolidin 2''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 49,7 (14-CH), 80,0 (17-CH), 108,1 (4-CH), 111,9 (1-CH), 128,2 (C), 135,6 (C), 141,6 (C), 146,9 (C), 160,3 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 367,3 [M+H]<sup>+</sup>, 367,2 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

### **2'-Piperidinoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161b)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,02 – 1,45 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,63 (7H, m), 1,76 – 1,83 (1H, m), 1,83 – 1,94 (2H, m), 2,14 – 2,23 (1H, m), 2,27 – 2,34 (1H, m), 2,79 – 2,86 (2H, m), 3,49 – 3,57 (5H, átfedő m, 17-αH, a piperidin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 4,48 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 7,02 (1H, s, 4-H), 7,16 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 23,5 (piperidin 4''-CH<sub>2</sub>), 24,7 (piperidin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,1 (9-CH), 46,1 (piperidin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 49,7 (14-CH), 80,0 (17-CH), 108,1 (4-CH), 112,1 (1-CH), 128,6 (C), 135,7 (C), 141,2 (C), 146,6 (C), 161,7 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 381,3 [M+H]<sup>+</sup>, 381,3 kalkulált a [C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-Morfolinoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161c)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,08 – 1,45 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,75 – 1,83 (1H, m), 1,83 – 1,94 (2H, m), 2,14 – 2,23 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,80 – 2,87 (2H, m), 3,49 – 3,56 (5H, átfedő m, 17-αH, és a morfolin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 3,70 (4H, t, *J* = 4,8 Hz, morfolin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 4,48 (1H, d, *J* = 4,7 Hz, 17-OH), 7,06 (1H, s, 4-H), 7,20 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (9-CH), 45,4 (morfolin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 49,7 (14-CH), 65,4 (morfolin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 80,0 (17-CH), 108,3 (4-CH), 112,5 (1-CH), 129,2 (C), 135,9 (C), 140,7 (C), 146,6 (C), 161,6 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 383,2 [M+H]<sup>+</sup>, 383,2 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-Tiomorfolinoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161d)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,08 – 1,45 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,77 – 1,83 (1H, m), 1,84 – 1,95 (2H, m), 2,14 – 2,23 (1H, m), 2,28 – 2,35 (1H, m), 2,66 – 2,72 (4H, m, tiomorfolin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 2,80 – 2,90 (2H, m), 3,53 (1H, td, *J* = 8,6, 4,6 Hz, 17-αH), 3,83 – 3,88 (4H, m, tiomorfolin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 4,48 (1H, d, *J* = 4,7 Hz, 17-OH), 7,05 (1H, s, 4-H), 7,18 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 25,7 (tiomorfolin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (9-CH), 47,7 (tiomorfolin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 49,7 (14-CH), 80,0 (17-CH), 108,3 (4-CH), 112,4 (1-CH), 129,0 (C), 135,9 (C), 140,8 (C), 146,6 (C), 161,1 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 399,2 [M+H]<sup>+</sup>, 399,2 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-Piperazinoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161e)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,07 – 1,45 (8H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,71 – 1,83 (1H, m), 1,83 – 1,94 (2H, m), 2,14 – 2,23 (1H, m), 2,28 – 2,35 (1H, m), 2,77 (4H, t, *J* = 5,2 Hz, piperazin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 2,80 – 2,87 (2H, m), 3,47 (4H, t, *J* = 5,0 Hz, piperazin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 3,53 (1H, t, *J* = 8,7 Hz, 17-αH), 4,49 (1H, d, *J* = 4,7 Hz, 17-OH), 7,03 (1H, s, 4-H), 7,17 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,1 (9-CH), 44,9 (piperazin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 46,4 (piperazin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 49,7 (14-CH), 80,0 (17-CH), 108,2 (4-CH), 112,3 (1-CH), 128,8 (C), 135,8 (C), 141,0 (C), 146,6 (C), 161,7 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 382,2 [M+H]<sup>+</sup>, 382,3 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-(4''-*N*-Metilpiperazino)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161f)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s), 1,08 – 1,46 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,77 – 1,83 (1H, m), 1,83 – 1,95 (2H, m), 2,15 – 2,21 (1H, m), 2,22 (3H, s, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,28 – 2,35 (1H, m), 2,41 (4H, t, *J* = 5,0 Hz, piperazin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 2,80 – 2,87 (2H, m), 3,55 (5H, átfedő m, 17-αH, piperazin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 4,49 (1 H, d, *J* = 4,9 Hz, 17-OH), 7,05 (1H, s, 4-H), 7,18 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (*N*-CH<sub>3</sub>), 45,2 (piperazin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 45,7 (9-CH), 49,7 (14-CH), 53,6 (piperazin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 80,0 (17-CH), 108,2 (4-CH), 112,4 (1-CH), 129,0 (C), 135,9 (C), 140,9 (C), 146,6 (C), 161,6 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 396,3 [M+H]<sup>+</sup>, 396,3 kalkulált a [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-(4''-*N*-Etilpiperazino)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161g)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,15 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, *N*-etil CH<sub>3</sub>), 1,16 – 1,61 (8H, átfedő m), 1,65 – 1,75 (1H, m), 1,84 – 1,93 (1H, m), 1,93 – 2,00 (1H, m), 2,06 – 2,18 (1H, m), 2,23 – 2,38 (2H, m), 2,53 (2H, q, *J* = 7,2 Hz, *N*-etil CH<sub>2</sub>), 2,61 (4H, t, *J* = 5,0 Hz, piperazin 2 x CH<sub>2</sub>), 2,84 – 2,98 (2H, m), 3,70 – 3,77 (5H, átfedő m, a piperazin másik 2 x CH<sub>2</sub> és 17-αH), 6,95 (1H, s, 4-H), 7,31 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 11,7 (*N*-etil CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,5 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,9 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,7 (9-CH), 45,5 (*N*-etil CH<sub>2</sub>), 50,4 (14-CH), 52,0 (piperazin 2 x CH<sub>2</sub>), 52,6 (piperazin másik 2 x CH<sub>2</sub>), 82,0 (17-CH), 108,6 (4-CH), 113,1 (1-CH), 129,9 (C), 136,5 (C), 141,2 (C), 147,3 (3-C), 162,1 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 410,3 [M+H]<sup>+</sup>, 410,3 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2'-(4''-*N*-Izopropilpiperazino)-oxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (161h)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0,98 (6H, d, *J* = 6,5 Hz, *N*-izopropil 2 x CH<sub>3</sub>), 1,08 – 1,45 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,76 – 1,83 (1H, m), 1,83 – 1,94 (2H, m), 2,14 – 2,23 (1H, m), 2,27 – 2,35 (1H, m), 2,47 – 2,56 (4H, m, piperazin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 2,71 (1H, m, izopropil CH), 2,79 – 2,88 (2H, m), 3,50 – 3,56 (5H, átfedő m, 17-αH, piperazin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 4,49 (1H, d, *J* = 4,7 Hz, 17-OH), 7,04 (1H, s, 4-H), 7,18 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 18,0 (*N*-izopropil 2 x CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 42,7 (13-C), 44,0 (9-CH), 45,7 (piperazin 2''-CH<sub>2</sub> és 6''-CH<sub>2</sub>), 47,3 (piperazin 3''-CH<sub>2</sub> és 5''-CH<sub>2</sub>), 49,7 (14-CH), 53,8 (*N*-izopropil CH), 80,0 (17-CH), 108,2 (4-CH), 112,3 (1-CH), 129,0 (C), 135,8 (C), 140,9 (C), 146,6 (C), 161,6 (2'-C).

**ESI-MS:** *m/z* 424,3 [M+H]<sup>+</sup>, 424,3 kalkulált a [C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2-Formilösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (55)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,16 – 1,63 (8H, átfedő m), 1,67 – 1,77 (1H, m), 1,86 – 1,94 (1H, m), 2,00 (1H, d, *J* = 12,7 Hz), 2,10 – 2,24 (2H, m), 2,31 – 2,40 (1H, m), 2,80 – 2,98 (2H, m), 3,74 (1H, t, *J* = 8,6 Hz, 17-αH), 6,70 (1H, s, 4-H), 7,42 (1H, s, 1-H), 9,82 (1H, s, 2-CHO), 10,76 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,4 (13-C), 43,6 (9-CH), 50,3 (14-CH), 82,0 (17-CH), 117,2 (4-CH), 119,2 (2-C), 130,6 (1-CH), 132,9 (10-C), 148,2 (5-C), 159,5 (3-C), 196,2 (2-CHO).

**ESI-MS:** *m/z* 301,2 [M+H]<sup>+</sup>, 301,2 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **(3-Metoxiösztetra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (58)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,23 – 1,64 (7H, átfedő m), 1,70 – 1,80 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,06 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,16 – 2,27 (2H, m), 2,25 – 2,33 (1H, m), 2,79 – 2,93 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,69 (1H, dd, *J* = 7,8, 9,2 Hz, 17-αH), 6,63 (1H, d, *J* = 2,8 Hz, 4-H), 6,71 (1H, dd, *J* = 2,8, 8,6 Hz, 2-H), 7,20 (1H, dd, *J* = 1,1, 8,6 Hz, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,4 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 37,1 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,1 (13-C), 44,0 (9-CH), 50,0 (14-CH), 55,3 (3-OMe), 82,9 (17-CH), 111,6 (2-CH), 114,0 (4-CH), 126,5 (1-CH), 132,7 (10-C), 138,0 (5-C), 157,6 (3-C), 171,4 (acetát C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 329,2 [M+H]<sup>+</sup>, 329,2 kalkulált [C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **(2-Acetil-3-metoxiösztetra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (59)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,82 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,22 – 1,32 (1H, m), 1,33 – 1,60 (6H, átfedő m), 1,69 – 1,79 (1H, m), 1,85 – 1,94 (2H, m), 2,06 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,14 – 2,28 (2H, m), 2,33 – 2,41 (1H, m), 2,59 (3H, s, acetyl CH<sub>3</sub>), 2,86 – 2,92 (2H, m), 3,87 (3H, s, 3-OMe), 4,68 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,66 (1H, s, 4-H), 7,68 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 32,0 (acetyl CH<sub>3</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 43,0 (13-C), 43,7 (9-CH), 49,9 (14-CH), 55,6 (3-OMe), 82,8 (17-CH), 111,9 (4-CH), 125,8 (2-C), 127,8 (1-CH), 132,8 (C), 143,5 (C), 157,2 (3-C), 171,3 (acetát C=O), 199,7 (acetyl C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 371,2 [M+H]<sup>+</sup>, 371,2 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **(2-Propanoil-3-metoxiösztetra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (162a)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,82 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,15 (3H, t, *J* = 7,3 Hz, propanoil CH<sub>3</sub>), 1,22 – 1,32 (1H, m), 1,30 – 1,39 (1H, m), 1,36 – 1,42 (2H, m), 1,39 – 1,46 (1H, m), 1,43 – 1,51 (1H, m), 1,48 – 1,59 (1H, m), 1,69 – 1,79 (1H, m), 1,85 – 1,94 (2H, m), 2,05 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,14 – 2,28 (2H, m), 2,32 – 2,40 (1H, m), 2,85 – 2,91 (2H, m), 2,91 – 3,02 (2H, m, propanoil CH<sub>2</sub>), 3,86 (3H, s, 3-OMe), 4,68 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,65 (1H, s, 4-H), 7,64 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,7 (propanoil CH<sub>3</sub>), 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 37,1 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 43,0 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,9 (14-CH), 55,6 (3-OMe), 82,8 (17-CH), 111,9 (4-CH), 126,0 (2-C), 127,7 (1-CH), 132,8 (C), 142,9 (C), 156,7 (3-C), 171,3 (acetát C=O), 203,3 (propanoil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 385,2 [M+H]<sup>+</sup>, 385,2 kalkulált a [C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **(2-Izobutiroil-3-metoxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (162b)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,82 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,10 – 1,16 (6H, m, izobutiroil 2 x CH<sub>3</sub>), 1,22 – 1,32 (1H, m), 1,32 – 1,44 (4H, m), 1,44 – 1,53 (1H, m), 1,50 – 1,59 (2H, m), 1,69 – 1,79 (1H, m), 1,84 – 1,94 (2H, m), 2,05 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,14 – 2,26 (2H, m), 2,29 – 2,38 (1H, m), 2,82 – 2,91 (2H, m), 3,44 – 3,56 (1H, hept, izobutiroil CH), 3,84 (3H, s, 3-OMe), 4,68 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,64 (1H, s, 4-H), 7,50 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 18,8 (az egyik izobutiroil CH<sub>3</sub>), 18,9 (a másik izobutiroil CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 40,0 (CH), 43,0 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,9 (14-CH), 55,7 (3-OMe), 82,8 (17-CH), 111,8 (4-CH), 126,3 (2-C), 127,7 (1-CH), 132,8 (C), 142,3 (C), 156,1 (3-C), 171,4 (acetát C=O), 207,8 (izobutiroil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 399,3 [M+H]<sup>+</sup>, 399,3 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **(2-Benzoil-3-metoxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (162c)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,22 – 1,60 (7H, átfedő m), 1,71 – 1,81 (1H, m), 1,82 – 1,90 (1H, m), 1,89 – 1,97 (1H, m), 2,05 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,17 – 2,28 (3H, m), 2,90 – 2,96 (2H, m), 3,67 (3H, s, 3-OMe), 4,68 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,68 (1H, s, 4-H), 7,29 (1H, s, 1-H), 7,41 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,50 – 7,58 (1H, m), 7,78 – 7,85 (2H, m).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 43,0 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,9 (14-CH), 55,8 (3-OMe), 82,8 (17-CH), 111,9 (4-CH), 126,5 (C), 127,3 (1-CH), 128,2 (3'-CH és 5'-CH), 129,9 (2'-CH és 6'-CH), 132,7 (1'-C), 132,7 (4'-CH), 138,4 (C), 141,3 (C), 155,6 (3-C), 171,3 (acetát C=O), 196,8 (benzoil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 433,2 [M+H]<sup>+</sup>, 433,2 kalkulált a [C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **(2-Metiloxoacetyl-3-metoxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (162d)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,82 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,22 – 1,60 (7H, átfedő m), 1,69 – 1,79 (1H, m), 1,86 – 1,95 (2H, m), 2,06 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,14 – 2,28 (2H, m), 2,32 – 2,40 (1H, m), 2,84 – 2,96 (2H, m), 3,82 (3H, s, 3-OMe), 3,90 (3H, s, metilészter CH<sub>3</sub>), 4,65 – 4,72 (1H, m, 17-αH), 6,67 (1H, s, 4-H), 7,78 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 30,5 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 43,0 (13-C), 43,6 (9-CH), 49,9 (14-CH), 52,4 (metilészter CH<sub>3</sub>), 56,4 (3-OMe), 82,7 (17-CH), 112,4 (4-CH), 120,5 (2-C), 127,8 (1-CH), 134,1 (C), 147,1 (C), 158,5 (3-C), 166,2 (metilészter C=O), 171,3 (acetát C=O), 186,3 (karbonil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 415,2 [M+H]<sup>+</sup>, 415,2 kalkulált a [C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### **(2-Acetilözstra-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-il)-acetát (60)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,23 – 1,61 (7H, átfedő m), 1,70 – 1,80 (1H, m), 1,85 – 1,95 (2H, m), 2,07 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,14 – 2,28 (2H, m), 2,26 – 2,33 (1H, m), 2,60 (3H, s, acetil CH<sub>3</sub>), 2,82 – 2,93 (2H, m), 4,66 – 4,73 (1H, m, 17-αH), 6,69 (1H, s, 4-H), 7,59 (1H, s, 1-H), 12,04 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,4 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (acetil CH<sub>3</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 43,0 (13-C), 43,5 (9-CH), 49,9 (14-CH), 82,7 (17-CH), 117,7 (4-CH), 118,0 (2-C), 127,4 (1-CH), 131,5 (10-C), 147,3 (5-C), 160,2 (3-C), 171,4 (acetát C=O), 204,2 (acetil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 355,1 [M+H]<sup>+</sup>, 355,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### **(2-Propanoilözstra-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-il)-acetát (163a)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,23 (3H, t, *J* = 7,3 Hz, propanoil CH<sub>3</sub>), 1,26 – 1,48 (5H, átfedő m), 1,45 – 1,55 (1H, m), 1,52 – 1,62 (1H, m), 1,70 – 1,79 (1H, m), 1,85 – 1,95 (2H, m), 2,07 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,14 – 2,26 (2H, m), 2,26 – 2,34 (1H, m), 2,78 – 2,92 (2H, m), 2,96 – 3,05 (2H, m, propanoil CH<sub>2</sub>), 4,70 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,69 (1H, s, 4-H), 7,63 (1H, s, 1-H), 12,12 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,5 (propanoil CH<sub>3</sub>), 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 31,5 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (8-CH), 43,0 (13-C), 43,6 (9-CH), 50,0 (14-CH), 82,7 (17-CH), 117,5 (2-C), 117,8 (4-CH), 126,5 (1-CH), 131,4 (C), 146,9 (C), 160,2 (3-C), 171,3 (acetát C=O), 206,8 (propanoil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 371,2 [M+H]<sup>+</sup>, 371,2 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

#### **(2-Izobutiroilözstra-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-il)-acetát (163b)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,24 (6H, dd, *J* = 6,4, 6,4 Hz, izobutiroil 2×CH<sub>3</sub>), 1,26 – 1,31 (1H, m), 1,28 – 1,52 (5H, átfedő m), 1,49 – 1,62 (1H, m), 1,70 – 1,80 (1H, m), 1,85 – 1,95 (2H, m), 2,07 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,15 – 2,29 (2H, m), 2,26 – 2,34 (1H, m), 2,79 – 2,93 (2H, m), 3,59 (1H, m, izobutiroil CH), 4,70 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,71 (1H, s, 4-H), 7,66 (1H, s, 1-H), 12,29 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 19,5 (az egyik izobutiroil CH<sub>3</sub>), 19,6 (a másik izobutiroil CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 34,9 (CH), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (CH), 43,0 (13-C), 43,6 (9-CH), 50,0 (14-CH), 82,7 (17-CH), 116,4 (2-C), 118,0 (4-CH), 126,5 (1-CH), 131,4 (C), 147,0 (C), 160,9 (3-C), 171,3 (acetát C=O), 210,5 (izobutiroil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 385,2 [M+H]<sup>+</sup>, 385,2 kalkulált a [C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### (2-Benzoilöszttra-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-il)-acetát (163c)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,18 – 1,31 (1H, m), 1,28 – 1,36 (1H, m), 1,33 – 1,40 (1H, m), 1,37 – 1,44 (1H, m), 1,41 – 1,49 (1H, m), 1,50 – 1,61 (2H, m), 1,70 – 1,79 (1H, m), 1,79 – 1,85 (1H, m), 1,86 – 1,95 (1H, m), 1,98 – 2,06 (1H, s), 2,04 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,10 – 2,27 (2H, m), 2,83 – 2,98 (2H, m), 4,64 – 4,71 (1H, m, 17-αH), 6,79 (1H, s, 4-H), 7,48 (1H, s, 4-H), 7,46 – 7,53 (2H, átfedő m, 3'-H és 5'-H), 7,55 – 7,62 (1H, m, 4'-H), 7,64 – 7,70 (2H, m, 2'-H és 6'-H), 11,82 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,2 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 43,1 (13-C), 43,6 (9-CH), 50,1 (14-CH), 82,7 (17-CH), 117,4 (2-C), 117,8 (4-CH), 128,4 (3'-CH és 5'-CH), 129,3 (2'-CH és 6'-CH), 130,6 (4'-CH), 131,3 (C), 131,9 (1-CH), 138,5 (C), 147,3 (C), 161,2 (3-C), 171,2 (acetát C=O), 201,3 (benzoil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 419,2 [M+H]<sup>+</sup>, 419,2 kalkulált a [C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### (2-(Metiloxoacetyl)-öszttra-1,3,5(10)-trién-3-ol-17β-il)-acetát (163d)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,22 – 1,61 (7H, átfedő m), 1,70 – 1,79 (1H, m), 1,86 – 1,95 (2H, m), 2,06 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,12 – 2,28 (3H, m), 2,81 – 2,97 (2H, m), 3,99 (3H, s, metilészter CH<sub>3</sub>), 4,65 – 4,72 (1H, m, 17-αH), 6,75 (1H, s, 4-H), 7,58 (1H, s, 1-H), 10,98 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (8-CH), 43,0 (13-C), 43,4 (9-CH), 50,0 (14-CH), 53,1 (metilészter CH<sub>3</sub>), 82,7 (17-CH), 114,4 (2-C), 117,9 (4-CH), 128,9 (1-CH), 132,7 (C), 150,1 (C), 161,7 (3-C), 163,2 (metilészter C=O), 171,3 (acetát C=O), 189,8 (karbonil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 399,0 [M-H]<sup>-</sup>, 399,2 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### 2-Acetilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (164a)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,15 – 1,64 (8H, átfedő m), 1,66 – 1,76 (1H, m), 1,83 – 1,93 (1H, m), 1,95 – 2,06 (1H, m), 2,07 – 2,21 (2H, m), 2,29 – 2,37 (1H, m), 2,60 (3H, s, acetyl CH<sub>3</sub>), 2,78 – 2,93 (2H, m), 3,72 – 3,77 (1H, m, 17-αH), 6,69 (1H, s, 4-H), 7,60 (1H, s, 1-H), 12,04 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,2 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (acetyl CH<sub>3</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,3 (13-C), 43,6 (9-CH), 50,2 (14-CH), 81,9 (17-CH), 117,7 (4-CH), 118,0 (2-C), 127,4 (1-CH), 131,7 (10-C), 147,4 (5-C), 160,1 (3-C), 204,2 (acetyl C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 313,0 [M-H]<sup>-</sup>, 313,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### 2-Propanoilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (164b)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,15 – 1,27 (1H, m), 1,20 – 1,28 (3H, m, propanoil CH<sub>3</sub>), 1,27 – 1,62 (7H, átfedő m), 1,66 – 1,76 (1H, m), 1,85 – 1,93 (1H, m), 1,95 – 2,02 (1H, m), 2,08 – 2,21 (2H, m), 2,29 – 2,37 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,93 – 3,05 (2H, m), 3,74 (1H, q, *J* = 7,7 Hz, propanoil CH<sub>2</sub>), 6,69 (1H, s, 4-H), 7,65 (1H, s, 1-H), 12,12 (1H, s, 3-OH).



**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,6 (propanoil CH<sub>3</sub>), 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 31,5 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 43,3 (13-C), 43,7 (9-CH), 50,2 (14-CH), 82,0 (17-CH), 117,4 (2-C), 117,8 (4-CH), 126,5 (1-CH), 131,6 (C), 147,0 (C), 160,2 (3-C), 206,8 (propanoil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 329,2 [M+H]<sup>+</sup>, 329,2 kalkulált a [C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2-Izobutiroilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (164c)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,16 – 1,27 (1H, m), 1,24 (6H, dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, izobutiroil 2×CH<sub>3</sub>), 1,28 – 1,60 (7H, átfedő m), 1,67 – 1,77 (1H, m), 1,85 – 1,93 (1H, m), 1,95 – 2,03 (1H, m), 2,08 – 2,23 (2H, m), 2,29 – 2,38 (1H, m), 2,79 – 2,93 (2H, m), 3,60 (1H, m, izobutiroil CH), 3,75 (1H, t, *J* = 8,7 Hz, 17-αH), 6,71 (1H, s, 4-H), 7,68 (1H, s, 1-H), 12,29 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 19,5 (az egyik izobutiroil CH<sub>3</sub>), 19,6 (a másik izobutiroil CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 34,9 (CH), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (CH), 43,4 (13-C), 43,7 (9-CH), 50,2 (14-CH), 82,0 (17-CH), 116,4 (2-C), 118,0 (4-CH), 126,5 (1-CH), 131,5 (C), 147,1 (C), 160,9 (3-C), 210,5 (izobutiroil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 343,2 [M+H]<sup>+</sup>, 343,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2-Benzoilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (164d)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,77 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,12 – 1,54 (8H, átfedő m), 1,65 – 1,75 (1H, m), 1,84 – 1,94 (2H, m), 2,00 – 2,08 (1H, m), 2,05 – 2,17 (2H, m), 2,79 – 2,98 (2H, m), 3,66 – 3,75 (1H, m, 17-αH), 6,79 (1H, s, 4-H), 7,49 (1H, s, 1-H), 7,48 – 7,55 (2H, m, 3'-H és 5'-H), 7,55 – 7,62 (1H, m, 4'-H), 7,64 – 7,70 (2H, m, 2'-H és 6'-H), 11,85 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,2 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 43,3 (13-C), 43,7 (9-CH), 50,2 (14-CH), 81,9 (17-CH), 117,3 (2-C), 117,8 (4-CH), 128,5 (2'-CH és 6'-CH), 129,2 (3'-CH és 5'-CH), 130,6 (CH), 131,4 (C), 131,9 (CH), 138,4 (C), 147,4 (C), 161,1 (3-C), 201,4 (benzoil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 377,2 [M+H]<sup>+</sup>, 377,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **2-Trifluoracetilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (165)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,15 – 1,24 (1H, m), 1,24 – 1,33 (1H, m), 1,30 – 1,48 (4H, m), 1,45 – 1,60 (2H, m), 1,66 – 1,76 (1H, m), 1,87 – 1,95 (1H, m), 1,96 – 2,05 (1H, m), 2,08 – 2,25 (2H, m), 2,25 – 2,34 (1H, m), 2,82 – 2,98 (2H, m), 3,71 – 3,78 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,79 (1H, s, 4-CH), 7,69 (1H, s, 1-H), 10,86 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,2 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (8-CH), 43,3 (13-C), 43,6 (9-CH), 50,2 (14-CH), 81,9 (17-CH), 112,2 (2-C), 116,8 (1C, q, *J* = 290,2 Hz, CF<sub>3</sub>), 118,3 (4-CH), 127,2 (1C, q, *J* = 3,9 Hz, 1-CH), 133,2 (C), 151,1 (C), 162,4 (C), 183,9 (1C, q, *J* = 34,8 Hz, trifluoracetil C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 367,0 [M-H]<sup>-</sup>, 367,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>-</sup>-ra,

### **(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-metán-1-on oxim (166a)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0.67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1.05 – 1.44 (7H, átfedő m), 1.53 – 1.63 (1H, m), 1.74 – 1.82 (1H, m), 1.82 – 1.94 (2H, m), 2.03 – 2.12 (1H, m), 2.20 – 2.28 (1H, m), 2.71 – 2.77 (2H, m), 3.53 (1H, td, *J* = 8.5, 3.9 Hz, 17-αH), 4.41 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, 17-OH), 6.56 (1H, s, 4-H), 7.34 (1H, s, 1-H), 8.27 (1H, s, HC=N), 9.75 (1H, s, NOH), 11.11 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.1 (18-CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (8-CH), 42.7 (13-C), 43.2 (9-CH), 49.5 (14-CH), 79.9 (17-CH), 115.4 (4-CH), 115.5 (2-C), 125.0 (1-CH), 131.3 (10-C), 139.2 (5-C), 148.6 (HC=N), 153.7 (3-C).

**ESI-MS:** *m/z* 314,0 [M-H]<sup>-</sup>, 314,2 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>-ra

### **(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-etán-1-on oxim (166b)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,79 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,15 – 1,58 (8H, átfedő m), 1,66 – 1,76 (1H, m), 1,84 – 1,93 (1H, m), 1,93 – 2,06 (1H, m), 2,07 – 2,25 (2H, m), 2,29 – 2,37 (1H, m), 2,32 – 2,36 (3H, s, acetoxim CH<sub>3</sub>), 2,80 – 2,87 (2H, m), 3,74 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,68 (1H, s, 4-H), 7,32 (1H, s, 1-H), 7,65 (1H, s, NOH), 10,94 (1H, s, 3-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,9 (CH<sub>3</sub>), 11,2 (CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 39,0 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,0 (9-CH), 50,2 (14-CH), 82,1 (17-CH), 116,4 (2-C), 117,0 (4-CH), 124,5 (1-CH), 131,2 (10-C), 140,3 (5-C), 155,5 (C), 159,8 (C).

**ESI-MS:** *m/z* 328,0 [M-H]<sup>-</sup>, 328,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### **(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-propán-1-on oxim (166c)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,08 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, propanoil oxim CH<sub>3</sub>), 1,07 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,63 (1H, m), 1,75 – 1,82 (1H, m), 1,83 – 1,94 (2H, m), 2,07 – 2,16 (1H, m), 2,28 – 2,35 (1H, m), 2,71 – 2,86 (4H, átfedő m, 6-H<sub>2</sub> és propanoil oxim CH<sub>2</sub>), 3,53 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 4,45 – 4,50 (1H, m, 17-OH), 6,55 (1H, s, 4-H), 7,27 (1H, s, 1-H), 11,27 (1H, s), 11,31 (1H, s).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,0 (CH<sub>3</sub>), 11,2 (CH<sub>3</sub>), 17,6 (CH<sub>2</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,4 (9-CH), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 115,5 (2-C), 116,2 (4-CH), 124,1 (1-CH), 130,6 (C), 138,8 (C), 155,1 (3-C), 162,2 (C=N).

**ESI-MS:** *m/z* 344,2 [M+H]<sup>+</sup>, 344,2 kalkulált a [C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-2-metilpropán-1-on (*E*) oxim (166d/1)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,66 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,14 (6H, dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, izobutiroil oxim 2 × CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,25 (2H, m), 1,24 (1H, s), 1,24 – 1,35 (3H, m), 1,35 – 1,43 (1H, m), 1,53 – 1,63 (1H, m), 1,74 – 1,81 (1H, m), 1,81 – 1,94 (2H, m), 2,04 – 2,13 (1H, m), 2,19 – 2,26 (1H, m), 2,66 – 2,75 (2H, m), 3,38 (1H, m, izobutiroil oxim CH), 3,52 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 4,47 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,51 (1H, s, 4-H), 7,03 (1H, s, 1-H), 10,00 (1H, s), 10,85 (1H, s).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 18,7 (izobutiroil oxim 2 × CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (izobutiroil oxim CH), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,6

(8-CH), 42,8 (13-C), 43,3 (9-CH), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 115,6 (4-CH), 119,2 (2-C), 126,0 (1-CH), 130,0 (C), 137,6 (C), 153,8 (C), 162,9 (C).

**ESI-MS:**  $m/z$  358,2 [M+H]<sup>+</sup>, 358,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-2-metilpropán-1-on (Z) oxim (166d/2)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,66 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,02 és 1,03 (6H, átfedő d, izobutiroil oxim 2 × CH<sub>3</sub>), 1,06 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,53 – 1,63 (1H, m), 1,74 – 1,93 (3H, m), 2,03 – 2,12 (1H, m), 2,15 – 2,22 (1H, m), 2,65 – 2,76 (3H, m), 3,48 – 3,56 (1H, m, 17-αH), 4,45 – 4,49 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,49 (1H, s, 4-H), 6,78 (1H, s, 1-H), 8,74 (1H, bs), 10,26 (1H, bs).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 20,2 (az egyik izobutiroil oxim CH<sub>3</sub>), 20,2 (a másik izobutiroil oxim CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 33,4 (izobutiroil oxim CH), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,4 (9-CH), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 115,3 (4-CH), 120,0 (2-C), 125,5 (1-CH), 130,0 (C), 136,8 (C), 151,4 (C), 159,7 (C).

**ESI-MS:**  $m/z$  358,2 [M+H]<sup>+</sup>, 358,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-(fenil)-metán-on (E) oxim (166e/1)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,61 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0,99 – 1,40 (7H, átfedő m), 1,50 – 1,60 (1H, m), 1,61 – 1,71 (2H, m), 1,72 – 1,80 (1H, m), 1,80 – 1,91 (1H, m), 1,92 – 2,01 (1H, m), 2,71 – 2,77 (2H, m), 3,42 – 3,50 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 4,41 – 4,46 (1H, d, *J* = 4,9 Hz, 17-OH), 6,62 (1H, s), 6,67 (1H, s), 7,25 – 7,31 (2H, m), 7,42 – 7,53 (3H, m), 11,00 (1H, s), 11,40 (1H, s).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,7 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,2 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,1 (9-CH), 49,4 (14-CH), 79,9 (17-CH), 116,1 (4-CH), 117,0 (2-C), 126,5 (1-CH), 128,2 (2'-CH és 6'-CH), 128,4 (3'-CH és 5'-CH), 128,6 (4'-CH), 130,4 (C), 132,1 (C), 139,1 (C), 155,0 (C), 159,1 (C).

**ESI-MS:**  $m/z$  390,1 [M-H]<sup>-</sup>, 390,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### **(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-(fenil)-metán-on (Z) oxim (166e/2)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,02 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,75 – 1,84 (2H, m), 1,83 – 1,94 (1H, m), 2,06 – 2,18 (2H, m), 2,74 – 2,81 (2H, m), 3,51 (1H, td, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 17-αH), 4,46 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,57 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,29 – 7,33 (3H, m), 7,37 – 7,42 (2H, m), 8,91 (1H, s), 11,04 (1H, s).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,4 (9-CH), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 115,4 (4-CH), 118,6 (2-CH), 126,2 (1-CH), 126,3 (2'-CH és 6'-CH), 128,1 (3'-CH és 5'-CH), 128,3 (4'-CH), 130,3 (C), 136,8 (C), 137,4 (C), 151,9 (C), 153,9 (C).

**ESI-MS:**  $m/z$  390,1 [M-H]<sup>-</sup>, 390,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### **(3,17β-dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-2,2,2-trifluoretán-1-on (E) és (Z) oxim keverék (166f)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,66 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,05 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,53 – 1,63 (1H, m), 1,75 – 1,94 (3H, m), 2,04 – 2,13 (1H, m), 2,14 – 2,25 (1H, m), 2,68 – 2,81 (2H, m), 3,48 – 3,58 (1H, td, *J* = 8,5, 4,7 Hz, 17-αH), 4,45 – 4,49 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,56 (0,4H, s, *Z* izomer 4-H), 6,58 (0,6H, s, *E* izomer 4-H), 6,88 (0,6H, s, *E* izomer 1-H), 6,98 (0,4H, s, *Z* izomer 1-H), 9,45 (0,6H, *E* izomer 3-OH), 9,61 (0,4H, s, *Z* izomer 3-OH), 12,21 (0,6H, bs, *E* izomer NOH), 12,53 (1H, s, *Z* izomer NOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (*Z* izomer 6-CH<sub>2</sub>), 29,0 (*E* izomer 6-CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (*E* izomer 12-CH<sub>2</sub>), 36,5 (*Z* izomer 12-CH<sub>2</sub>) 38,4 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,2 (*Z* izomer 9-CH), 43,3 (*E* izomer 9-CH), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 112,3 (2-C), 115,1 (*Z* izomer 1-CH), 115,4 (*E* izomer 4-CH), 116,0 (2-C), 118,2, (1C, q, *J* = 282,2 Hz, *Z* izomer CF<sub>3</sub>), 121,2 (1C, q, *J* = 273,7 Hz, *E* izomer CF<sub>3</sub>), 125,8 (*E* izomer 1-CH), 127,4 (*Z* izomer 1-CH), 130,6 (*E* izomer 10-C), 130,7 (*Z* izomer 10-C), 139,5 (*E* izomer 5-C), 139,8 (*Z* izomer 5-C), 144,5 (1C, q, *J* = 32,1 Hz, *E* izomer C=N), 145,1 (1C, q, *J* = 30,3 Hz, *Z* izomer C=N), 152,7 (*E* izomer 3-C), 153,9 (*Z* izomer 3-C).

**ESI-MS:** *m/z* 382,0 [M-H]<sup>-</sup>, 382,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### **2-(3-Hidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-17β-acetoxi-2-il)-2-hidroxiimino-metil-acetát (166g)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,77 (3H, s, 17-CH<sub>3</sub>), 1,22 – 1,41 (6H, átfedő m), 1,44 – 1,55 (1H, m), 1,63 – 1,72 (1H, m), 1,74 – 1,84 (2H, m), 2,01 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,04 – 2,20 (3H, m), 2,71 – 2,78 (2H, m), 3,77 (3H, s, metilészter CH<sub>3</sub>), 4,57 – 4,64 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,56 (1H, s, 4-H), 7,22 (1H, s, 1-H), 9,74 (1H, s, 3-OH), 11,72 (1H, s, NOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,8 (18-CH<sub>3</sub>), 20,8 (acetát CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,7 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (8-CH), 42,4 (13-C), 42,8 (9-CH), 49,0 (14-CH), 51,8 (metilészter CH<sub>3</sub>), 81,8 (17-CH), 114,7 (2-C), 116,0 (4-CH), 124,0 (1-CH), 131,1 (10-C), 140,0 (5-C), 149,6 (C=N), 153,3 (3-C), 163,9 (metilészter C=O), 170,3 (acetát C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 414,1 [M-H]<sup>-</sup>, 414,2 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### **Izoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (169a)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,18 – 1,57 (7H, átfedő m), 1,58 – 1,68 (1H, m), 1,70 – 1,78 (1H, m), 1,89 – 2,08 (2H, m), 2,09 – 2,20 (1H, m), 2,27 – 2,35 (1H, m), 2,35 – 2,44 (1H, m), 3,00 – 3,06 (2H, m), 3,76 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 7,32 (1H, s, 4-H), 7,61 (1H, s, 1-H), 8,60 (1H, d, *J* = 1,1 Hz, 3'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,2 (9-CH), 50,5 (14-CH), 81,9 (17-CH), 108,8 (4-CH), 117,8 (2-CH), 119,7 (1-C), 137,6 (10-C), 141,0 (5-C), 146,2 (3'-CH), 161,1 (3-C).

**ESI-MS:** *m/z* 296,0 [M-H]<sup>-</sup>, 296,2 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### **3'-Metilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (169b)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s 18-CH<sub>3</sub>), 1,19 – 1,32 (1H, m), 1,31 – 1,56 (6H, átfedő m), 1,59 – 1,79 (2H, m), 1,89 – 1,99 (1H, m), 2,02 (1H, m), 2,09 – 2,20 (1H, m), 2,27 – 2,36 (1H, m), 2,39 – 2,47 (1H, m), 2,54 (3H, s, 3'-CH<sub>3</sub>), 2,99 – 3,05 (2H, m), 3,72 – 3,80 (1H, m, 17-αH), 7,24 (1H, s, 4-H), 7,50 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,2 (CH<sub>3</sub>), 11,2 (CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,2 (9-CH), 50,5 (14-CH), 82,0 (17-CH), 109,0 (4-CH), 116,9 (1-CH), 120,6 (2-C), 136,9 (10-C), 140,5 (5-C), 154,9 (C=N), 161,6 (3-C).

**ESI-MS:** *m/z* 312,2 [M+H]<sup>+</sup>, 312,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-Etilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (169c)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,82 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,21 – 1,32 (1H, m), 1,31 – 1,56 (6H, átfedő m), 1,45 (3H, t, *J* = 7,4, 7,4 Hz, etil CH<sub>3</sub>), 1,60 – 1,73 (1H, m), 1,70 – 1,80 (1H, m), 1,90 – 1,98 (1H, m), 1,99 – 2,07 (1H, m), 2,10 – 2,21 (1H, m), 2,28 – 2,37 (1H, m), 2,39 – 2,48 (1H, m), 2,95 – 3,06 (4H, m), 3,73 – 3,81 (1H, m, 17-αH), 7,27 (1H, s, 4-CH), 7,54 (1H, s, 1-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 12,4 (etil CH<sub>3</sub>), 19,1 (CH<sub>2</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,3 (9-CH), 50,5 (14-CH), 82,0 (17-CH), 109,1 (4-CH), 117,0 (1-CH), 119,9 (C), 136,8 (C), 140,4 (C), 159,6 (C), 161,8 (C).

**ESI-MS:** *m/z* 326,2 [M+H]<sup>+</sup>, 326,2 kalkulált a [C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-Izopropilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (169d)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,21 – 1,30 (1H, m), 1,31 – 1,47 (4H, átfedő m), 1,49 (6H, d, *J* = 7,1 Hz, izopropil 2 × CH<sub>3</sub>), 1,47 – 1,56 (2H, m), 1,59 – 1,79 (2H, m), 1,90 – 1,97 (1H, m), 1,99 – 2,06 (1H, m), 2,10 – 2,21 (1H, m), 2,28 – 2,37 (1H, m), 2,39 – 2,46 (1H, m), 2,99 – 3,05 (2H, m), 3,38 (1H, m, izopropil CH), 3,73 – 3,81 (1H, m, 17-αH), 7,27 (1H, s, 4-H), 7,58 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (az egyik izopropil CH<sub>3</sub>), 21,4 (a másik izopropil CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (izopropil CH), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,3 (9-CH), 50,5 (14-CH), 82,0 (17-CH), 109,2 (4-CH), 117,4 (1-CH), 119,2 (2-C), 136,6 (C), 140,3 (C), 162,0 (C), 163,1 (C).

**ESI-MS:** *m/z* 340,2 [M+H]<sup>+</sup>, 340,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-Fenilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (169e)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,20 – 1,53 (7H, átfedő m), 1,61 – 1,80 (2H, m), 1,86 – 1,99 (1H, m), 1,99 – 2,09 (1H, m), 2,09 – 2,21 (1H, m), 2,31 – 2,39 (1H, m), 2,40 – 2,47 (1H, m), 3,03 – 3,09 (2H, m), 3,74 – 3,80 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 7,35 (1H, s, 4-H), 7,47 – 7,60 (3H, átfedő m, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,78 (1H, s, 1-H), 7,90 – 7,97 (2H, m, 2''-H és 6''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,4 (9-CH), 50,6 (14-CH), 82,0 (17-CH), 109,3 (4-CH), 117,9 (1-CH), 119,0 (2-C), 128,2 (2''-CH és 6''-CH), 129,2 (3''-CH és 5''-CH), 129,6 (1''-C), 130,2 (4''-CH), 137,7 (C), 140,7 (C), 157,3 (C), 162,8 (C).

**ESI-MS:** *m/z* 374,2 [M+H]<sup>+</sup>, 374,2 kalkulált a [C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-Trifluorometilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (169f)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,21 – 1,32 (1H, m), 1,31 – 1,43 (2H, m), 1,40 – 1,49 (3H, m), 1,48 – 1,57 (1H, m), 1,61 – 1,79 (2H, m), 1,91 – 1,99 (1H, m), 2,00 – 2,09 (1H, m), 2,09 – 2,20 (1H, m), 2,29 – 2,38 (1H, m), 2,38 – 2,47 (1H, m), 2,99 – 3,11 (2H, m), 3,73 – 3,80 (1H, t, *J* = 8,6 Hz, 17-αH), 7,39 (1H, s, 4-H), 7,66 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,2 (9-CH), 50,5 (14-CH), 81,9 (17-CH), 109,4 (4-CH), 115,7 (2-C), 116,8 (1-CH), 120,5 (1C, q, *J* = 271,3 Hz, CF<sub>3</sub>), 139,6 (C), 142,8 (C), 149,8 (1C, q, *J* = 38,2 Hz, 3'-C), 163,2 (3-C).

**ESI-MS:** *m/z* 368,3 [M+3H]<sup>+</sup>, 366,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

### **(3'-Metilkarboxiizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (169g)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,85 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,27 – 1,42 (1H, m), 1,39 – 1,52 (4H, átfedő m), 1,50 – 1,71 (2H, m), 1,73 – 1,83 (1H, m), 1,90 – 2,00 (2H, m), 2,07 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,20 – 2,30 (1H, m), 2,30 – 2,39 (1H, m), 2,40 – 2,49 (1H, m), 2,98 – 3,11 (2H, m), 4,08 (3H, s, metilészter CH<sub>3</sub>), 4,68 – 4,75 (1H, m, 17-αH), 7,36 (1H, s, 4-H), 7,99 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 43,0 (13-C), 44,1 (9-CH), 50,3 (14-CH), 53,0 (metilészter CH<sub>3</sub>), 82,7 (17-CH), 109,1 (4-CH), 118,2 (2-C), 118,7 (1-CH), 139,2 (C), 141,8 (C), 150,0 (3'-C), 161,0 (3-C), 163,3 (metilészter C=O), 171,3 (acetát C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 398,2 [M+H]<sup>+</sup>, 398,2 kalkulált a [C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-Karboxiizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (174)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,65 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,03 – 1,42 (7H átfedő m), 1,52 – 1,62 (1H, m), 1,72 – 1,79 (1H, m), 1,79 – 1,86 (1H, m), 1,83 – 1,93 (1H, m), 1,99 – 2,08 (1H, m), 2,21 – 2,29 (1H, m), 2,72 – 2,78 (2H, m), 3,47 – 3,54 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 4,49 (1H, bs, 17-OH), 6,66 (1H, s, 4-H), 7,36 (1H, s, 1-H), 10,99 (1H, bs, COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,7 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 38,1 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,0 (9-CH), 49,4 (14-CH), 80,0 (17-CH), 96,3 (C), 115,9 (4-CH), 117,8 (C), 124,2 (C), 129,5 (1-CH), 131,4 (C), 144,1 (C), 158,4 (C).

**ESI-MS:** *m/z* 342,2 [M+H]<sup>+</sup>, 342,2 calcd. for [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

### **3'-Metilkarboxiizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (175)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,21 – 1,58 (7H, átfedő m), 1,62 – 1,79 (2H, m), 1,90 – 1,99 (1H, m), 1,99 – 2,06 (1H, m), 2,09 – 2,23 (1H, m), 2,29 – 2,38 (1H, m), 2,43 – 2,52 (1H, m), 2,98 – 3,10 (2H, m), 3,72 – 3,80 (1H, td, *J* = 8,5, 3,3 Hz, 17-αH), 4,08 (3H, s, metilészter CH<sub>3</sub>), 7,36 (1H, s, 4-CH), 7,99 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,3 (9-CH), 50,5 (14-CH), 53,0 (metilészter CH<sub>3</sub>), 81,9 (17-CH), 109,1 (4-CH), 118,2 (2-C), 118,7 (1-CH), 139,3 (C), 141,8 (C), 150,0 (C), 161,0 (C), 163,3 (metilészter C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 356,2 [M+H]<sup>+</sup>, 356,2 calcd. for [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

### 3'-Karboxamidoizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (176)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0.67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1.11 – 1.44 (6H, átfedő m), 1.47 – 1.66 (2H, m), 1.78 – 1.95 (3H, m), 2.23 – 2.38 (2H, m), 2.91 – 3.05 (2H, m), 3.50 – 3.58 (1H, td, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 17-αH), 4.48 – 4.53 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, 17-OH), 7.51 (1H, s, 4-CH), 7.94 (1H, s, 1-H), 7.98 (1H, s, NH<sub>2</sub> egyik H-je), 8.29 (1H, s, az NH<sub>2</sub> másik H-je).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.1 (18-CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (8-CH), 42.7 (13-C), 43.4 (9-CH), 49.8 (14-H), 79.9 (17-CH), 108.5 (4-CH), 117.7 (2-C), 118.5 (1-CH), 138.4 (C), 141.3 (C), 151.9 (3'-C), 160.7 (3-C), 161.9 (amid C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 341.2 [M+H]<sup>+</sup>, 341.2 calcd. for [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

### (3'-Hidroximetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (177)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,22 – 1,68 (7H, átfedő m), 1,72 – 1,82 (1H, m), 1,89 – 1,97 (2H, m), 2,07 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,11 – 2,18 (1H, t, *J* = 6,3 Hz, hidroximetil OH), 2,18 – 2,29 (1H, m), 2,29 – 2,44 (2H, m), 2,96 – 3,08 (2H, m), 4,67 – 4,74 (1H, m, 17-αH), 5,06 (2H, d, *J* = 6,2 Hz, hidroximetil CH<sub>2</sub>), 7,28 (1H, s, 4-H), 7,67 (1H, d, *J* = 1,4 Hz, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (8-CH), 43,0 (13-C), 44,1 (9-CH), 50,3 (14-CH), 57,1 (hidroximetil CH<sub>2</sub>), 82,7 (17-H), 109,0 (4-CH), 117,5 (1-CH), 118,8 (2-C), 137,4 (10-C), 141,0 (5-C), 157,6 (3'-C), 162,3 (3-C), 171,4 (acetát C=O).

**ESI-MS:** *m/z* 370,2 [M+H]<sup>+</sup>, 370,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### (3'-Formilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (178)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,85 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,24 – 1,70 (7H, átfedő m), 1,72 – 1,82 (1H, m), 1,90 – 2,00 (2H, m), 2,07 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,19 – 2,30 (1H, m), 2,30 – 2,40 (1H, m), 2,40 – 2,49 (1H, m), 2,98 – 3,10 (2H, m), 4,67 – 4,74 (1H, m, 17-αH), 7,39 (1H, s 4-H), 8,05 (1H, s, 1-H), 10,39 (1H, s, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 43,0 (13-C), 44,1 (9-CH), 50,3 (14-CH), 82,7 (17-CH), 109,0 (4-CH), 116,3 (2-C), 118,8 (1-CH), 139,8 (C), 142,1 (C), 155,5 (C), 163,4 (C), 171,4 (acetát C=O), 186,0 (CHO).

**ESI-MS:** *m/z* 368,2 [M+H]<sup>+</sup>, 368,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### (3'-Fluormetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (179)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,85 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,24 – 1,69 (7H, átfedő m), 1,73 – 1,83 (1H, m), 1,90 – 2,00 (2H, m), 2,07 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,18 – 2,30 (1H, m), 2,30 – 2,44 (2H, m), 2,97 – 3,09 (2H, m), 4,68 – 4,75 (1H, m, 17-αH), 5,66 – 5,84 (2H, d, *J* = 47,0 Hz, CH<sub>2</sub>F), 7,32 (1H, s, 4-H), 7,68 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (8-CH), 43,0 (13-C), 44,1 (9-CH), 50,3 (14-

CH), 76,2 (1C, d,  $J = 166,7$  Hz, CH<sub>2</sub>F), 82,7 (17-CH), 109,1 (4-CH), 117,4 (1-CH), 118,7 (2-C), 137,9 (C), 141,4 (C), 154,2 (1C, d,  $J = 22,9$  Hz, 3'-C), 162,4 (3-C), 171,4 (acetát C=O).

**ESI-MS:**  $m/z$  372,2 [M+H]<sup>+</sup>, 372,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **(3'-Difluormetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-il)-acetát (180)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,86 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,27 – 1,71 (7H, átfedő m), 1,72 – 1,83 (1 H, m), 1,91 – 2,00 (2H, m), 2,07 (3H, s, acetát CH<sub>3</sub>), 2,19 – 2,30 (1H, m), 2,30 – 2,37 (1H, m), 2,37 – 2,45 (1H, m), 3,01 – 3,08 (2H, m), 4,67 – 4,76 (1H, t,  $J = 8,4$  Hz, 17-αH), 6,83 – 7,17 (1H, t,  $J = 53,5$  Hz, CHF<sub>2</sub>), 7,36 (1H, s, 4-H), 7,74 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,2 (18-CH<sub>3</sub>), 21,3 (acetát CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 27,8 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (8-CH), 43,0 (13-C), 44,1 (9-CH), 50,4 (14-CH), 82,7 (17-H), 109,2 (4-CH), 110,5 (1C, t,  $J = 236,5$  Hz, CHF<sub>2</sub>), 116,1 (2-C), 117,5 (1-CH), 138,8 (C), 142,2 (C), 153,0 (1C, t,  $J = 30,6$  Hz, C=N), 162,9 (3-C), 171,3 (acetát C=O).

**ESI-MS:**  $m/z$  390,2 [M+H]<sup>+</sup>, 390,2 kalkulált a [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-Hidroximetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (181)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,68 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,12 – 1,44 (6H, átfedő m), 1,44 – 1,57 (1H, m), 1,58 – 1,66 (1H, m), 1,78 – 1,96 (3H, m), 2,22 – 2,30 (1H, m), 2,33 – 2,41 (1H, m), 2,90 – 3,03 (2H, m), 3,55 (1H, td,  $J = 8,5, 4,5$  Hz, 17-αH), 4,50 (1H, d,  $J = 4,7$  Hz, 17-OH), 4,82 (2H, d,  $J = 4,5$  Hz, hidroximetil CH<sub>2</sub>), 5,65 – 5,71 (1H, m, hidroximetil OH), 7,38 (1H, s, 4-H), 7,82 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>), 38,1 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,6 (9-CH), 49,8 (14-CH), 54,7 (hidroximetil CH<sub>2</sub>), 79,9 (17-CH), 108,2 (4-CH), 118,1 (1-CH), 118,9 (2-C), 136,8 (10-C), 140,5 (5-C), 158,4 (3'-C), 161,0 (3-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  328,2 [M+H]<sup>+</sup>, 328,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-Fluormetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (182)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,18 – 1,31 (1H, m), 1,31 – 1,58 (6H, átfedő m), 1,61 – 1,79 (2H, m), 1,90 – 1,99 (1H, m), 1,99 – 2,06 (1H, m), 2,09 – 2,20 (1H, m), 2,28 – 2,37 (1H, m), 2,39 – 2,47 (1H, m), 2,97 – 3,09 (2H, m), 3,72 – 3,79 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz, 17-αH), 5,69 – 5,84 (2H, d,  $J = 47,0$  Hz, CH<sub>2</sub>F), 7,31 (1H, s, 4-H), 7,69 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,2 (9-CH), 50,5 (14-CH), 76,2 (1C, d,  $J = 166,8$  Hz, CH<sub>2</sub>F) 81,9 (17-CH), 109,1 (4-CH), 117,4 (1-CH), 118,7 (2-C), 138,1 (C), 141,5 (C), 154,2 (1C, d,  $J = 22,6$  Hz, 3'-C), 162,4 (3-C).

**ESI-MS:**  $m/z$  330,2 [M+H]<sup>+</sup>, 330,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-Difluormetilizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (183)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,81 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,20 – 1,57 (7H, átfedő m), 1,62 – 1,79 (2H, m), 1,90 – 1,99 (1H, m), 1,99 – 2,07 (1H, m), 2,09 – 2,20 (1H, m), 2,28 – 2,37 (1H, m),



2,39 – 2,48 (1H, m), 2,98 – 3,08 (2H, m), 3,73 – 3,80 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz, 17- $\alpha$ H), 6,82 – 7,14 (1H, t,  $J = 53,5$  Hz, CHF<sub>2</sub>), 7,35 (1H, s, 4-CH), 7,75 (1H, s, 1-CH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 30,5 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 43,4 (13-C), 44,3 (9-CH), 50,6 (14-CH), 81,9 (17-CH), 109,2 (4-CH), 110,5 (1C, t,  $J = 236,5$  Hz, CHF<sub>2</sub>), 116,1 (2-C), 117,5 (1-CH), 138,9 (C), 142,2 (C), 153,0 (1C, t,  $J = 30,8$  Hz, 3'-C), 162,9 (3-C).

ESI-MS:  $m/z$  348,2 [M+H]<sup>+</sup>, 348,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2-Cianoöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (184)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  0,65 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,02 – 1,45 (7H, átfedő m), 1,52 – 1,62 (1H, m), 1,71 – 1,93 (3H, m), 1,99 – 2,10 (1H, m), 2,22 – 2,30 (1H, m), 2,73 – 2,80 (2H, m), 3,51 (1 H, t,  $J = 8,5$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,48 (1H, s, 17-OH), 6,67 (1H, s, 4-H), 7,39 (1H, s, 1-H), 10,63 (1H, s, 3-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,6 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>), 38,1 (8-CH), 42,7 (13-C), 42,9 (9-CH), 49,4 (14-CH), 79,9 (17-CH), 96,2 (2-C), 115,7 (4-CH), 117,5 (2-CN), 129,6 (1-CH), 132,0 (C), 144,2 (C), 157,6 (3-C).

ESI-MS:  $m/z$  298,2 [M+H]<sup>+</sup>, 298,2 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### (3,17 $\beta$ -Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-karboxamidoxim (186)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,07 – 1,44 (8H, átfedő m), 1,54 – 1,62 (1H, m), 1,75 – 1,81 (1H, m), 1,83 – 1,94 (2H, m), 2,04 – 2,13 (1H, m), 2,70 – 2,76 (2H, m), 3,49 – 3,57 (1H, td,  $J = 8,3, 4,7$  Hz, 17- $\alpha$ H), 4,47 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, 17-OH), 6,28 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6,49 (1H, s, 4-H), 7,47 (1H, s, 1-H), 9,85 (1H, s, OH), 11,89 (1H, s, OH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,3 (18-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (8-CH), 42,8 (13-C), 43,7 (9-CH), 49,6 (14-CH), 80,0 (17-CH), 112,2 (2-C), 115,9 (4-CH), 122,6 (1-CH), 130,2 (C), 138,7 (C), 153,7 (C), 154,9 (C).

ESI-MS:  $m/z$  331,2 [M+H]<sup>+</sup>, 331,2 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 3-Hidroxi-2-trifluoracetilöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (191)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,92 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,41 – 1,69 (6H, átfedő m), 1,96 – 2,11 (3H, m), 2,11 – 2,21 (1H, m), 2,21 – 2,33 (1H, m), 2,34 – 2,42 (1H, m), 2,48 – 2,57 (1H, m), 2,87 – 3,03 (2H, m), 6,82 (1H, s, 4-H), 7,69 (1H, s, 1-H), 10,87 (1H, s, 3-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  13,9 (18-CH<sub>3</sub>), 21,7 (CH<sub>2</sub>), 25,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 31,5 (CH<sub>2</sub>), 35,9 (CH<sub>2</sub>), 38,0 (8-CH), 43,6 (13-C), 48,0 (9-CH), 50,5 (14-CH), 112,3 (2-C), 116,7 (1C, q,  $J = 290,0$  Hz, CF<sub>3</sub>), 118,4 (4-CH), 127,3 (1C, q,  $J = 3,9$  Hz, 1-CH), 132,6 (C), 150,7 (C), 162,5 (3-C), 183,9 (1C, q,  $J = 35,0$  Hz, trifluoracetil C=O), 220,3 (17-C=O).

ESI-MS:  $m/z$  365,0 [M-H]<sup>-</sup>, 365,1 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### 3-Hidroxi-2-karboxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (192)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  0,82 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,29 – 1,52 (5H, átfedő m), 1,52 – 1,61 (1H, m), 1,73 – 1,80 (1H, m), 1,88 – 1,99 (2H, m), 2,01 – 2,11 (1H, m), 2,12 – 2,20 (1H,

m), 2,26 – 2,34 (1H, m), 2,39 – 2,48 (1H, m), 2,77 – 2,90 (2H, m), 6,66 (1H, s, 4-H), 7,66 (1H, s, 1-H), 11,08 (1H, bs, 3-OH), 13,54 (1H, bs, COOH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,4 (18-CH<sub>3</sub>), 21,1 (CH<sub>2</sub>), 25,4 (CH<sub>2</sub>), 25,6 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 31,2 (CH<sub>2</sub>), 35,3 (CH<sub>2</sub>), 37,4 (8-CH), 42,9 (13-C), 47,2 (9-CH), 49,5 (14-CH), 110,4 (2-C), 116,4 (4-CH), 126,5 (1-CH), 130,9 (C), 145,4 (C), 158,8 (3-C), 171,9 (karboxil C=O), 219,5 (17-C=O).

ESI-MS: *m/z* 313,0 [M-H]<sup>-</sup>, 313,1 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### 2-Karboxiöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (190)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,65 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,02 – 1,43 (7H, átfedő m), 1,52 – 1,62 (1H, m), 1,74 – 1,81 (1H, m), 1,82 – 1,93 (2H, m), 2,03 – 2,12 (1H, m), 2,18 – 2,26 (1H, m), 2,71 – 2,86 (2H, m), 3,48 – 3,55 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 4,29 – 4,66 (1H, bs, 17-OH), 6,63 (1H, s, 4-H), 7,65 (1H, s, 1-H), 10,97 (1H, bs, 3-OH), 13,64 (1H, bs, COOH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,0 (9-CH), 49,5 (14-CH), 80,0 (17-CH), 110,3 (2-C), 116,3 (4-CH), 126,5 (1-CH), 131,4 (C), 145,5 (C), 158,7 (3-C), 172,0 (karboxil C=O).

ESI-MS: *m/z* 315,0 [M-H]<sup>-</sup>, 315,2 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>]<sup>-</sup>-ra.

### 2-Metilkarboxiöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (193)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,14 – 1,24 (1H, m), 1,24 – 1,58 (7H, átfedő m), 1,64 – 1,75 (1H, m), 1,84 – 1,92 (1H, m), 1,93 – 2,01 (1H, m), 2,09 – 2,19 (2H, m), 2,31 – 2,39 (1H, m), 2,82 – 2,92 (2H, m), 3,70 – 3,77 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 3,92 (3H, s, metilészter CH<sub>3</sub>), 6,70 (1H, s, 4-H), 7,73 (1H, s, 1-H), 10,48 (1H, s, 3-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (8-CH), 43,4 (13-C), 43,8 (9-CH), 50,2 (14-CH), 52,2 (metilészter CH<sub>3</sub>), 82,0 (17-CH), 110,1 (2-C), 117,1 (4-CH), 126,6 (1-CH), 132,0 (C), 146,3 (C), 159,3 (3-C), 170,8 (metilészter C=O).

ESI-MS: *m/z* 331,2 [M+H]<sup>+</sup>, 331,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 2-(*N*-hidroxikarbamoil)-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17diol (194)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,68 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,04 – 1,14 (1H, m), 1,12 – 1,44 (6H, átfedő m), 1,53 – 1,63 (1H, m), 1,74 – 1,82 (1H, m), 1,83 – 1,94 (2H, m), 2,03 – 2,11 (1H, m), 2,33 – 2,41 (1H, m), 2,72 – 2,79 (2H, m), 3,49 – 3,57 (1H, td, *J* = 8,6, 4,7 Hz, 17-αH), 4,39 – 4,44 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,57 (1H, s, 4-H), 7,57 (1H, s, 1-H), 9,14 (1H, s, NOH), 11,35 (1H, s, NH), 12,03 (1H, s, 3-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,1 (18-CH<sub>3</sub>), 22,6 (CH<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,3 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,3 (9-CH), 49,5 (14-CH), 79,9 (17-CH), 111,0 (2-C), 116,4 (4-CH), 123,3 (1-CH), 130,9 (C), 142,6 (C), 157,2 (3-C), 166,7 (C=O).

ESI-MS: *m/z* 332,2 [M+H]<sup>+</sup>, 332,2 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### 3'-Hidroxiizoxazolo[4',5':2,3]öszttra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (195)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,67 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,05 – 1,45 (7H, átfedő m), 1,54 – 1,64 (1H, m), 1,75 – 1,83 (1H, m), 1,82 – 1,94 (2H, m), 2,12 – 2,28 (2H, m), 2,77 – 2,83 (2H, m), 3,49 – 3,56 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 4,49 (1H, bs, 17-OH), 6,92 (1H, s), 6,94 (1H, s), 11,37 (1H, bs, 3'-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (8-CH), 42,7 (13-C), 43,8 (9-CH), 49,6 (14-CH), 80,0 (17-CH), 106,3 (4-CH), 109,1 (1-CH), 128,2 (C), 130,1 (C), 135,7 (C), 141,6 (C), 154,7 (C).

**ESI-MS:** *m/z* 314,2 [M+H]<sup>+</sup>, 314,2 kalkulált a [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.

### **3'-Metoxiizoxazolo[4',5':2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol (196)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,17 – 1,63 (8H, átfedő m), 1,67 – 1,77 (1H, m), 1,86 – 1,94 (1H, m), 1,96 – 2,03 (1H, m), 2,08 – 2,19 (1H, m), 2,22 – 2,38 (2H, m), 2,82 – 2,96 (2H, m), 3,37 (3H, s, 3'-OMe), 3,75 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, 17-αH), 6,87 (1H, s, 4-H), 6,90 (1H, s, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,2 (18-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 28,2 (3'-OMe), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (8-CH), 43,3 (13-C), 44,5 (9-CH), 50,3 (14-CH), 82,0 (17-CH), 105,1 (4-CH), 110,1 (1-CH), 129,9 (C), 131,5 (C), 136,4 (C), 141,1 (C), 155,3 (C).

**ESI-MS:** *m/z* 328,2 [M+H]<sup>+</sup>, 328,2 kalkulált a [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-ra.