

**FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV 17-EXO-
HETEROCIKLUSOS SZTEROIDOK SZINTÉZISE**

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Kovács Dóra

TÉMAVEZETŐK:

Dr. habil. Frank Éva

adjunktus

Prof. Dr. Wölfling János

tanszékvezető egyetemi tanár



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

Szeged

2015

TARTALOMJEGYZÉK

| | |
|--|-----|
| 1. Bevezetés | 1 |
| 2. Elméleti rész | 3 |
| 2.1. Irodalmi előzmények | 3 |
| 2.1.1. A 17- <i>exo</i> -heterociklusos szteránvázis vegyületek természetes előfordulása, felszintézése és jelentősége | 3 |
| 2.1.2. Izoxazolok előállítása és jelentősége | 11 |
| 2.1.3. Az 1,2,4-oxadiazolok előállítási lehetőségei és jelentősége | 14 |
| 2.1.4. Az 1,3,4-oxadiazolok és 1,3,4-tiadiazolok jelentősége és előállítási lehetőségei | 17 |
| 2.1.5. 4-Formilpirazolok szintézise <i>Vilsmeier-Haack</i> reakcióval | 19 |
| 2.2. Célkitűzés | 23 |
| 2.3. Kísérleti eredmények tárgyalása | 24 |
| 2.3.1. Ösztránvázis 17-izoxazolok szintézise | 24 |
| 2.3.2. Androsztánvázis 17-1',2',4'-oxadiazolok szintézise | 29 |
| 2.3.3. Androsztánvázis 17 β -1',3',4'-oxadiazolok szintézise | 35 |
| 2.3.4. Androsztánvázis Δ^{16} -1',3',4'-oxadiazolok szintézise | 41 |
| 2.3.5. Androsztánvázis kéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise | 43 |
| 2.3.6. Androsztánvázis 17-(4'-formil)pirazolok szintézise | 46 |
| 2.4. Farmakológiai vizsgálatok | 51 |
| 2.4.1. Az <i>in vitro</i> sejtosztódásgátlási vizsgálatok eredményei | 51 |
| 2.4.2. A C _{17,20} -liáz enzimgátlási vizsgálatok eredményei | 56 |
| 3. Általános kísérleti rész | 58 |
| 4. Részletes kísérleti rész | 59 |
| 5. Összefoglalás | 95 |
| 6. Summary | 100 |
| 7. Irodalomjegyzék | 105 |
| 8. Köszönetnyilvánítás | 114 |
| 9. Melléklet | 115 |

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

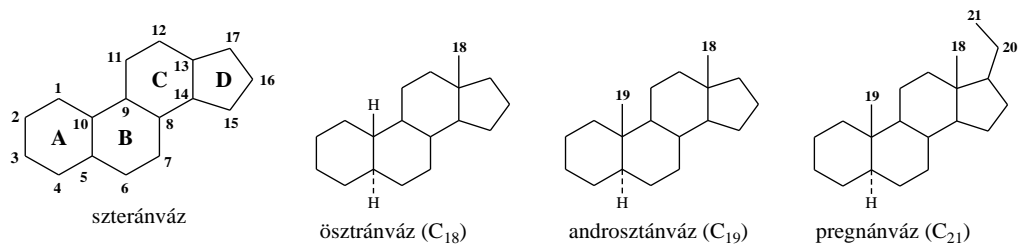
| | |
|--------|--|
| CDI | 1,1'-Karbonildiimidazol |
| CYP17 | Citokróm P450-függő 17 α -hidroxiláz,C _{17,20} -liáz |
| 1,3-DC | 1,3-Dipoláris cikloaddíció |
| DCC | <i>N,N'</i> -Diciklohexilkarbodiimid |
| DEA | Dehidroepiandroszteron |
| DIB | Diacetoxi-jódbenzol |
| DIPEA | <i>N,N</i> -Diizopropil-etilamin |
| MTT | Metil-tiazol-tetrazólium |
| MW | Microwave (mikrohullám) |
| NCS | <i>N</i> -klórszukcinimid |
| PA | Pregnenolon-acetát |
| PDA | Pregnadienolon-acetát |
| rt | Room temperature (szobahőmérséklet) |
| SD | Standard deviáció |
| TBAF | Tetrabutylammónium-fluorid |
| VRK | Vékonyréteg-kromatográfia |

1. Bevezetés

A szteroidok az élő szervezetekben megtalálható, élettani szempontból jelentős szerepet játszó természetes szénvegyületek fontos képviselői. A tetraciklusos polikondenzált alapvázal (1,2-ciklopentano-perhidrofenantrén) jellemezhető vegyületeket a szerkezetük és a biológiai hatásuk szerint több csoportra oszthatjuk; megkülönböztethetünk szterineket, szívre ható glikozidokat, szteroidszaponinokat, epesavakat, mellékvesekéreg-hormonokat, szteroid alkaloidokat és nemi hormonokat.

A szteroidok farmakológiai tulajdonságait alapvetően a váz térszerkezete, a különböző funkciós csoportok minősége, helyzete, térállása és az egyes gyűrűk telítetlensége határozza meg. Tekintettel arra, hogy számos alapvető biológiai folyamat szabályozásában vesznek részt, a gyógyszertervezés potenciális vezérmolekuláiként szolgálhatnak [1]. A félszintetikus szteroidok kutatása során a legnagyobb kihívást a receptorkötődési tulajdonságok módosítása jelenti. Az utóbbi évtizedekben a heterociklust tartalmazó szteroidok előállítását nagy figyelem övezi, ugyanis e hibridmolekulák mindkét egység kedvező farmakológiai tulajdonságait ötvözik; míg a heterogyűrű(k) a célreceptorhoz való kötődésben, addig a hidrofób, viszonylag merev szteránváz a sejtmembránon történő penetrációban játszik fontos szerepet [2]. A heterociklussal módosított szteroidok számos képviselője szerteágazó biológiai hatással rendelkezik, hiszen többek között antibakteriális [3], illetve gyulladásgátló [4, 5] származékok is ismertek.

A nemi hormonok körébe sorolható, a női szervezetben nagyobb mennyiségben előforduló, aromás A-gyűrűt tartalmazó ösztrogének (például ösztron, ösztradiol) a másodlagos nemi jelleg kialakításáért, míg a pregnánvázis progeszteron a terhesség fenntartásáért felelősek (**1. ábra**). Az androgének vagy férfi nemi hormonok a másodlagos nemi jelleg kialakulásában játszanak szerepet, és egyben anabolikus hatással (izomszövet-növekedés, fehérjeszintézis-serkentés) is rendelkeznek; legfontosabb képviselőik a tesztoszteron, az 5α -dihidrotesztoszteron és az androszteron. A nemi hormonok terápiás alkalmazása nem új keletű, hiszen az androgének a hormonhiányos állapotok kezelésére alkalmazott gyógyszerek, az ösztrogének és a progesztogének pedig a fogamzásgátló készítmények aktív hatóanyagait képezik.



1. ábra. A szteránváz és a nemi hormonok alapvázai

A rákbetegségek kezelésének egyik lehetséges módja a hormonterápia, hiszen a jó- és rosszindulatú rákos megbetegedések jelentős hányada a szervezetben található nemi hormonok mennyiségével hozható összefüggésbe. Számtalan diverz szerkezetű, különböző heterociklussal módosított származékról derült ki, hogy az egészséges sejtszétválást érintetlenül hagyva, bizonyos rákos sejtekkel szemben jelentős antiproliferatív hatással rendelkezik [6–16]. A pontos hatásmechanizmus még napjainkban sem tisztázott [17], így a szerkezet–hatás összefüggések a gyógyszermolekulák tervezése során rendkívül értékes információt jelentenek.

Napjainkig jó néhány félszintetikus nemi hormonról igazolták, hogy bizonyos enzimek specifikus inhibitoraiként a hormonfüggő megbetegedések (például jóindulatú prosztata megnagyobbodás, prosztaták) hatékony kezelésére alkalmazhatók [18–22]. Gyógyászati alkalmazásuk egyik fő problémája lehet a nemkívánatos hormonális aktivitás. A szerkezeti átalakítások célja ezért olyan (módosított szteránváz) vegyületek előállításának, amelyek hormonális hatása háttérbe szorul, és más irányú farmakológiai főhatás(ok) lép(nek) előtérbe.

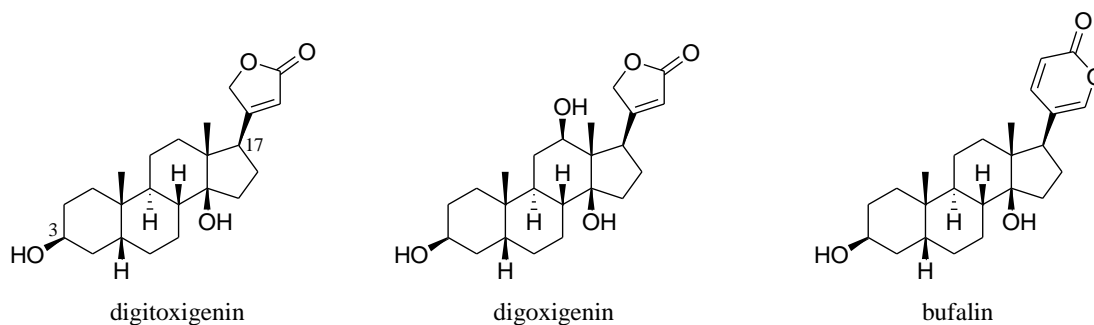
A szteroidok kémiai átalakításaira rendkívül gazdag szintetikus eszköztár áll rendelkezésre. A leggyakrabban alkalmazott stratégiák: (1) olyan molekulák előállításának, amelyek nem tartalmazzák a hormon receptorokhoz való hatékony kötődést biztosító szerkezeti elemeket [23]; (2) a már meglévő szubsztituensek átalakítása [24]; (3) a sztereokémia megváltoztatása [25]; (4) az egyes gyűrűk tagszámának növelése és/vagy csökkentése [26, 27]; (5) a szteránváz egy vagy több szénatomjának heteroatommal/heteroatomokkal (általában nitrogén vagy oxigén) történő helyettesítése [28]; (6) heterociklusos szteránváz vegyületek szintézise [2, 29, 30]. A leggyakoribb módosítások a 3-as és a 17-es helyzetben lévő funkcionális csoportokat érintik, hiszen a nagyobb kémiai reaktivitásból eredően a szintetikus átalakítások itt egyszerűbben hajthatók végre. A hormon-receptorkötődéshez legnagyobb mértékben az említett helyzetekben található szubsztituensek járulnak hozzá, és ennek köszönhetően már a legkisebb szerkezeti változtatás is jelentős hatásmódosulást vonhat maga után.

2. Elméleti rész

2.1. Irodalmi előzmények

2.1.1. A 17-exo-heterociklusos szteránvázas vegyületek természetes előfordulása, felszintézise és jelentősége

A különböző növényekből és békákból izolálható szívre ható szteroid-glikozidok a szívbetegségek kezelésére évezredek óta alkalmazott vegyületek, melyek aglikonja a 17-es telítetlen laktongyűrű típusától függően kardenolid vagy bufadienolid, ugyanakkor a szteránváz 3-as helyzetéhez 1–4 darab azonos, vagy eltérő szénhidrátmolekula (D-glükóz, D-fruktóz, stb.) kapcsolódik [30–32]. A szteránvázas részük közös szerkezeti jellemzője, hogy míg az A/B és C/D gyűrűk *cisz*, addig a B/C gyűrűk *transz* helyzetben kapcsolódnak egymáshoz. Az öttagú telítetlen butirolaktont tartalmazó kardenolidok legismertebb képviselői a digitoxigenin és a digoxigenin, míg a hattagú α -piron szerkezeti egységgel rendelkező bufadienolidok legjelentősebb tagja a bufalin (2. ábra).

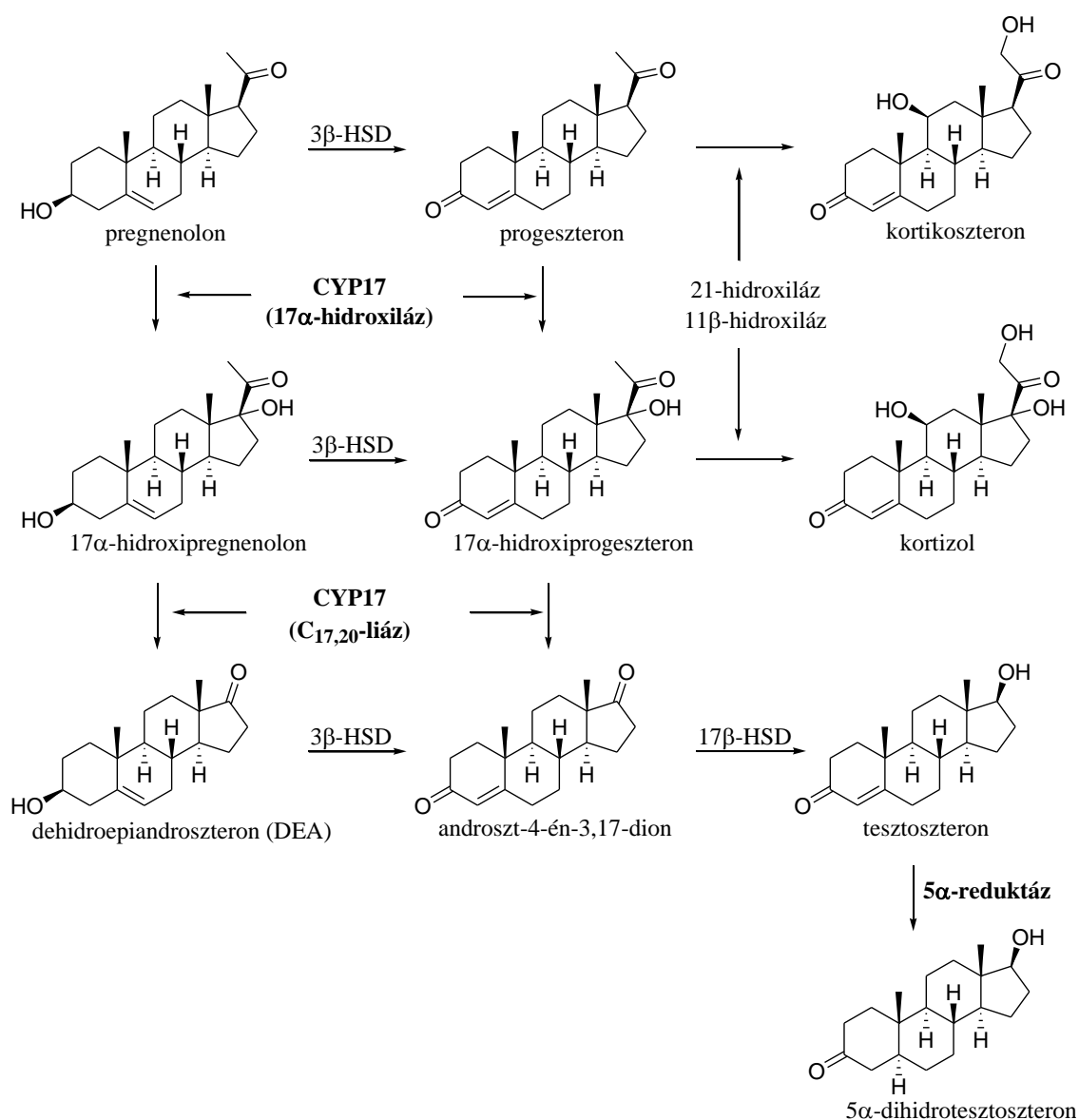


2. ábra. A szívre ható szteroidok legismertebb képviselői

A kardiotonias glikozidok a Na^+/K^+ -ATPáz specifikus inhibitoraiként [33] a szívizomsejtek ionegyensúlyát befolyásolva fejtik ki hatásukat, növelik a szívizom kontraktilitását és csökkentik a szívritmust. Alkalmazásuk árnyoldala, hogy mivel a hatásos és halálos dózis között nagyon kicsi a különbség, igen nagy a túladagolás kockázata. A szűk terápiás ablak ellenére a szívelégtelenség kezelésében e vegyületek még napjainkban is hatékony gyógyszereknek számítanak. A kardenolid-glikozidok az utóbbi években a rákkutatásban is előtérbe kerültek, ugyanis preklinikai vizsgálatok alapján bebizonyosodott, hogy egyes származékok rákellenes hatással is rendelkeznek [32, 34].

A gyógyászati szempontból jelentős félszintetikus 17-*exo*-heterociklusos származékok előállítása során gyakran a nemi hormonok (ösztrogének, progesztogének és androgének) szolgálnak kiindulási anyagnak, hiszen a *transz* C/D-anellációjú szteroidok az elhanyagolható kardiotóniás aktivitás mellett a nemi hormonok bioszintézisének szabályozásába avatkozhatnak bele.

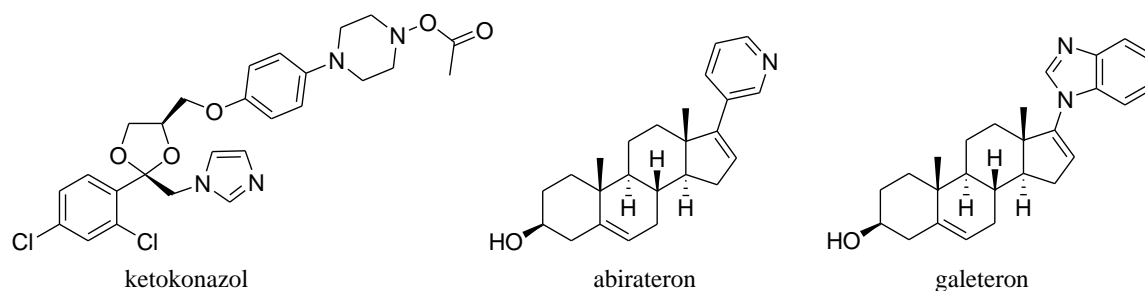
Az androgén hormonok bioszintézise során a kettős aktivitású citokróm P450-függő 17 α -hidroxiláz, C_{17,20}-liáz (CYP17) és az 5 α -reduktáz enzimek meghatározó szerepet játszanak (3. ábra).



3. ábra. A szteroid hormonok bioszintézisének leegyszerűsített ábrája

A CYP17 a 17α -hidroxiláz aktivitása révén a pregnenolon és a progeszteron 17α -hidroxilezését, míg $C_{17,20}$ -liáz aktivitásának köszönhetően a 17α -hidroxilezett intermedierek (17α -hidroxipregnenolon és 17α -hidroxiprogeszteron) dehidroepiandroszteronná (DEA) és androszt-4-én-3,17-dionná történő átalakítását katalizálja [19–21]. Az androgén hormonok bioszintézisének utolsó lépésében a tesztoszteron az 5α -reduktáz közreműködésével a jóval aktívabb 5α -dihidrotesztoszteronná redukálódik.

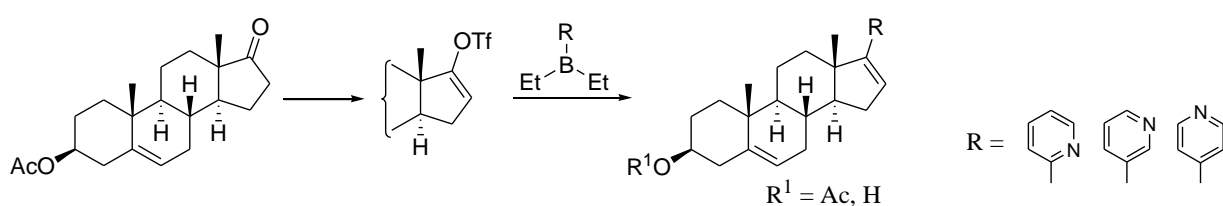
Azok a vegyületek, amelyek a CYP17 vagy az 5α -reduktáz enzimek működését hatékonyan gátolják, az androgénfüggő megbetegedések (például jóindulatú prosztata megnagyobbodás vagy prosztatarák) kezelésében nyerhetnek alkalmazást. Figyelembe véve, hogy a 17α -hidroxilezett intermedierek nem csak az androgén hormonok, de a kortikoszteroidok prekursorai is, ezért egy ideális enzim inhibitorral szemben az az általános elvárás, hogy szelektív legyen, azaz a CYP17-nek csak a $C_{17,20}$ -liáz aktivitását gátolja [18–22]. A prosztatarák gyógyítása korábban egy nem-szteroid inhibitorral, a ketokonazzal történt (**4. ábra**), amely nagy mennyiségű napi dózisa (800–1200 mg/nap) miatt számos mellékhatást okozott [22]. Jelenleg az egyetlen gyógyászatban alkalmazott CYP17 inhibitor a szteránvázis abirateron (3β -hidroxi-17-(3'-piridil)-androszta-5,16-dién), melyet 3β -acetát formában Zytiga néven 2012-ben hoztak kereskedelmi forgalomba. Az abirateron nem szelektív $C_{17,20}$ -liáz inhibitor, ezért adagolása a megfelelő kortizolszint fenntartása érdekében prednizzonnal együtt történik [18–22]. Egy másik szteránvázis enzim inhibitor, a benzimidazolgyűrűt hordozó galeteron fázis III. klinikai vizsgálatai 2015-ben kezdődnek el [22]. Az eddigi ígéretes hatástani eredmények alapján a jövőben ez a $C_{17,20}$ -liáz inhibitor képezheti a különböző stádiumú prosztatarákos betegek kezelésének alapját.



4. ábra. A CYP17 nem-szteroid és szteránvázis inhibitorai

A potenciális C_{17,20}-liáz inhibitorok a CYP17 természetes szubsztrátumaival rokon szerkezetű vegyületek. A szerkezet–hatás összefüggések alapján kiderült, hogy a szteránváz 17-es helyzetébe történő oxigén-, nitrogén- vagy kéntartalmú heterociklus beépítése kedvező az enzim-szubsztrátum kölcsönhatás szempontjából. Igazolást nyert, hogy a 17-es helyzetű heterogyűrű mellett a C16-C17 kettős kötés megléte is jelentős szereppel bír [35]. *DeVore* és munkatársa elvégezte az abirateron és a galeteron csonkított CYP17 enzimmel alkotott komplexének röntgenkristallográfiás vizsgálatát [36], ami fényt derített a szubsztrátumok pontos kötődési módjára. A heteroatomok a nemkötő elektronpárjuk segítségével az enzim hem részén található vassal koordinatív kötést képesek létesíteni. További lényeges szerkezeti elem a 3-as helyzetű hidroxil- vagy ketofunkció, melyek hidrogénhíd-kötés(ek) kialakításával fokozzák az enzim-inhibitor kölcsönhatást.

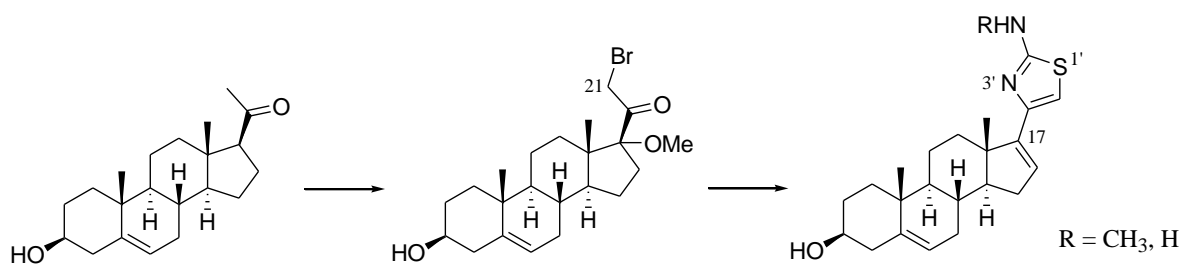
A 17-*exo*-heterociklusos szteroidok szintézisére több módszert is kidolgoztak. Az egyik lehetőség, hogy a 17-es helyzetbe keresztkapcsolási reakcióval egy már meglévő heterogyűrűt építenek be, míg a másik, gyakrabban alkalmazott eljárás szerint a pregnánvázon lévő metilketon oldallánc módosításával nyert szüntonok inter- vagy intramolekuláris gyűrűzárásával alakítják ki a heterociklust. 1995-ben *Potter* és munkatársai az abirateron és szerkezeti izomereinek előállítása során az első szintetikus stratégiát követték [37]. A palládium-katalizált keresztkapcsolási reakcióval nyert szteroid-17-enol-triflátokat a megfelelő dietil-piridilboránokkal reagáltatva jutottak az egyes izomerekhez (**5. ábra**). Az *in vitro* enziminhíbiós vizsgálatok során nyert adatok alapján az abirateronhoz képest a 2'-piridil- és a 4'-piridilszármazékok elhanyagolható mértékű gátlást fejtettek ki.



5. ábra. Az abirateron és szerkezeti izomereinek szintézise

Drašar és munkatársai a pregnenolon metanolban végzett α -ketobrómozásával nyert 17 α -metoxi-21-brómszármazék és tiokarbamid, illetve *N*-metiltiokarbamid reakciójával, trietilamin jelenlétében a 17-es helyzetben amino-, valamint metilamino-csoporttal szubsztituált 1,3-tiazolokat állítottak elő [38, 39]. Később *Burkhart* és munkatársai a reakciók

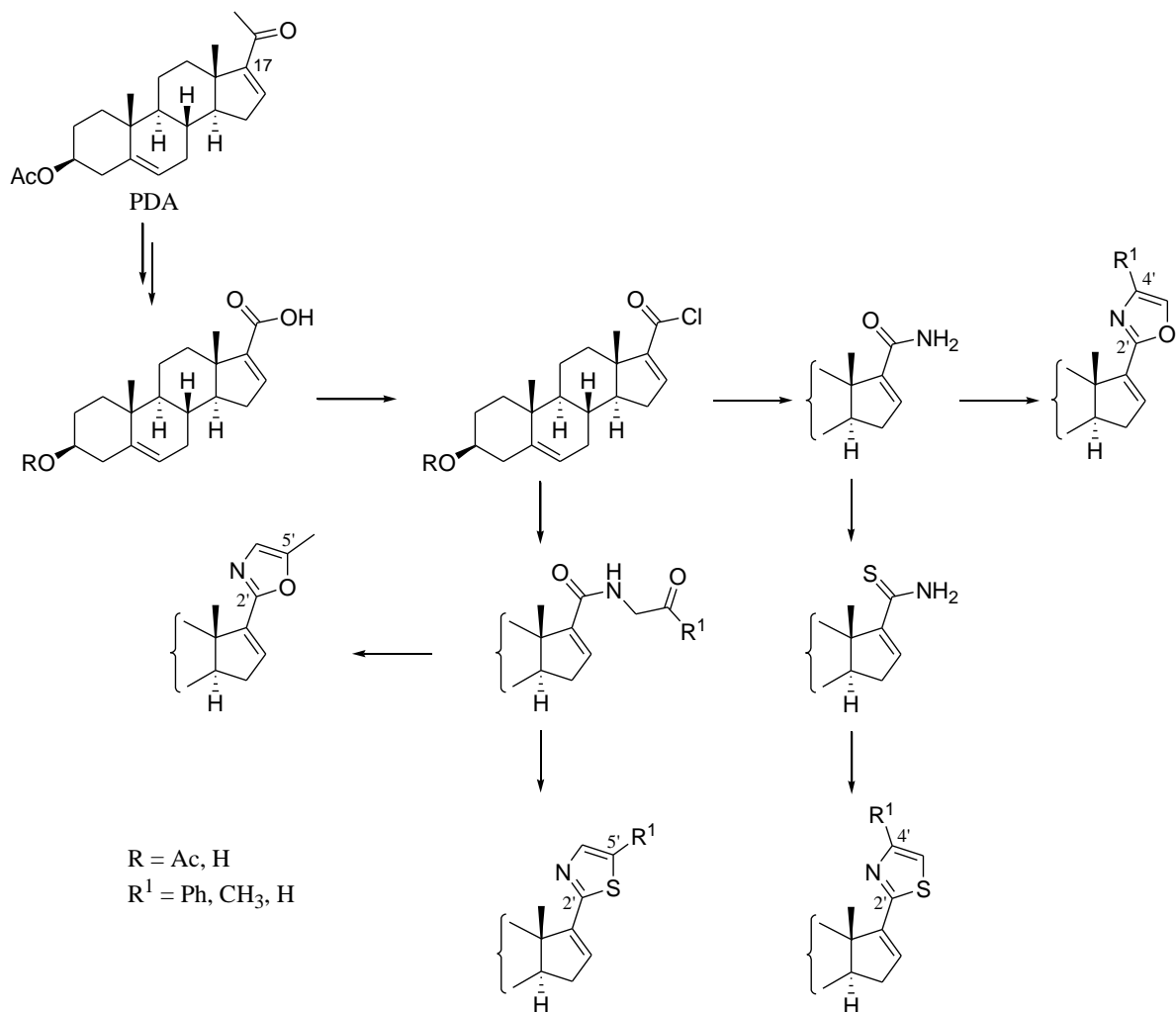
tanulmányozása során megfigyelték, hogy trietilamin távollétében a megfelelő $\Delta^{16-1',3'}$ -tiazolilszármazékok keletkeztek [40] (**6. ábra**). A kettős kötés kialakulását azzal magyarázták, hogy a gyűrűzárás során felszabaduló hipobrómosav a 17-es metoxicsoport oxigénjét protonálja, majd ezt követően a metanol eliminációja mellett egy stabilizált *tercier* karbokation képződik. A reakciómechanizmus utolsó, deprotonálódási lépése vezet a telítetlen heterociklusos származékokhoz. A $C_{17,20}$ -liáz gátlási vizsgálatokon az aminoszubsztituált Δ^{16} -vegyület rendelkezett a legnagyobb aktivitással.



6. ábra. Androsztánvázis 17-1',3'-tiazolilszármazékok szintézise

Brodie és kutatócsoportja közel két évtizede az androgén hormonok bioszintézisét szabályozó enzimek inhibitorai terén folytat intenzív kutatásokat. Változatos kémiai átalakításaik elsősorban olyan 17-*exo*-heterociklusos androsztánvázis vegyületek előállítására fókuszálnak [41–51], amelyek megfelelnek a potenciálisan hatékony inhibitorokkal szemben támasztott szerkezeti követelményeknek.

A pregnadienolon-acetát (PDA) bromoform vagy jodoform reakciójával 3 β -hidroxiandroszta-5,16-dién-17-karbonsavat állítottak elő, melyet a 3-as helyzetű acetilezést követően nukleofil acil szubsztitúciós reakcióval alakítottak tovább [49] (**7. ábra**). A 17-savkloridból nyert β -ketoamidokat kén-pentaszulfiddal (P_2S_5) reagáltatva 2'-tiazolilokhoz jutottak, míg a metilszármazék $PPh_3/I_2/EtN_3$ jelenlétében elvégzett *Robinson-Gabriel* ciklodehidratációja a megfelelő 5'-metiloxazolhoz vezetett. A heterociklusos vegyületek régióizomereit a 17-amid és kéntartalmú analogonja, a 17-tiamid átalakításával állították elő. A 3 β -hidroxivegyületek farmakológiai vizsgálata során az 5'-metil-2'-tiazolilszármazék bizonyult a leghatásosabb inhibitornak. Megjegyzendő, hogy a tiazolilszármazékok D-gyűrűben telített analogonjait hasonló reakciókörülmények között már korábban előállították [52], azonban a vegyületek farmakológiai vizsgálatait nem végezték el.

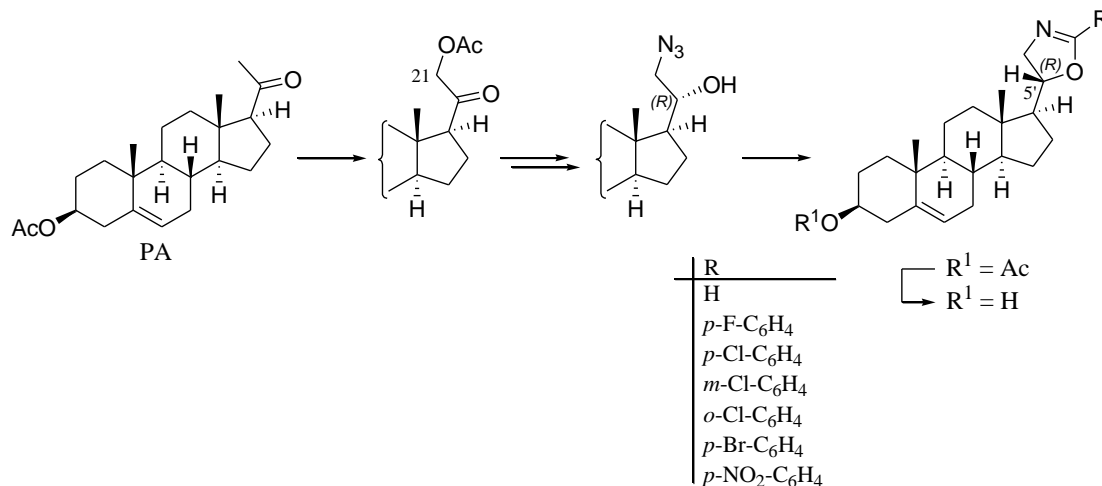


7. ábra. 17-(2'-Oxazolil)- és 17-(2'-tiazolil)-androsztadiének szintézise

Kutatócsoportunkban az utóbbi időben is számos, elsősorban androsztánvázis 17-*exo*-heterociklusos szteroid előállítása valósult meg. A szintetikus törekvéseink nagyrészt öttagú heterogyűrűk kiépítésére irányultak [7, 53–58], azonban hattagú tetrahidrooxazin-2-on és dihidrooxazinil származékok előállítására kidolgozott szintézisutat bemutató tudományos közleményre is találunk példát [59, 60].

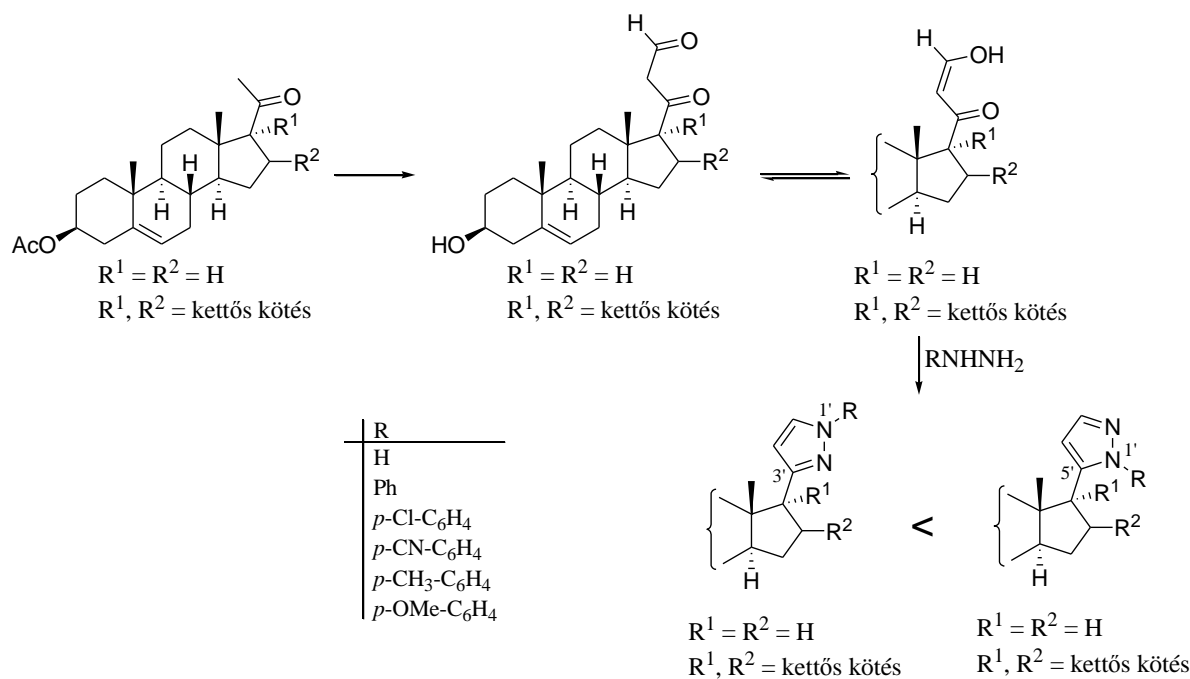
A pregnenolon-acetát (PA) 21-acetoxilezésével nyert szüntön ekvivalensből két eltérő szintézisúton 17 β -2'-oxazolidinek [53] és 17 β -oxazolinok [54] előállítása valósult meg, és az enzimgátlási vizsgálatok során a vegyületek a referenciaként alkalmazott ketokonazolnál nagyobb IC₅₀-értékkel rendelkeztek. A **8. ábra** a 17 β -oxazolinok előállítása során követett lineáris szintézisutat szemlélteti. A KBH₄-es redukció során keletkezett 20*R* és 20*S* epimer alkoholok oszlopkromatográfiás elválasztását követően a 20*R* izomer szelektív Appel-

reakciója a megfelelő monoklórszármazékhoz vezetett. A NaN_3 -dal végrehajtott nukleofil szubsztitúciós reakció, majd a *Schmidt*-reakció kísérleti körülményei között megvalósított gyűrűzárás a megfelelő 17β -5'*R*-oxazolinokat eredményezte.



8. ábra. 17β -Oxazolinok előállítása intramolekuláris *Schmidt*-reakcióval

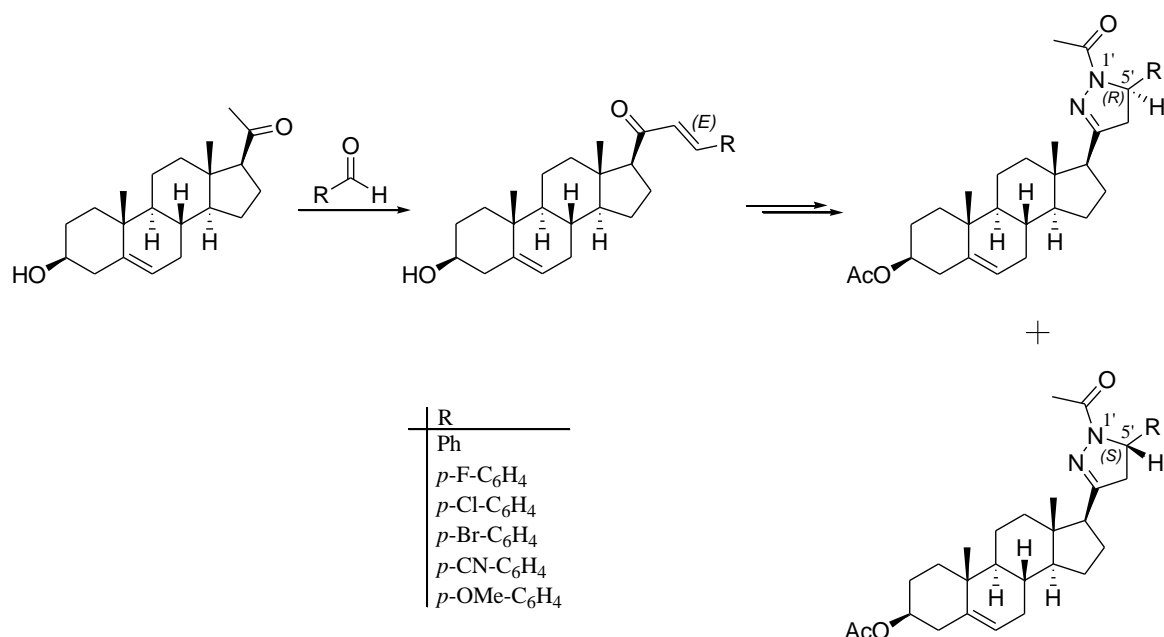
Szintén PA-ból, valamint PDA-ból kiindulva nemrégiben 17-pirazolilszármazékok szintézise került bemutatásra [55, 57], azonban az egyes átalakítások az irodalomban már korábban közölt eredményekre [42, 61] támaszkodnak.



9. ábra. Régioizomer 17-pirazoliszteroidok előállítása

A PDA és PA *Claisen*-kondenzációja etil-formiáttal erősen lúgos közegben a megfelelő 21-hidroximetilidén-származékokat szolgáltatja, melyeket hidrazin-hidráttal vagy szubsztituált hidrazinokkal reagáltatva két régióizomer keletkezésére (1,3- és 1,5-diszubsztituált pirazolok) nyílik lehetőség (**9. ábra**). Az 1,3-izomerek képződését korábban nem [61], vagy nem minden reagens esetén [42] tapasztalták, így szükségessé vált a reakciókörülmények és az alkalmazott reagens izomerarányra gyakorolt hatásának vizsgálata [55, 57].

Banday és munkatársai nemrégiben androsztánvázis 17 β -(1'-acetil)-pirazolinok szintéziséről számoltak be [62], azonban sem az első aldolkondenzációs lépésben képzett benzilidénszármazékok, sem azok gyűrűzárásával nyert heterociklusok sztereokémiájáról nem tettek említést. Az egyes lépések megismétlését követően [56] bizonyítást nyert, hogy az (*E*)-benzilidének ecetsavban, hidrazin-hidráttal történő gyűrűzárása két epimer keverékét szolgáltatja (**10. ábra**). A termékarányok tanulmányozása során beigazolódott, hogy nem érvényesül szubsztituenshatás, és az *R*-izomer minden esetben megközelítőleg kétszer nagyobb mennyiségben keletkezik, mint a másik diasztereomer.



10. ábra. 17 β -(1'-Acetil)-pirazolinilandrosta-5-én epimerek szintézise

Figyelembe véve azt a tényt, hogy az epimerek a biológiai rendszerekben nagyon gyakran drasztikusan eltérő válaszreakciót indukálnak, mindenképpen szükséges volt az egyes izomerek elválasztása, és azok farmakológiai hatásának összehasonlítása. A különböző humán

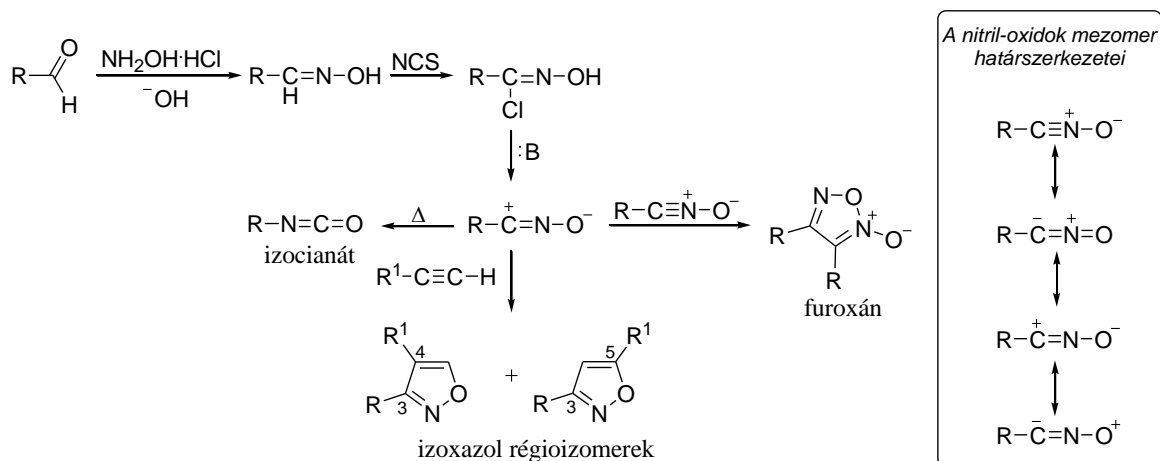
adherens ráksejtvonalakon végzett *in vitro* hatástani vizsgálatok során a kisebb mennyiségben képződött 5'-S izomerek fejtettek ki nagyobb mértékű sejtproliferáció-gátlást.

Az elmúlt években a már említett abirateron és galeteron kismértékű szerkezetmódosításával nyert származékok [14, 15] mellett több 17-*exo*-heterociklusos androsztán- [7, 50, 56, 62], illetve ösztránvázis [7, 58] szteroid *in vitro* sejtosztódásgátlási vizsgálatát végezték el, és beigazolódott, hogy számos vegyület az egyes ráksejtvonalakon igen jelentős antiproliferatív hatást képes kifejteni.

2.1.2. Ixoxazolok előállítása és jelentősége

Az öttagú heterociklusok kialakítására egyik leggyakrabban alkalmazott szintetikus módszer az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakció (1,3-DC). A rendelkezésre álló dipolarofilek (szén-szén vagy szén-nitrogén kettős kötésű, szén-szén hármas kötésű vegyületek, továbbá különböző karbonilszármazékok) és 1,3-dipólusok (például azidok, nitril-oxidok, diazometán, stb.) sokszínűsége következtében változatos heterogyűrűk kialakítására nyílik lehetőség [63, 64].

Az ixoxazolgyűrű szintézisére alkalmazott egyik népszerű eljárás a nitril-oxidok és alkinek 1,3-DC-ja. A reaktív nitril-oxidok (különösen az alifás származékok) és prekursoraik, a hidroximidoil-kloridok nem, vagy csak hűtés mellett igen rövid ideig tárolhatók, ezért előállításuk közvetlenül a felhasználásuk előtt történik [65, 66]. A leggyakoribb laboratóriumi eljárás szerint a megfelelő aldehid és hidroxilamin-hidroklorid reakciójával nyert aldoximot (**11. ábra**) *N*-klórszukcinimiddel (NCS-del) oxidatív halogénezési reakcióban alakítják át a megfelelő hidroximidoil-kloriddá (természetesen egyéb nitril-oxid előállítási módszerek is ismertek, például primer nitroalkánok dehidratálása) [67]. A hidroximidoil-kloridokból rendszerint a reakcióelegyben *in situ*, bázis segítségével (dehidrohalogénezés) szabadítják fel az 1,3-dipólust, ugyanis a nitril-oxidok reakciópartner(ek) hiányában alacsonyabb hőmérsékleten (< 25 °C) öttagú furoxánná dimerizálódhatnak, míg magasabb hőmérsékleten (> 110 °C) izocianáttá izomerizálódhatnak. A megfigyelések alapján az elektronvonzó R csoport jelenléte fokozza a dimerizáció sebességét, míg az elektronszállító R csoportok, illetve az aromás nitril-oxidok esetében az aromás gyűrű *o*-helyzetű szubsztituenseinek megléte (sztérikus gátlás) esetén a nem kívánt furoxánképződés nagymértékben háttérbe szorul.



11. ábra. A nitril-oxidok előállítása és reakciója alkinekkel

Bár a nitril-oxid/alkin cikloaddíció reakcióidejét alapvetően befolyásolja a dipólus és a dipolarofil minősége, általánosságban elmondható, hogy a reakció szobahőmérsékleten napok, míg 60–70 °C-os melegítés mellett is csak több óra alatt megy végbe [68]. Az átalakítás további hátránya, hogy nem régiospecifikus, ugyanis a 3,4- és a 3,5-régióizomer izoxazolok különböző arányú keverékét szolgáltatja.

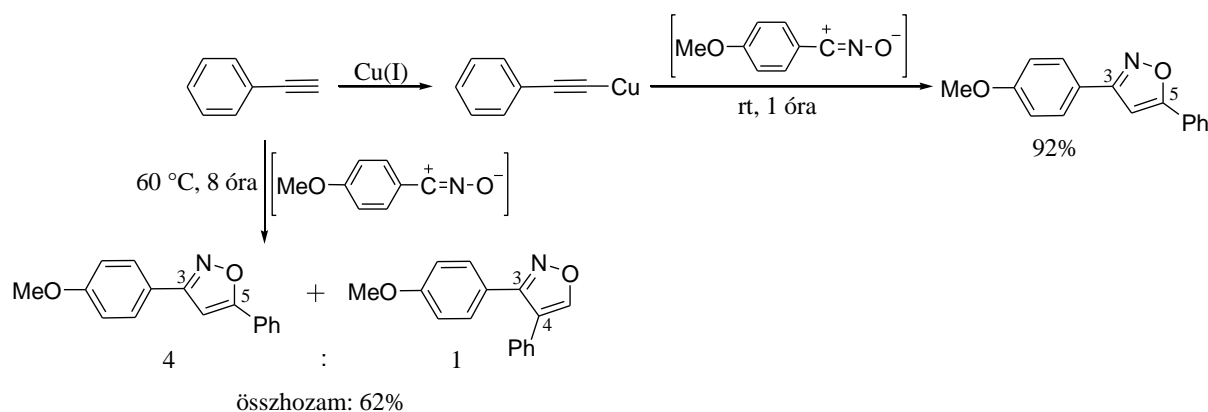
2002-ben *Sharpless* [69] és *Meldal* [70] egymástól függetlenül számolt be arról, hogy az 1,2,3-triazolgyűrű előállítására széles körben használt azid/terminális alkin 1,3-DC réz(I)-katalizátor jelentében régiospecifikussá válik. Az átalakítást a *klick*-reakciók körébe sorolják [68–74], hiszen a könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokkal, reagensekkel és katalizátorral végrehajtott reakció kemoselektív, ezáltal nem szükséges a védőcsoport(ok) előzetes kiépítése és a számos reaktív funkciós csoporttal rendelkező biomolekulák is egyszerűen átalakíthatóak. A viszonylag rövid reakcióidő alatt, különböző oldószerekben (akár vízben is), széles hőmérséklet- (0–160 °C) és pH-tartományban (4–12) végrehajtható reakciót követően kizárólag az 1,4-diszubsztituált terméket lehet kinyerni.

Bár a cikloaddíciók döntően koncertikus folyamatok, az elméleti számítások alapján feltételezett mechanizmus szerint a katalitikus reakció több, egymást követő lépésben játszódik le [68]. Az elsőként képződő réz(I)-acetilid az 1,3-dipólussal összekapcsolódva egy szokatlan, hattagú metallaciklust képez, mely gyors átrendeződésével a termék réz(I)-komplexe keletkezik. A folyamat végén egy protonálódási lépés eredményeként a réz(I)-komplex lehasad a végtermékről és egy újabb katalitikus körfolyamatban vesz részt. Ez a katalitikus reakció mérföldkönek számít az 1,3-DC-val előállítható heterogyűrűk

szintézisében, hiszen a reakció nemcsak azidokkal, hanem más 1,3-dipólussal, így nitril-oxidokkal is hasonló, régióspecifikus módon játszódik le.

A réz(I)-katalizátort a legkézenfekvőbb módszer szerint réz(I)-só formájában (például CuBr, CuI) adják a rendszerhez, azonban ebben az esetben ki kell zárni a levegőre érzékeny réz(I)-ion oxidációját. A másik, gyakran alkalmazott eljárás szerint +2-es oxidációs állapotú réz(II)-ionot tartalmazó szervetlen só (általában CuSO₄·5H₂O) használnak, melyet valamilyen redukálószer (többnyire nátrium-askorbát, esetleg aszkorbinsav) segítségével a reakcióelegyben *in situ* redukálnak.

A **12. ábra** a fenilacetilén és a 4-metoxibenzonitril-oxid termikus, illetve réz(I)-katalizált 1,3-DC-ját [68] mutatja be. A példa igen szemléletes, hiszen míg a termikus esetben 60 °C-on 8 óra alatt a 3,4- és 3,5-régióizomerek 1:4 arányú keverékét mindössze 62%-os összhozammal nyerték, addig a katalitikus reakció szobahőmérsékleten 1 óra alatt 92%-os hozammal csak az egyik izomert (3,5-diszubsztituált izoxazol) eredményezte.

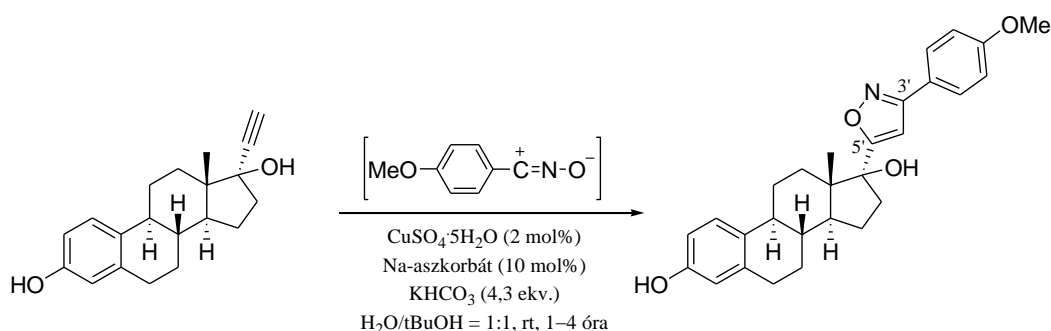


12. ábra. Fenilacetilén és 4-metoxibenzonitril-oxid termikus és réz(I)-katalizált 1,3-DC-ja

Mostanáig a szteránvázas izoxazolok terén végzett szintézisek elsősorban az A-, valamint a D-gyűrűhöz kondenzált szteroid-izoxazolok előállítására összpontosultak. A jellemzően hidroxilamin vagy szubsztituált hidroxilaminok és a szteránvázon kialakított 1,3-dikarbonil-csoportok kondenzációs reakciójával többnyire a 3,4- és 3,5-régióizomerek keverékéhez jutottak [75]. A kondenzált izoxazolok legismertebb képviselője az endometriózis kezelésében alkalmazott danazol [76].

A vázhoz kapcsolódó izoxazolokat túlnyomórészt a 17-es helyzetben alakították ki nitril-oxidok és alkinek termikus 1,3-DC-jával [77]. *Sharpless* és munkatársai egy 2005-ben közölt publikációban [68] többek között a 17 α -etinil-ösztadiol és egy aromás nitril-oxid réz(I)-

katalizált 1,3-DC-járól számoltak be, ahol a régiószelktív átalakítás eredményeként kiváló hozammal (98%) jutottak a 3,5-diszubsztituált heteroaromás gyűrűt tartalmazó vegyülethez (13. ábra).

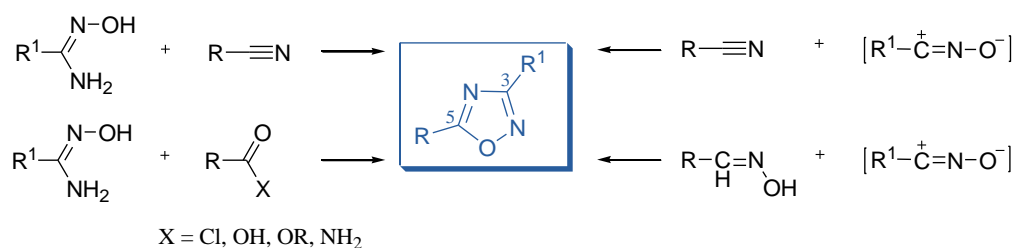


13. ábra. A 17 α -etinil-ösztadiol és a 4-metoxibenzonitril-oxid réz(I)-katalizált 1,3-DC-ja

2.1.3. Az 1,2,4-oxadiazolok előállítási lehetőségei és jelentősége

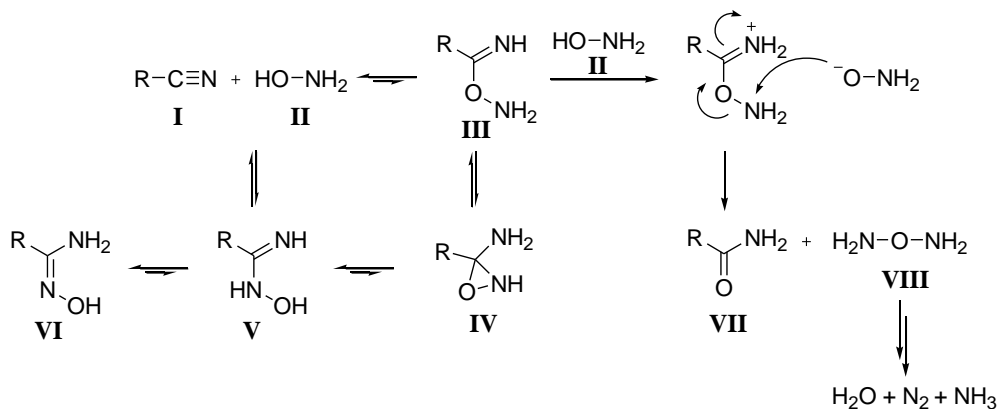
A két nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmazó öttagú heteroaromás oxadiazoloknak több régióizomere létezik; a leggyakrabban előállított 1,2,4- és 1,3,4-oxadiazolok mellett az 1,2,5- és az instabilis 1,2,3-oxadiazolok is ismertek. Az oxadiazolokat a gyógyszerhatóanyag fejlesztésben szívesen alkalmazzák az észter, amid és karbamát funkciós csoportok hidrolízissel szemben ellenálló bioizoszter helyettesítőiként [78].

Az 1,2,4-oxadiazolok számos, változatos farmakológiai sajátsággal rendelkező szintetikus vegyület építőelemeiként szolgálhatnak, melyek között gyulladáscsökkentő, vírusellenes, hisztamin receptor antagonist, növekedési hormon-serkentő és rákellenes hatású vegyületek is találhatóak [78–81]. A heteroaromás gyűrű kiépítése nitril-oxidok és oximok vagy nitrilek 1,3-DC-jával is történhet, azonban a szakirodalmi példák túlnyomó része a karbonsavszármazékok (például nitrilek, észterek, savkloridok) vagy kapcsolószerrel (például CDI - 1,1'-karbonildiimidazol, DCC - *N,N'*-diciklohexilkarbodiimid, stb.) aktivált karbonsavak és amidoximok reakcióját alkalmazza [82] (14. ábra).



14. ábra. Az 1,2,4-oxadiazolgyűrű kialakításának szintetikus lehetőségei

Az amidoximok (VI) karbonsavnitrilek (I) és hidroxilamin-hidroklorid (II) addíciós reakciójával, bázis jelenlétében állíthatók elő (15. ábra). Tautomériára hajlamos vegyületek, azonban korábban IR- és NMR-mérésekkel alátámasztották [83], hogy mind oldat-, mind pedig szilárd fázisban nem imino-hidroxil (V), hanem amino-oxim (VI) formában vannak jelen. Szerkezetükből adódóan konfigurációs izomériára is lehetőség nyílik, azonban a primer aminocsoportot tartalmazó amidoximok (VI) kizárólag Z-izomereik formájában fordulnak elő [84]. Előállításuk során több kutatócsoport is megfigyelte [85–87], hogy az amidoximok (VI) mellett változó arányban karbonsavamid (VII) melléktermékek is képződtek. 2009-ben tíz, korábban már ismert aril-amidoxim szintézisét követve kísérletet tettek a reakció mechanizmusának tanulmányozására [87]. A vizsgálatok során bizonyítást nyert, hogy az ambidens nukleofilként viselkedő hidroxilamin (II) oxigénjének nitril-szénatomra történő támadásával keletkező intermedier (III) két eltérő úton alakulhat tovább. Az egyik lehetőség, hogy egy instabilis háromtagú oxaziridingyűrűn (IV) keresztül szén-oxigén kötéshasadással a megfelelő amidoxim (VI) képződik. Egy további hidroxilamin (II) molekula jelenlétében azonban protonálást követően az említett intermedier (III) instabilis O-aminohidroxilamin (VIII) képződése mellett a megfelelő aromás karbonsavamiddá (VII) alakul tovább.

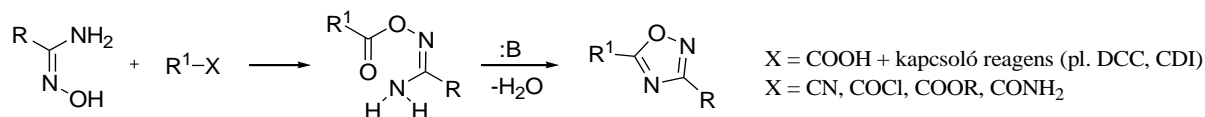


15. ábra. Az amidoximok szintézise

Az amidoximok az esetek döntő többségében az 1,2,4-oxadiazolok előállítása során szolgálnak kiindulási anyagként, azonban a szintetikus jelentőségük mellett biológiai hatásuk is ismert. A gyógyszertervezésben jellemzően neurotranszmitter tulajdonságuk miatt [88], illetve az amidin szerkezeti egység prodrugjaiként [89] nyernek alkalmazást.

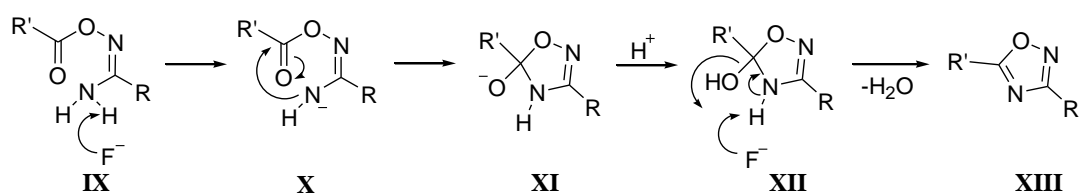
Az 1,2,4-oxadiazolgyűrű kialakítása kétlépéses, O-acilamidoxim köztiterméken keresztül végbemenő folyamat (16. ábra). Az első nukleofil acil szubsztitúciós lépés [90] enyhe

körülmények között, viszonylag rövid idő alatt szolgáltatja a nyílt láncú acilezett *O*-amidoximokat. A következő ciklokondenzációs lépés szobahőmérsékleten erős bázis (NaH, NaOEt), míg magasabb hőmérsékleten (80–100 °C) gyenge bázis (például piridin) jelenlétében több órás reakcióidőt követően kis hozammal vezet az 1,2,4-oxadiazolokhoz.



16. ábra. 1,2,4-Oxadiazolok szintézise *O*-acilamidoxim intermedieren keresztül

Az átalakítások további hátránya, hogy bizonyos funkciós csoportok nem tolerálják az alkalmazott erélyes reakciókörülményeket, illetve sok esetben az *O*-acilezett közttermékek kinyerését sem lehet megoldani. 2001-ben *Gangloff* és munkatársai arról számoltak be, hogy az *O*-acilamidoximok intramolekuláris gyűrűzárása katalitikus mennyiségű tetrabutilammónium-fluorid (TBAF) jelenlétében már enyhe körülmények között végbemegy [91]. A módszerrel rövid idő alatt kiváló termékhozamokat lehet elérni, illetve további előny, hogy nem szükséges a magas hőmérsékletet és/vagy az erős bázist nem preferáló funkciós csoportok előzetes módosítása. A TBAF-indukált ciklodehidratáció már szobahőmérsékleten is rövid idő alatt lejátszódik, ami alapján feltételezhető, hogy a katalizátor az alkalmazott körülmények között erős bázisként viselkedik. Poláris aprotikus oldószerekben (például acetonitrilben vagy tetrahydrofuranban) a halogenidionok erős bázisként viselkednek [92], ami különösen igaz a fluoridionra, hiszen a konjugált savpárja (HF) rendelkezik a halogénsavak közül a legkisebb savi erősséggel. A javasolt mechanizmust az **17. ábra** mutatja be, mely szerint a fluoridion erős bázisként mind az amidionképzést (**X**), mind pedig az 1,2,4-dihidrooxadiazol-5-ol intermedier (**XII**) dehidratációs lépését elősegíti. Az elképzelés helyességét alátámasztja, hogy alacsonyabb hőmérsékleten a részlegesen telített heterociklust (**XII**) is sikerült izolálni.

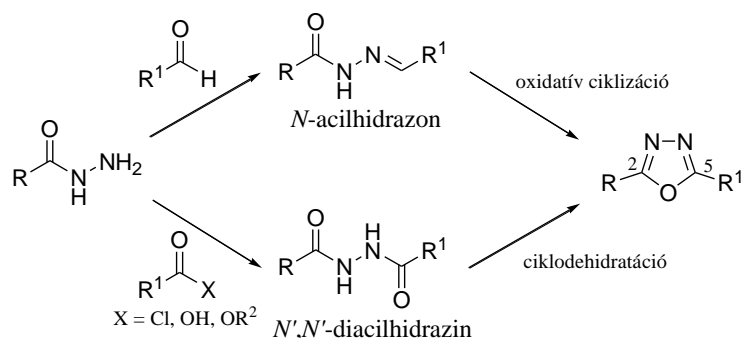


17. ábra. A TBAF-katalizált 1,2,4-oxadiazolképzés mechanizmusa

A szakirodalomban csupán egyetlen olyan példát találtunk, ahol a szteránvázon 1,2,4-oxadiazolgyűrűt alakítottak ki [93], azonban a vegyületeket nem vetették hatástani vizsgálatok alá.

2.1.4. Az 1,3,4-oxadiazolok és 1,3,4-tiadiazolok jelentősége és előállítási lehetőségei

Az 1,2,4-oxadiazolokhoz hasonlóan az 1,3,4-régioizomerek is sokrétű biológiai hatással bíró molekulák építőelemeit képezhetik [78, 94, 95], hiszen származékaik között gyulladáscsökkentő [96], vírus- [97] és rákellenes [98–100] készítmények is ismertek. A 2,5-diszubsztituált 1,3,4-oxadiazolok szintézise során leggyakrabban alkalmazott két eljárást [78, 94] a **18. ábra** mutatja be.



18. ábra. 2,5-Diszubsztituált 1,3,4-oxadiazolok szintézise

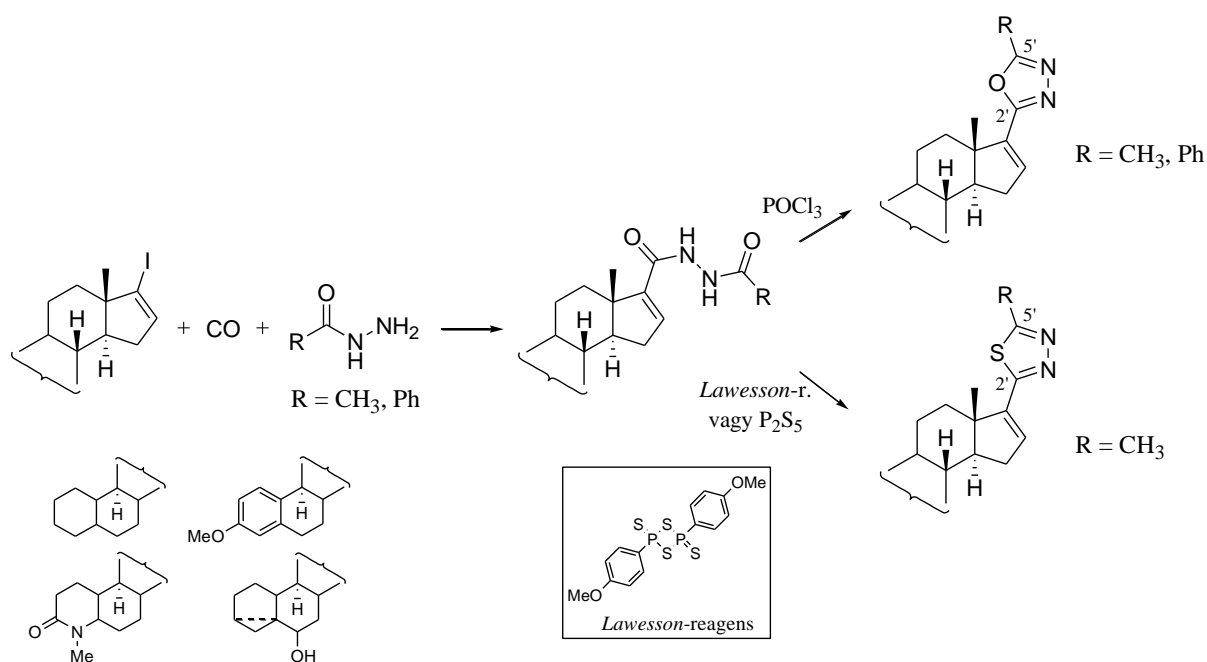
Az aldehidek és acilhidrazinok kondenzációjával nyert *N*-acilhidrazonok között gyulladásgátló [101], rákellenes [102, 103] és baktériumellenes [104] vegyületek is találhatóak, de gyakori alkalmazási területük a koordinációs kémia, ahol bioaktív átmenetifém-komplexek ligandumaiként szolgálhatnak [105, 106]. Az oxidatív ciklizációra számtalan oxidálószer áll rendelkezésre, melyek közül elterjedten alkalmazzák a cérium-ammónium-nitrátot [107], a kálium-permanganátot [108], illetve különböző hipervalens jódvegyületeket (például *Dess-Martin* perjodinán [109], DIB - diacetoxi-jódbenzol [110–112]).

A másik, általánosan alkalmazott módszer a karbonsavak, illetve karbonsavszármazékok (savkloridok, észterek) és karbonsav-hidrazidok nukleofil acil szubsztitúciós reakciójával képződő *N,N'*-diacilhidrazinok ciklodehidratációján alapul. A gyűrűzárást jellemzően POCl_3 -dal 50–100 °C-on hajtják végre, de olyan átalakítások is ismertek, ahol dehidratáló ágensként

polifoszforsavat, foszfor-pentoxidot vagy tömény kénsavat alkalmaznak [94, 113, 114]. Az *N,N'*-diacilhidrazinok hatástani szempontból szintén értékes vegyületek, hiszen egyes képviselőik például a mezőgazdaságban, mint hatékony rovarölő szerek nyerne alkalmazást [115].

A tiadiazoloknak [116–120] az oxigéntartalmú analogonokhoz, az oxadiazolokhoz hasonlóan több régióizomere is ismert, azonban a szintetikus átalakítások elsősorban az 1,3,4-tiadiazolok előállítását célozzák. A kialakításukra széles körben elterjedt eljárás az *N,N'*-diacilhidrazinok és *Lawesson*-reagens [2,4-bisz(4-metoxifenil)-1,2,3,4-ditiafoszfetán] reakciója, de népszerű módszer a tiohidrazidok ciklodehidratációja, illetve az 1,3,4-oxadiazolgyűrű oxigénjének tiokarbamiddal vagy P_2S_5 -dal kénatomra történő cseréje is [118–120]. A *Lawesson*-reagenssel végzett heterogyűrű-kialakítás pontos mechanizmusa nem ismert [120], de valószínűsíthető, hogy a többlépéses folyamatban a két $O \rightarrow S$ cserét spontán gyűrűzárás, majd egy dehidroszulfurizációs lépés követi. A jól kezelhető reagens mellett a reakció további előnye, hogy rövid reakcióidő alatt jó, illetve kiváló hozammal szolgáltatja a megfelelő kéntartalmú heterociklust.

Szteránvázás 1,3,4-oxa- és tiadiazolok szintézisére mindössze három irodalmi példát találtunk. Két kutatócsoport különböző szteroidok 3-as [121, 122], illetve 17-es [122] helyzetéhez éterkötéssel kapcsolódó 1,3,4-oxadiazolok szintézisét ismertette. *Szarka* és munkatársai eltérő alapvázás Δ^{16} -17-jódszármazékok palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióival *N,N'*-diacilhidrazinokat állítottak elő [123], melyeket a megfelelő 17-1',3',4'-oxadiazolokká alakítottak tovább (**19. ábra**). Egy metilezett származék esetén *Lawesson*-reagenssel és P_2S_5 -dal az 1,3,4-tiadiazolilszármazék előállítására több kísérletet is tettek, azonban a célvegyületet nem sikerült tisztán kinyerni (melléktermékként oxigéntartalmú analogon keletkezett, melytől oszlopkromatográfias tisztítás útján nem tudtak megszabadulni).



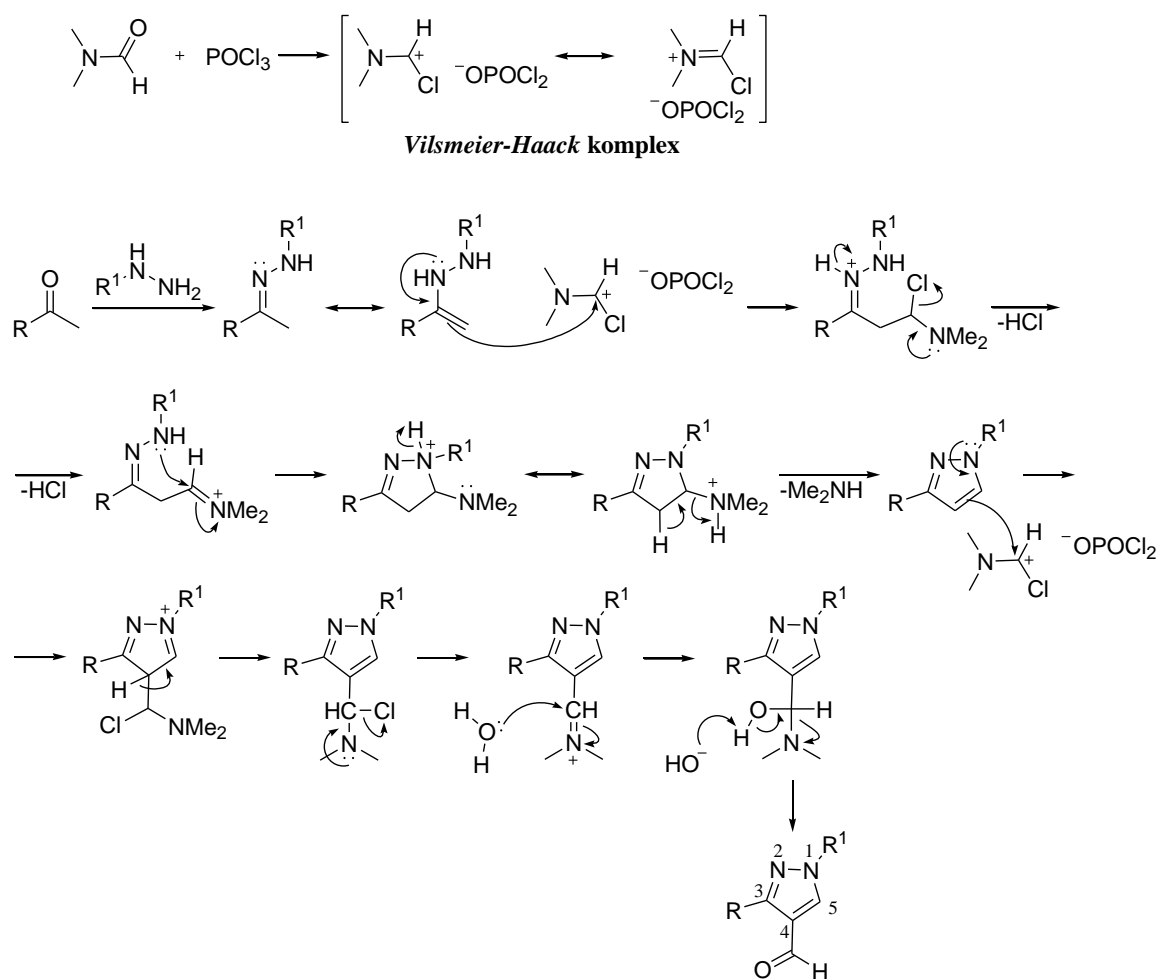
19. ábra. Szteránvázás 1,3,4-oxa- és 1,3,4-tiadiazolok előállítása

2.1.5. 4-Formilpirazolok szintézise Vilsmeier-Haack reakcióval

A *Vilsmeier-Haack* reagens (vagy *Vilsmeier-Haack* komplex) *tercier* amidból (DMF, *N*-metilformanilid) és szervesetlen savhalogenidből (SOCl_2 , POCl_3 , POBr_3 , stb.) képződő sószerű adduktum (halometilén-imíniumsó) [124]. A jellemzően DMF és POCl_3 reakciójával (a gyakorlat szerint alacsony hőmérsékleten ($< 25\text{ }^\circ\text{C}$)) előállított elektrofil tulajdonságú *N,N*-dimetil-klórmetilén-imíniumsó a kémiai reaktivitásából adódóan igen sokszínű átalakításokban nyerhet alkalmazást. Az aromás és heteroaromás rendszerek formilezésén [124–126] kívül a *Vilsmeier-Haack* reagens többek között készségesen reagál különböző karbonilvegyületekkel és származékaikkal (például oximokkal, hidrazonokkal, enolizációra képes ketonokkal, stb.), és az alkalmazott reaktánstól függően szintetikus szempontból igen értékes szüntönök (például β -klórvinilaldehidek), illetve különböző heteroaromás rendszerek (például pirazolok, piridinek) állíthatók elő [127].

A metil-ketonokból képzett hidrazonok és két molekula *Vilsmeier-Haack* reagens reakciója a megfelelő 4-formilpirazolokhoz vezet [125, 128–134] (20. ábra). Az első reagensmolekula hidrazonra történő elektrofil támadását követően az egyik nitrogén intramolekuláris nukleofil addícióját gyűrűzárás kíséri, majd a képződő részlegesen telített intermedier egy dimetil-amin kilépésével a stabilisabb pirazollá alakul tovább [132]. Egy újabb reagens molekula és a

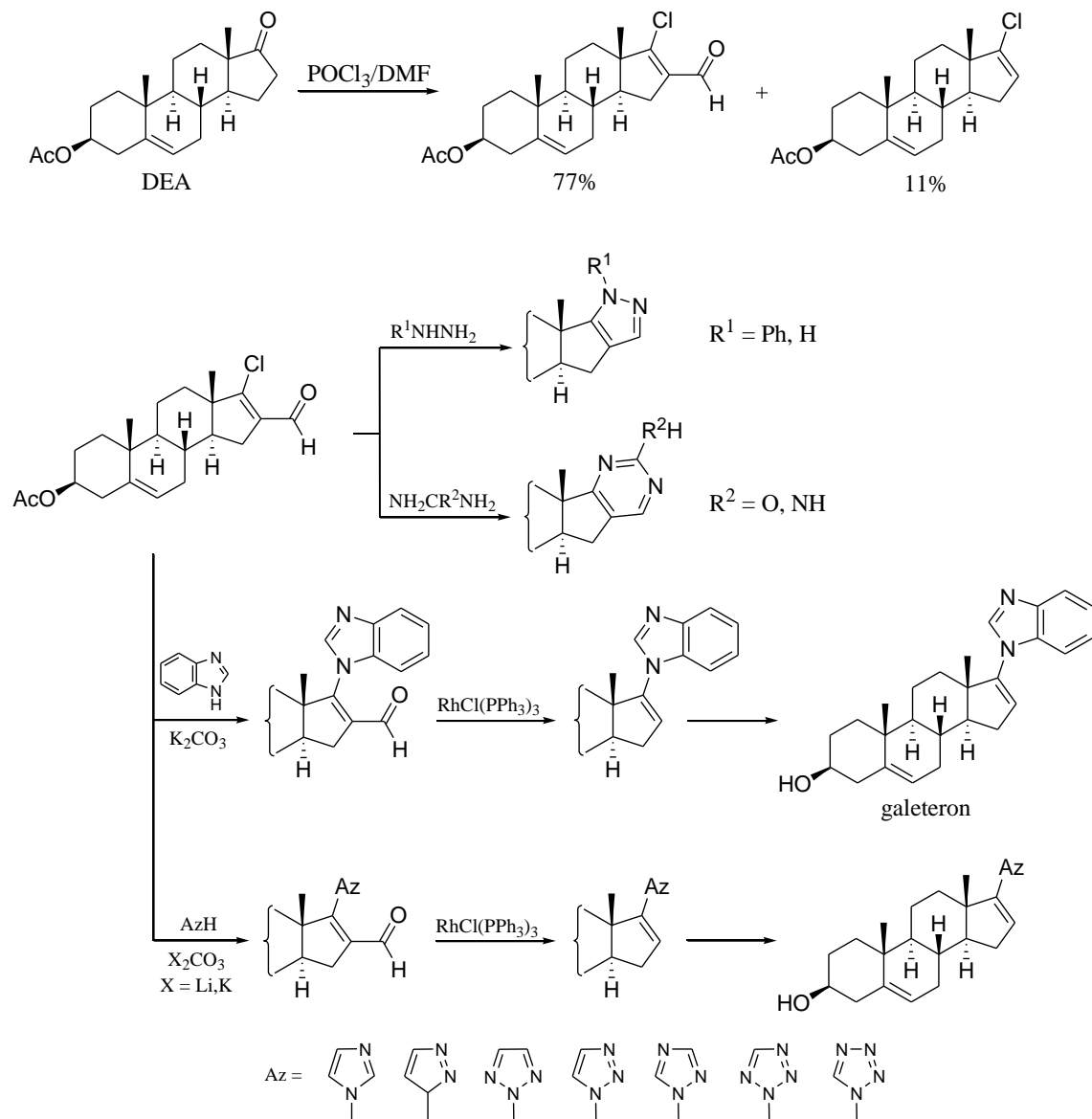
heterogyűrű aromás elektrofil szubsztitúciója során instabilis imíniumion képződik, melynek lúgos hidrolízise a 4-es helyzetben formilezett pirazolszármazékot szolgáltatja. Megemlítendő, hogy a szemikarbazonok analóg módon végzett reakcióját az aminokarbonil-csoport eliminációja kíséri, és a megfelelő monoszubsztituált 4-formilpirazol keletkezik [128]. A szteroid-pirazolok a gyógyszerkutatók területén fontos szereppel bírnak, hiszen gyulladásgátló, diuretikus, mikroba- és rákellenes származékaik is ismertek [135].



20. ábra. Metil-ketonból képzett hidrazon és a Vilsmeier-Haack komplex reakciójának feltételezett mechanizmusa

A Vilsmeier-Haack reakció a szteránváz szintetikus módosítása során sem ismeretlen, hiszen ezen a téren számos irodalmi példa áll rendelkezésre. Az elsősorban kondenzált heterociklusok előállítását célzó kísérletek jellemzően a DEA D-gyűrűjének átalakítására fókuszálnak. A DEA és DMF/POCl₃ reakciója (melyet túlnyomórészt kloroformban, nitrogénatmoszféra alatt, szobahőmérsékleten hajtanak végre) két terméket szolgáltat

(21. ábra), melyek közül rendszerint a nagyobb arányban képződő 3 β -acetoxi-17-klór-16-formilandroszta-5,16-diént alakítják tovább a megfelelő heterociklusos származékká [15, 41, 45, 50, 135–140].



21. ábra. A DEA Vilsmeier-Haack reakciója és a főtermék továbbalakítási lehetőségei

A 21. ábra jól szemlélteti, hogy diverz gyűrűrendszerek kiépítésére nyílik lehetőség, hiszen például a különféle öttagú azolok (pirrolok, pirazolok, triazolok, tetrazolok) [41, 45] mellett kondenzált pirimidin- és pirazolszármazékok [139] előállítása is könnyedén megvalósítható. Érdekesség, hogy a korábban már említett galeteron (lásd 4. és 21. ábra) szintézisét Brodie és kutatócsoportja is a DEA-ból képzett 3 β -acetoxi-17-klór-16-

formilandrozta-5,16-dién és a benzimidazol addíciós-eliminációs reakcióját követő deformilezéssel, majd dezacetilezéssel hajtotta végre [22, 50].

Az irodalmi áttekintésből kitűnik, hogy a szteránváz 17-es helyzetében izoxazolokkal, 1,2,4- és 1,3,4-oxadiazolokkal, 1,3,4-tiadiazolokkal, valamint 4-formilpirazolokkal módosított származékok szintézise ez idáig vagy nem történt meg, vagy pedig a csekély számú vegyület hatástani vizsgálatát nem végezték el. Tény, hogy az említett ötagú heteroaromás rendszerek változatos farmakológiai hatással bíró molekulák építőelemeit képezik, és a 17-*exo*-heterociklusos szteránváz vegyületek több képviselője rendelkezik figyelemre méltó rákellenes hatással. Mindezek alapján mindenképpen indokoltnak tűnt az előbbieken részletezett heterociklusok kiépítése a szteránváz 17-es pozíciójában, valamint a sikeres szintéziseket követően az egyes vegyületek hatástani vizsgálata.

2.2. Célkitűzés

Az irodalmi előzmények ismeretében doktori munkám célja a szakirodalomban még nem ismert, várhatóan biológiailag aktív 17-*exo*-heterociklusos szteroidok szintézise volt. Tervezett módosításaink során az öttagú, több heteroatomot tartalmazó aromás gyűrűket az ösztránvázis mesztranol 1,3-DC-jával, illetve a pregnánvázis PA és PDA esetén a metilketon oldallánc módosításával nyert értékes szüntonok különböző átalakításaival kívántuk végrehajtani.

Céljaink között szerepelt az egyes reakciók körülményeinek optimalizálása, a reagensek és szubsztrátumok termékhozamokat befolyásoló hatásának tanulmányozása. Az előállított vegyületek fizikai adatainak (retenciós faktor, olvadáspont) meghatározása mellett az egyes származékok szerkezetét nagyműszeres analitikai módszerekkel (NMR, MS) kívántuk alátámasztani.

Szándékaink között szerepelt a szintetizált vegyületek kétirányú farmakológiai vizsgálatra bocsájtása. A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetével együttműködve célunk volt a vegyületek *in vitro* sejtosztódásgátlási vizsgálatainak elvégzése különböző humán adherens ráksejtvonalakon. Az abirateronnal és a galeteronnal szerkezeti rokonságban álló androsztánvázis heterociklusos vegyületek 3 β -hidroxiszármazékainak C_{17,20}-liáz enzimgátlási vizsgálatait a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriumával való kooperáció keretében terveztük elvégezni.

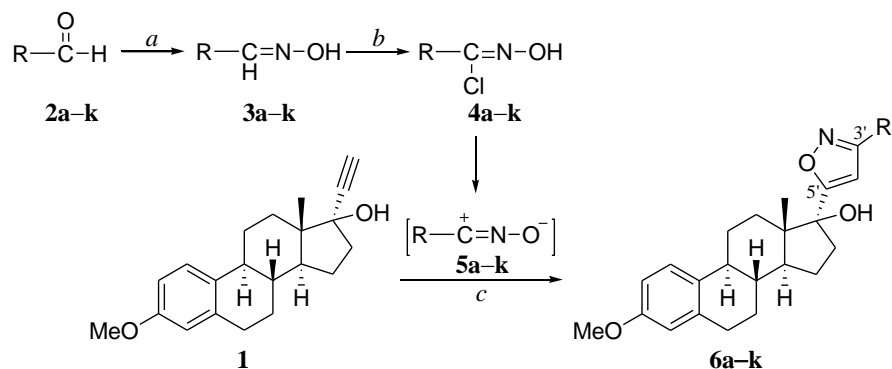
2.3. Kísérleti eredmények tárgyalása

2.3.1. Ösztránvázas 17-izoxazolok szintézise [141]

Kísérleti munkánk első részében a mesztranol (**1**) 17-es α -etinilcsoportja és különböző aromás nitril-oxidok (**5a–k**) réz(I)-katalizált 1,3-DC-it tanulmányoztuk. *Sharpless* és munkatársai [68] a 17 α -etinil-ösztradiol és a 4-metoxibenzonitril-oxid (**5e**) analóg reakciója során réz(I)-forrásként $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /nátrium-aszkorbát rendszert alkalmaztak (**13. ábra**), ahol a katalizátor a reakcióelegyben *in situ* képződik, mivel a $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Cu}^+$ átalakulást a redukálószer (a szerves vegyület nátriumsója) folyamatosan biztosítja. A kiindulási szteroid 1–4 óra alatt szobahőmérsékleten átalakult, és a 3,5-régioizomer izoxazolil-származékot 98%-os hozammal nyerték. Az oldószerként általuk alkalmazott $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O} = 1:1$ elegyben azonban a mesztranol (**1**) a 3-as helyzetű metoxicsoportja révén rosszul oldódik. Mivel a heterogén reakcióelegyben az intermolekuláris gyűrűzárás csak csekély mértékben játszódik le, ezért szükségessé vált a reakció paramétereinek módosítása.

A reakciókörülmények optimalizálásához 1,3-dipólusként a benzonitril-oxidot (**5a**) választottuk, amelynek stabilis prekurzorát (**4a**) két lépésben, benzaldehidből (**2a**) hidroxilamin-hidrokloriddal erősen lúgos közegben oximképzéssel, majd az aldoxim (**3a**) NCS-del történő klórozásával állítottuk elő [67]. Katalizátorként a CuI-ot választottuk, azonban ebben az esetben a kulcsfontosságú szereppel bíró réz(I)-acetilid képződéséhez magas hőmérséklet és/vagy valamilyen amin bázis alkalmazása szükséges. A reakciót ezért a toluol forráspontján (111 °C) végeztük, míg bázisként *N,N*-diizopropil-etilamint (DIPEA) használtunk. A DIPEA szerepe kettős: egyrészt a réz(I)-acetilid, másrészt az aromás 1,3-dipólus (**5a**) viszonylag stabilis előanyagából (**4a**) való *in situ* képződését teszi lehetővé. Komplexáló ligandumként trifenilfoszfánt (PPh_3) használtunk, mely stabilizálja az oxidációra érzékeny réz(I)-iont, továbbá az alkalmazott szerves közegben a katalizátor oldhatóságát is növeli [7]. Az amin bázist a reakciósor utolsó lépésében kis részletekben adagoltuk a reakcióelegyhez, ezáltal az 1,3-dipólus alacsony, stacionárius koncentrációját biztosítva csökkentettük az irodalmi áttekintésben tárgyalt furoxánná történő dimerizáció valószínűségét [65–67]. A modellreakció során megfigyeltük, hogy ha a DIPEA-t korábban adtuk hozzá a reakcióelegyhez, a termék (**6a**) hozama az említett mellékreakció miatt jelentősen (mintegy 20%-kal) csökkent. A mesztranol (**1**) és a benzonitril-oxid (**5a**) régioszelektív reakciója az említett reakciókörülmények között 3 órás forralás mellett teljesen lejátszódott, és a 3,5-diszubsztituált izoxazolil-származékot (**6a**) az oszlopkromatográfiás tisztítást követően 93%-os hozammal

kaptuk. A reakciót ezt követően különböző módon szubsztituált aromás nitril-oxidokkal (**5b–k**) is végrehajtottuk, és az új ösztránvázás 17 α -izoxazolokat (**6b–k**) jó, illetve kiváló hozamokkal (63–98%) nyertük (**22. ábra**).



| Imidoil-klorid / nitril-oxid | R | Termék | Hozam (%) |
|------------------------------|---|-----------|-----------|
| 4a / 5a | Ph | 6a | 93 |
| 4b / 5b | <i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 6b | 98 |
| 4c / 5c | <i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 6c | 96 |
| 4d / 5d | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 6d | 97 |
| 4e / 5e | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 6e | 97 |
| 4f / 5f | <i>m,p</i> -di(OMe)-C ₆ H ₃ | 6f | 95 |
| 4g / 5g | <i>o,o',p</i> -tri(OMe)- <i>m,m'</i> -diCl-C ₆ | 6g | 98 |
| 4h / 5h | <i>p</i> -F-C ₆ H ₄ | 6h | 81 |
| 4i / 5i | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | 6i | 81 |
| 4j / 5j | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 6j | 78 |
| 4k / 5k | <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ | 6k | 63 |

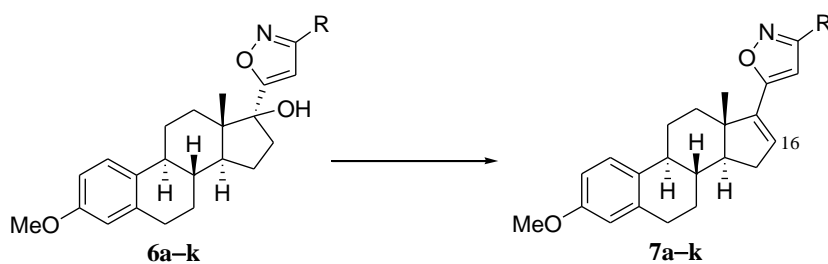
22. ábra. Mesztranol (**1**) és aromás nitril-oxidok (**5a–k**) réz(I)-katalizált 1,3-DC-ja

Reakciókörülmények: (a) NH₂OH·HCl, 50%-os NaOH-oldat, EtOH/víz/tört jég = 1:1:2, rt, 1 óra; (b) NCS, DMF, rt (**3k**: 45 °C), 1 óra; (c) CuI (0,1 ekv.), PPh₃ (0,2 ekv.), DIPEA (4 ekv.), toluol, 111 °C, 3 óra.

Megfigyeltük, hogy a 2,4,6-trimetoxibenzaldehyd-oxim (**3g**) halogénezése NCS-del az aromás gyűrű *bisz*-klórozódását eredményezte, ami az elektronküldő metoxicsoportok additív *orto*-irányító hatásával magyarázható. Bár sem az aldoximok (**3a–k**), sem az imidoil-kloridok (**4a–k**) szerkezetét nem bizonyítottuk szerkezetvizsgálati módszerekkel, a heterociklusos termék (**6g**) NMR- és MS-spektrumai alátámasztották az aromás gyűrűn történt klórszubsztitúciót. Megjegyzendő, hogy a reakciók vékonyréteg-kromatográfiás (VRK-s)

vizsgálata során mind az aldoximok (**3a–k**), mind pedig az imidoil-kloridok (**4a–k**) kettős foltként jelentkeztek, ami az *E*- és *Z*-izomerek keverékének jelenlétére utalt. A heteroaromás termékek (**6a–k**) hozamát az 1,3-dipólok (**5a–k**) aromás gyűrűjén lévő szubsztituensek elektronikus tulajdonságai befolyásolták. Az elektronküldő csoportok esetében magasabb hozammal kaptuk a célvegyületeket (**6b–g**), ami az 1,3-dipólusok (**5b–g**) csökkent dimerizációs hajlamára vezethető vissza, míg elektronvonzó szubsztituensek jelenlétében alacsonyabb hozamokat figyeltünk meg (**6h–k**), feltehetően a nagyobb mértékű furoxán-képződésnek köszönhetően.

A terciér alkoholok savas közegű E1-típusú vízeliminációját gyakran kísérik karbokation köztiterméken keresztül végbemenő mellékreakciók (például Wagner-Meerwein átrendeződés [142]), ezért a következő lépésben POCl₃ és piridin jelenlétében [142, 143], E2 reakcióval állítottuk elő a Δ^{16} -17-izoxazolil-származékokat (**7a–k**) (**23. ábra**).



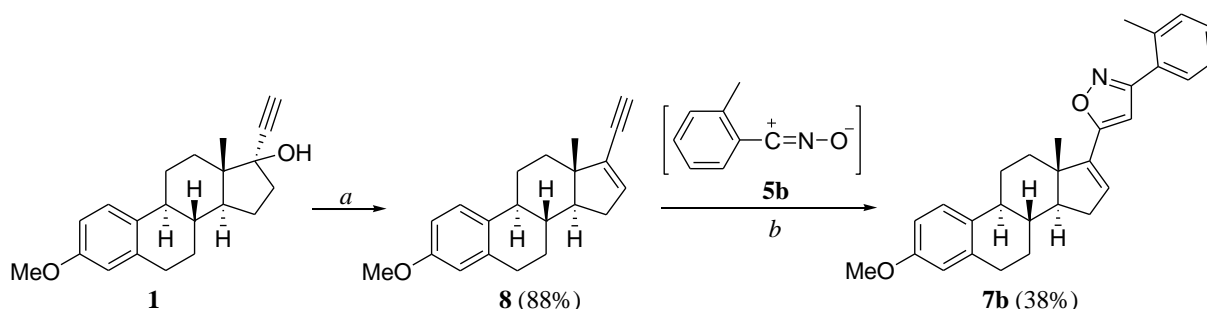
| Szubsztrátum | R | Termék | Hozam (%) |
|--------------|---|-----------|-----------|
| 6a | Ph | 7a | 89 |
| 6b | <i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 7b | 92 |
| 6c | <i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 7c | 90 |
| 6d | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 7d | 88 |
| 6e | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 7e | 88 |
| 6f | <i>m,p</i> -di(OMe)-C ₆ H ₃ | 7f | 87 |
| 6g | <i>o,o',p</i> -tri(OMe)- <i>m,m'</i> -diCl-C ₆ | 7g | 91 |
| 6h | <i>p</i> -F-C ₆ H ₄ | 7h | 89 |
| 6i | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | 7i | 85 |
| 6j | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 7j | 90 |
| 6k | <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ | 7k | 87 |

23. ábra. Ösztránvázis Δ^{16} -17-izoxazolok (**7a–k**) szintézise

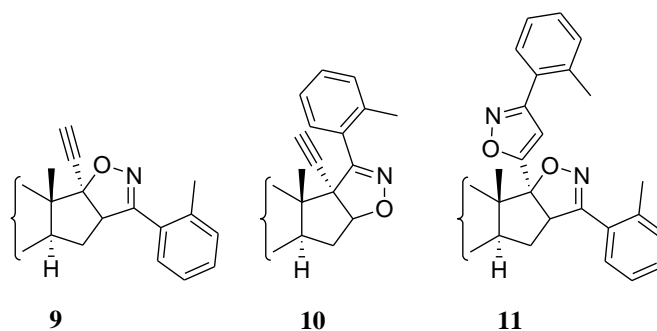
Reakciókörülmény: POCl₃, piridin, rt, 24 óra.

Az alkalmazott körülmények között (szobahőmérséklet, 24 óra) melléktermékek képződését nem észleltük, és a nyerstelemek oszlopkromatográfiás tisztítását követően 85–92%-os hozamokkal nyertük a célvegyületeket (**7a–k**).

A szintetikus munka befejező lépésében az *o*-metilfenil-szubsztituált Δ^{16} -17-izoxazolt (**7b**) a két, előbb ismertetett reakciólépés sorrendjének felcserélésével is előállítottuk. A mesztranol (**1**) dehidratációját követően a 88%-os hozammal kapott 3-metoxi-17-etinilösztro-1,3,5(10),16-tetraén (**8**) és az *in situ* felszabadított 2-metilbenzonitril-oxid (**5b**) réz(I)-katalizált cikloaddíciója a korábban 98%-os hozammal előállított **7b** vegyületet mindössze 38%-kal eredményezte (**24. ábra**). Az 1,3-DC VRK-s követése alapján megállapítottuk, hogy a célvegyület (**7b**) mellett számos egyéb melléktermék is keletkezett, melyek szerkezetét nem azonosítottuk. A gyűrűzárást kísérő mellékreakciók feltehetően annak tulajdoníthatók, hogy a kiindulási szteroid (**8**) D-gyűrűje a $C\equiv C$ kötéshez hasonló reaktivitású $C=C$ kötetést tartalmaz. A kettős kötés és az 1,3-dipólus (**5b**) reakciója során két 16,17-izoxazolin régióizomer (**9**, **10**), illetve az alkin és alkén szerkezeti elem együttes átalakulásával egy sztérikusan zsúfolt 17-izoxazolil-16,17-izoxazolin-származék (**11**) is képződhet (**24. ábra**).



A cikloaddíció során keletkező lehetséges melléktermékek:

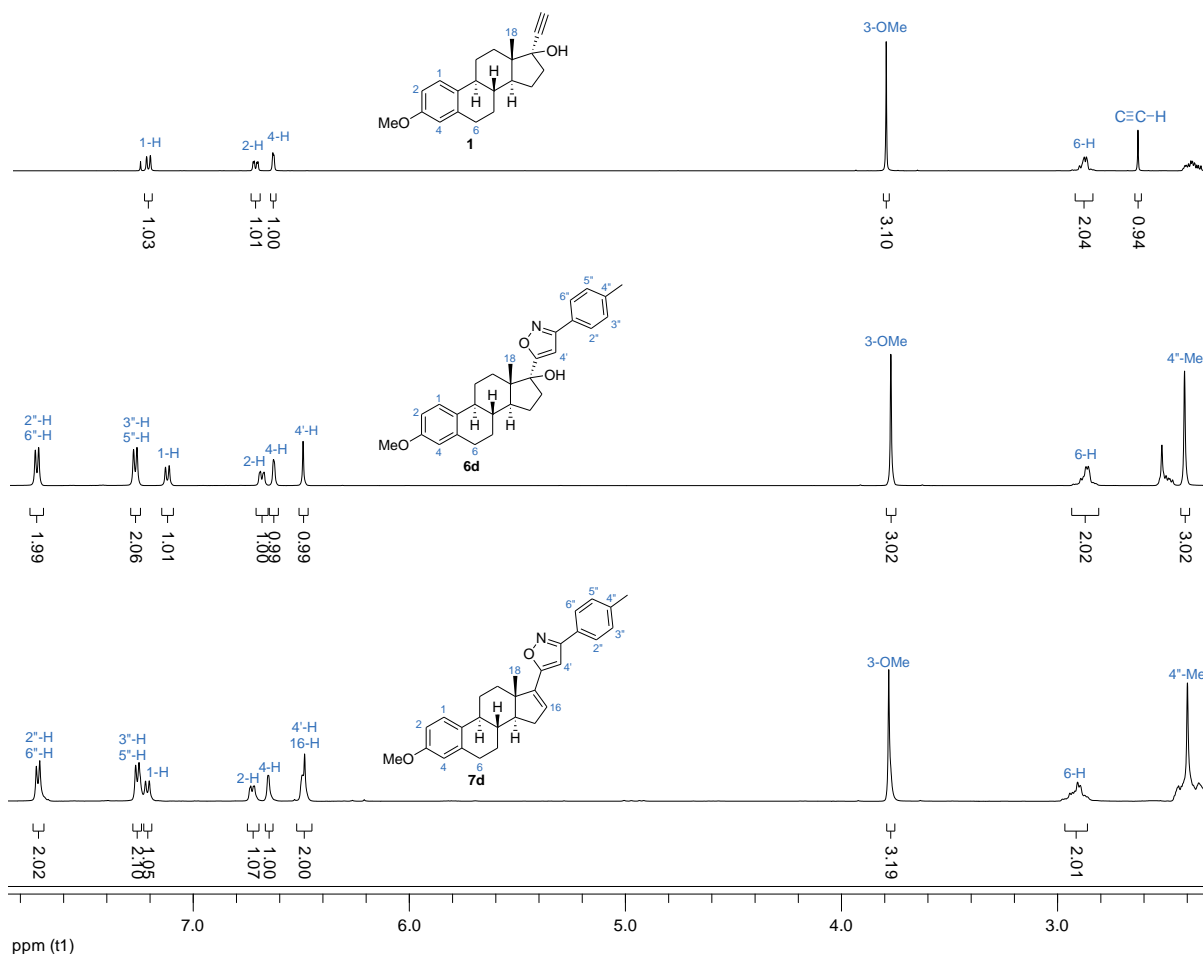


24. ábra. Mesztranol (**1**) E2-típusú dehidratációja és a termék (**8**) réz(I)-katalizált 1,3-DC-ja 2-metilbenzonitril-oxiddal (**5b**)

Reakciókörülmények: (a) $POCl_3$, piridin, rt, 24 óra; (b) CuI (0,1 ekv.), PPh_3 (0,2 ekv.), DIPEA (4 ekv.), toluol, 111 °C, 3 óra.

Mindezek alapján megállapítást nyert, hogy az ösztránvázas Δ^{16} -analogonok (**7a–k**) kétlépéses szintézise során döntő fontosságú az egyes reakciólépések sorrendje, hiszen a mesztranol (**1**) vízeliminációját követő 1,3-DC nem kemoszelektív, és a mellékreakciók előtérbe kerülésével a Δ^{16} -izoxazolok (**7a–k**) hozama jelentősen csökken. Hatékony módszernek bizonyult azonban a heterogyűrű kiépítését követően végrehajtott dehidratáció, mivel ebben az esetben egyéb átalakulások hiányában a célvegyületeket (**7a–k**) jelentősen magasabb hozammal kaptuk.

Az egyes vegyületek szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR, továbbá tömegspektrometriai mérésekkel igazoltuk. Az **1** és **6d** ^1H -NMR spektrumát összehasonlítva látható, hogy az 1,3-DC-t követően a 17α -etinilcsoport protonja (2,61 ppm) eltűnik, és az aromás tartományban az A-gyűrű protonjai mellett (1-H, 2-H, 4-H) a beépített aromás gyűrű hidrogénjei is megjelennek (**25. ábra**). A **6d** vegyület szerkezetének további bizonyítéka a 2,41 ppm-nél található szingulett, ami a *p*-helyzetű metilcsoport hidrogénjeihez rendelhető. A heterogyűrűhöz kapcsolódó arilcsoport *p*-szubsztituáltságának jellegét a páronként azonos kémiai környezetben lévő protonok jól elkülönülő (7,0 és 7,8 ppm között) dublett jelei támasztják alá. A dehidratációt követően (**7d**) csak az átalakulás által érintett 16-os hidrogén kémiai eltolódásában adódik különbség, amely a **7d** ^1H -NMR spektrumán a konjugációs rendszer részeként az izoxazolgyűrű 4'-protonjával együtt átfedő multiplettként (6,46–6,51 ppm) jelentkezik. A ^{13}C -NMR spektrumokban a heterociklus C-4' atomja ~100 ppm, a kvaterner szén pedig ~162 ppm (a C-3' a **6a–k** és **7a–k** vegyületekben) és ~177 ppm vagy ~167 ppm (a C-5' a **6a–k** és **7a–k** vegyületekben) kémiai eltolódással jellemezhetőek.

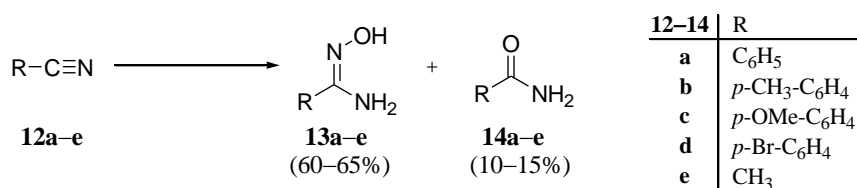


25. ábra. A mesztranol (**1**), a 3-metoxi-17 α -[3'-(4''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**6d**) és a 3-metoxi-17-[3'-(4''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (**7d**) ^1H -NMR spektrumainak részlete

2.3.2. Androsztánvázás 17-1',2',4'-oxadiazolok szintézise [144]

Kísérleti munkánk további részében új, 17-*exo*-heterociklusos androsztánvázás vegyületeket szintetizáltunk. Az átalakítások során a reagensként használt amidoximokat (**13a–e**) aromás nitrilek (**12a–d**), illetve acetonitril (**12e**) és hidroxilamin-hidroklorid reakciójával állítottuk elő [80] (**26. ábra**). A kiindulási anyag lúgos közegben, 2–7 órás EtOH:víz elegyben történő forralás során teljesen átalakult, és az amidoximok mellett kis mennyiségben (10–15%) karbonsavamidok (**14a–e**) keletkezését is tapasztaltuk [85–87]. A karbonsavamidoktól (**14a–e**) a feldolgozás, illetve az oszlopkromatográfias tisztítás során szabadultunk meg [86], de megfigyeltük, hogy jelenlétük a további átalakításokat nem befolyásolja. Az addíciós

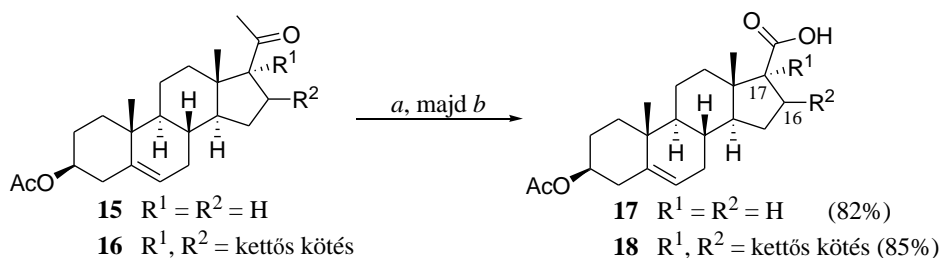
reakciót mikrohullámú (MW) sugárzás mellett is végrehajtottuk, azonban a jelentősen lecsökkent reakcióidő (15–20 perc) mellett a kemoszelektivitás nem változott.



26. ábra. Aromás amidoximok (**13a–d**) és acetamidoxim (**13e**) szintézise

Reakciókörülmények: NH₂OH·HCl, 2M-os NaOH-oldat, EtOH, 78 °C, 2–7 óra
(vagy MW, 110 °C, 15–20 perc).

A lineáris szintézisutak szteránvázis kiindulási anyagai a PA (**15**) és a PDA (**16**) voltak (**27. ábra**). A lúgos közegű bromoform reakciót, majd az ecetsav-anhidriddel, piridinben végzett acetilezést [49] követően a 3β-acetoxi-17-karbonsavakat (**17**, **18**) a kiindulási anyagokra (**15**, **16**) vonatkoztatva 82–85%-os hozammal nyertük. A termékhozamok optimalizálása végett először a benzamidoxim (**13a**) és a szteroid-17-karbonsavakból nyert egyes származékok (észter, savklorid) reakcióit vizsgáltuk.

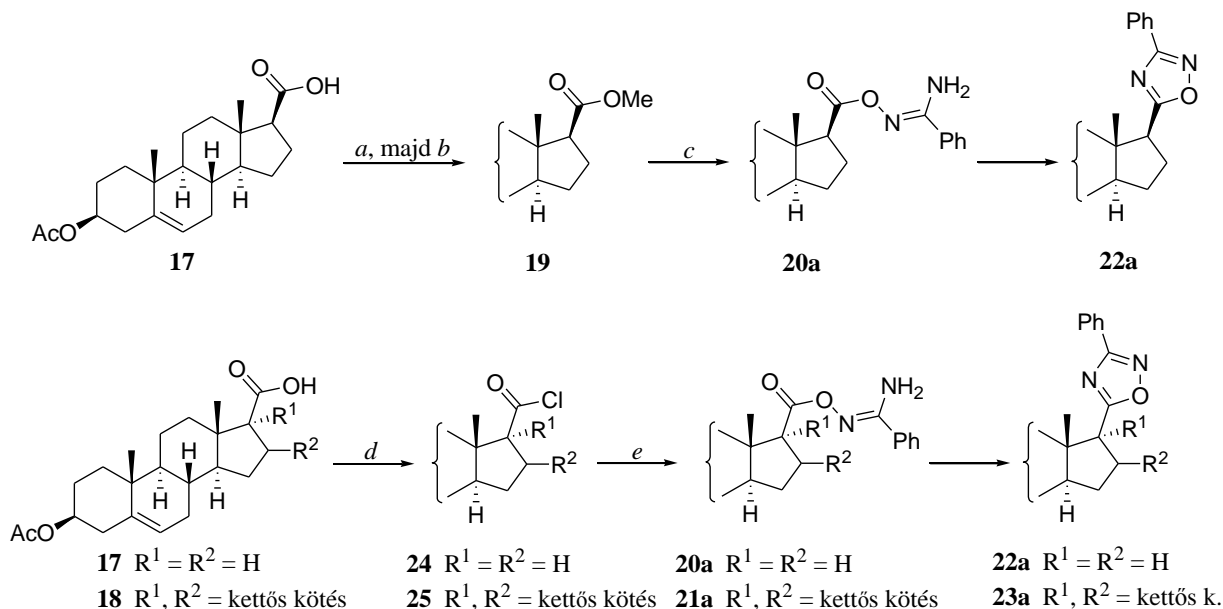


27. ábra. A 3β-acetoxi-17-karbonsavak (**17** és **18**) szintézise

Reakciókörülmények: (a) Br₂, NaOH, dioxán, víz, rt, 3 óra; (b) Ac₂O, piridin, rt, 24 óra.

A 16-os helyzetben telített 17β-karbonsav metilészterét (**19**) a **17** és MeOH Lewis-sav katalizált (BF₃·OEt₂) reakciójával, majd a 3β-hidroxilcsoport acetilezésével állítottuk elő (**28. ábra**). A Δ¹⁶-analogon (**18**) hasonló észteresítése során a nukleofil acil szubsztitúció helyett a metanolnak az α,β-telítetlen keton molekularészre történő 1,4-addíciós reakciója révén egy 16-metilszármazék keletkezett. A **19** és **13a** reakciója során K₂CO₃ jelenlétében [145] 12 órás forralást [146] követően sem történt változás (*A-módszer*), míg MW technika alkalmazásával

[147] mind oldat- (*B-módszer*), mind szilárdfázisban (*C-módszer*) csak alacsony hozammal nyertük a heteroaromás terméket (**22a**). Mivel a D-gyűrűben telítetlen származékokat ezzel a módszerrel nem, a telített analógokat pedig csak alacsony hozammal lehetett előállítani, ezért figyelmünk az észtereknél reaktívabb savkloridok gyűrűzárási reakcióira irányult.



28. ábra. A 3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonsav-metilészter (**19**) és a 17-karbonsavkloridok (**24** és **25**) benzamidoximmal (**13a**) végzett átalakításai

Reakciókörülmények: (a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MeOH, N_2 -atmoszféra, 65 °C, 1 óra; (b) Ac_2O , piridin, rt, 24 óra; (c) **13a** (3 ekv.), K_2CO_3 (*A-módszer*: toluol, 111 °C, 12 óra; *B-módszer*: toluol, MW: 130 °C, 30 perc; *C-módszer*: MW: 60 °C, 10 perc); (d) oxalil-klorid, kat. DMF, CH_2Cl_2 , rt, 24 óra; (e) **13a** (3 ekv.), piridin (*A-módszer*: 115 °C, 16 óra; *B-módszer*: MW: 150 °C, 30 perc).

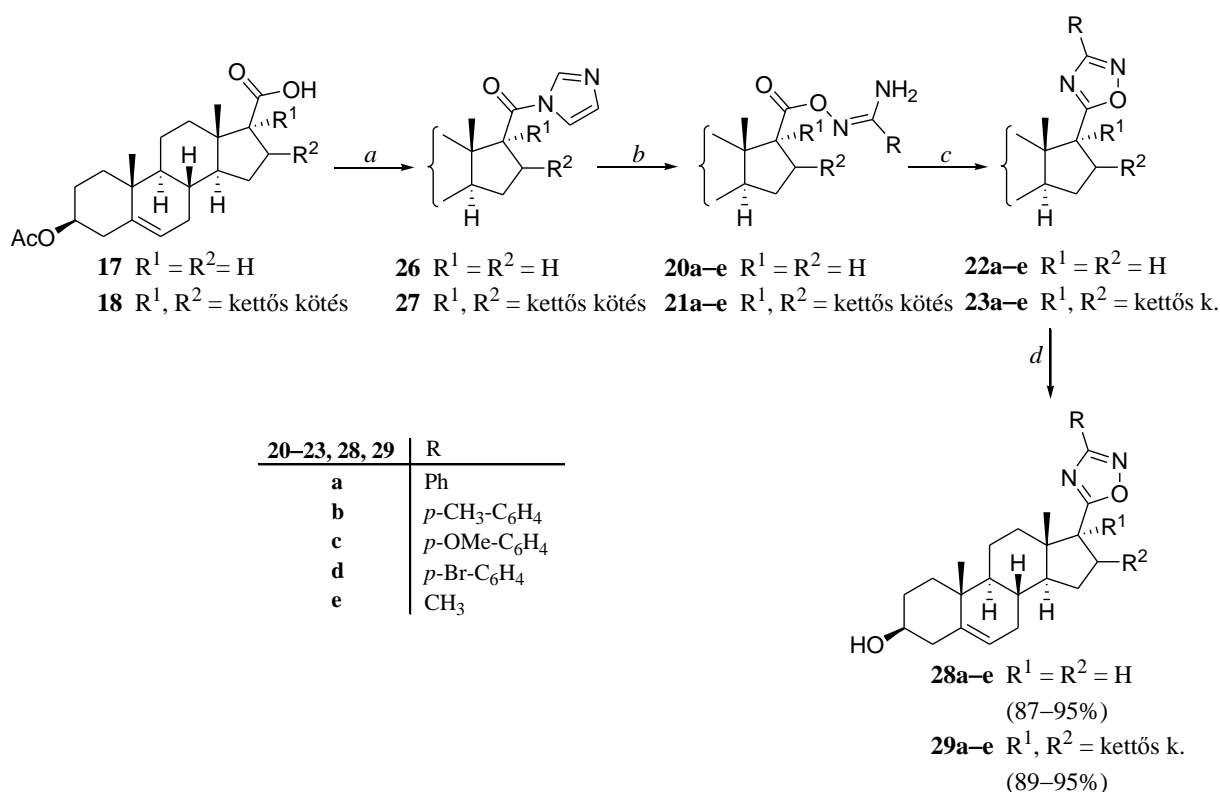
A **24** és **25** átalakítása során kapott hozamok: **22a**: 35% (A) és 42% (B); **23a**: 38% (A) és 44% (B).

A szteroid-savkloridokat (**24** és **25**) a megfelelő 17-karbonsavakból (**17** és **18**) oxalil-kloriddal, katalitikus mennyiségű DMF jelenlétében diklórmetán oldószert alkalmazva [148] 24 órás szobahőmérsékleten való keverés mellett állítottuk elő (**28. ábra**). A feleslegben alkalmazott, elreagálatlan oxalil-klorid bepárlását követően a savkloridokat (**24** és **25**) piridinben benzamidoximmal (**13a**) 16 órán át forraltuk (*A-módszer*), illetve 150 °C-on 30 percig MW-mal besugároztuk (*B-módszer*). Bár a MW aktiválás mellett a reakcióidő jelentősen lerövidült, a kiindulási anyag egyik esetben sem alakult át teljesen és a fenil-szubsztituált 1,2,4-oxadiazolokat (**22a** és **23a**) az oszlop-kromatográfiás tisztítás után csekély hozamokkal (35–44%) nyertük. A reakció VRK-s monitorozása igazolta az *O*-acilamidoxim

közttermékek (**20a** és **21a**) keletkezését, melyek ciklokondenzációja az alkalmazott körülmények között teljesen végbement, így e vegyületeket nem sikerült izolálni. A magas hozamok elérésére tett törekvéseink (a reagens feleslegének növelése, hosszabb reakcióidő, stb.) nem hoztak sikert, így a kísérleti munka következő fázisában a karbonsavakból kapcsolási reakció útján nyert karbonsav-imidazolidok reakcióit tanulmányoztuk annak reményében, hogy az *O*-acilamidoxim közttermékeket (**20** és **21**) is tiszta formában ki tudjuk nyerni.

A CDI-vel szobahőmérsékleten végrehajtott imidazolidképzés (**26**) során (**29. ábra**) legmegfelelőbb oldószernek a diklórmetán bizonyult (DMF-ben és THF-ben hosszabb idő alatt sem ment végbe teljesen az átalakulás) [149], illetve megfigyeltük, hogy az aktivált karbonsav már enyhe melegítés (< 30 °C) hatására is elbomlik. Miután a kiindulási anyag (**17**) elfogyott, az oldathoz benzamidoximot (**13a**) adtunk, és a kapcsolási reakciót követő nukleofil acil szubsztitúció 85%-os hozammal adta az *O*-acilezett amidoximot (**20a**).

A következő ciklokondenzációs lépés katalitikus mennyiségű TBAF jelenlétében [86, 91] 93%-os hozammal szolgáltatva a kívánt 3,5-diszubsztituált 1,2,4-oxadiazolt (**22a**). Az ideális reakciókörülmények meghatározását követően a további származékokat a karbonsavak (**17** és **18**) és különböző *p*-szubsztituált arilamidoximok (**13b–d**), valamint acetamidoxim (**13e**) fentiekben részletezett kétlépes reakciójában állítottuk elő. A kapcsolási reakciót követő *O*-acilamidoximképzés (**20a–e** és **21a–e**), majd az intramolekuláris gyűrűzárás kiváló hozammal vezetett az egyes termékekhez (**22a–e** és **23a–e**). A reakciósor befejező lépésében a szteroid-heterociklusok (**22a–e** és **23a–e**) bázikus közegű dezacetilezésével a 3 β -hidroxiszármazékokhoz (**28a–e** és **29a–e**) jutottunk.



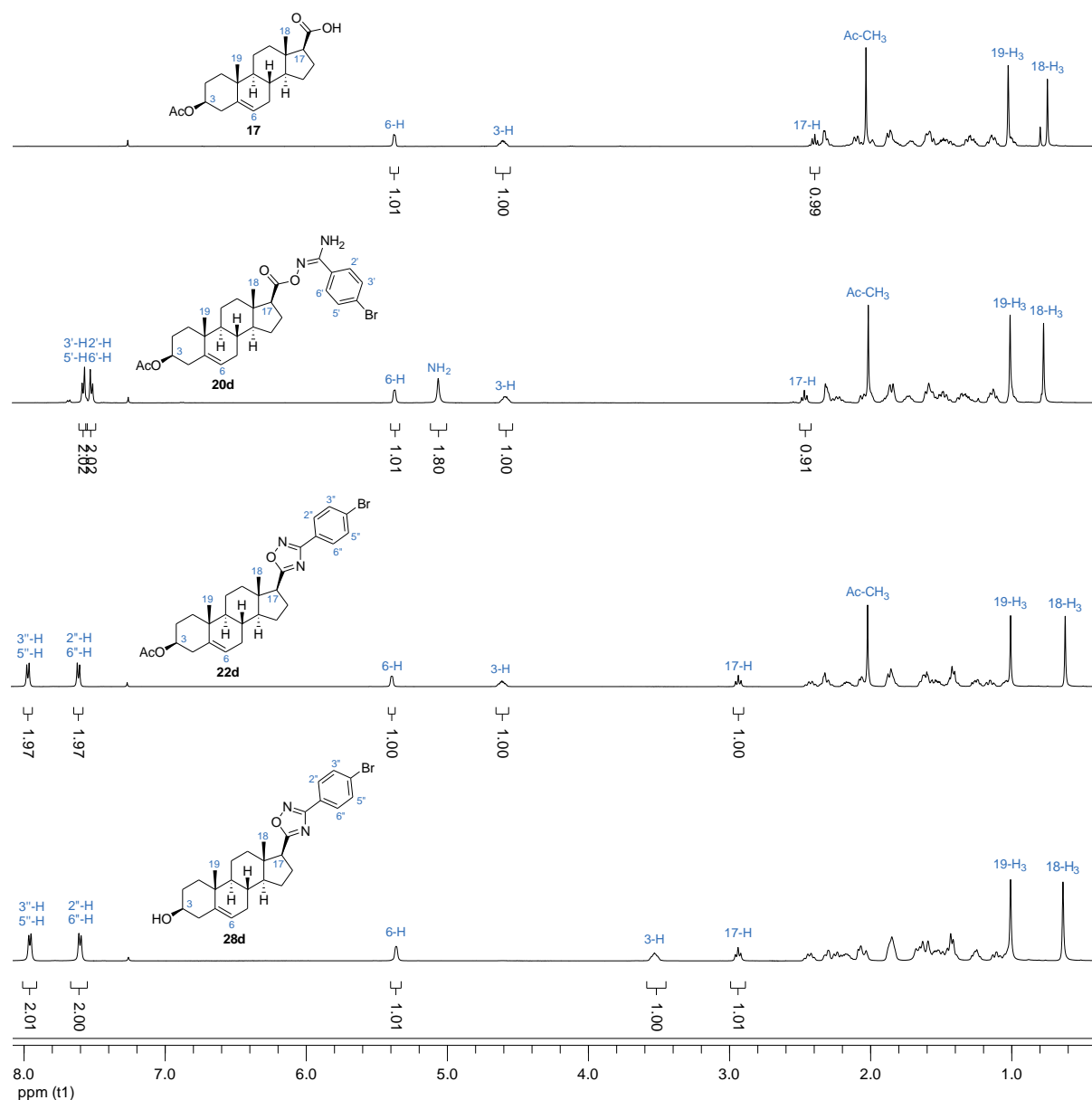
| Vegyület | R | Hozam (%) | Vegyület | R | Hozam (%) |
|----------|---|-----------|----------|---|-----------|
| | 20a Ph | 85 | | 21a Ph | 92 |
| | 20b <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 84 | | 21b <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 85 |
| | 20c <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 84 | | 21c <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 88 |
| | 20d <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 86 | | 21d <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 83 |
| | 20e CH ₃ | 87 | | 21e CH ₃ | 88 |
| | 22a Ph | 93 | | 23a Ph | 94 |
| | 22b <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 92 | | 23b <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 92 |
| | 22c <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 94 | | 23c <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 93 |
| | 22d <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 91 | | 23d <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 95 |
| | 22e CH ₃ | 93 | | 23e CH ₃ | 91 |

29. ábra. Androsztánvázis 17-1',2',4'-oxadiazolok (**22a-e**, **23a-e**, **28a-e** és **29a-e**) szintézise

Reakciókörülmények: (a) CDI (1,2 ekv.), CH₂Cl₂, rt, 1 óra; (b) **13a-e** (3 ekv.), CH₂Cl₂, rt, 2 óra; (c) TBAF (0,1 ekv.), THF, N₂-atmoszféra, rt, 1 óra; (d) KOH, MeOH, rt, 8 óra.

Az előállított vegyületek szerkezetét ¹H-, továbbá ¹³C-NMR és MS-spektrumaik kiértékelésével támasztottuk alá. A **30. ábra** a telített 17β-karbonsav (**17**), az *O*-(3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbonil)-*p*-brómbenzamidoxim (**20d**), a 3β-acetoxi-17β-{3'-[3'-(4"-brómfenil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (**22d**) és ez utóbbi dezacetilezett származékának (**28d**) ¹H-NMR spektrumait mutatja be. Az *O*-acilamidoxim (**20d**) spektrumában 5,07 ppm-nél jelentkező szingulett az aminocsoport két hidrogénjéhez, míg a 6,5 ppm felett található két

dublett a *p*-szubsztituált aromás gyűrű két-két protonjához rendelhető. A heterogyűrű kialakítását követően a kisebb árnyékoltságnak köszönhetően a 17-es és az aromás hidrogének nagyobb kémiai eltolódással jelentkeznek, illetve az aminocsoport jelének hiánya is igazolja a nyílt láncú forma gyűrűzárásának sikerességét. A **22d** és **28d** spektrumát összevetve kitűnik, hogy a **28d** vegyület alifás tartományában az acetoxicsoprot szingulettje eltűnik, valamint a 3α -H kémiai eltolódása több, mint 1 ppm-mel csökken (4,61 ppm \rightarrow 3,53 ppm).

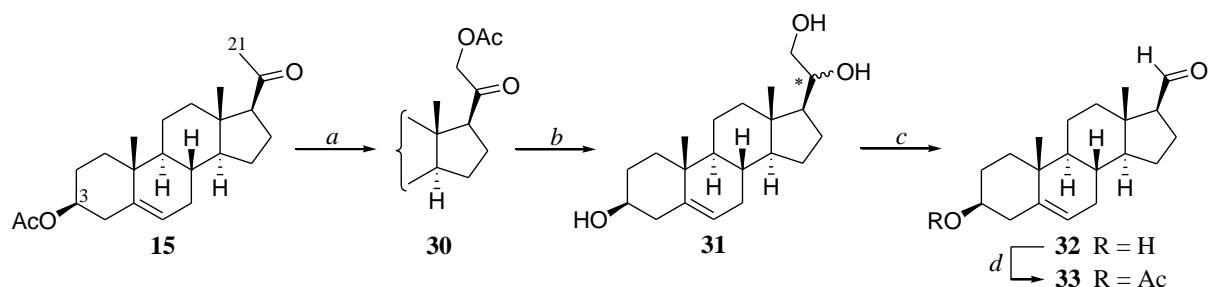


30. ábra. A 3β -acetoxi- 17β -karbonsav (**17**), továbbá a *p*-brómfenil-szubsztituált származékainak (**20d**, **22d** és **28d**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumai

2.3.3. Androsztánvázás 17 β -1',3',4'-oxadiazolok szintézise [150, 151]

A korábban ismertett irodalmi előzményeknek megfelelően (2.1.4. fejezet) az 1,3,4-oxadiazolgyűrű kialakítására leggyakrabban alkalmazott két módszer [78, 94] során kulcsintermedierként az *N*-acilhidrazonok és az *N,N'*-diacilhidrazinok szolgálhatnak. Munkánk következő részében a Δ^5 -androsztánvázás *N*-acilhidrazonok intramolekuláris gyűrűzárási reakcióit vizsgáltuk.

A szintézisút első lépésében a PA-t (15) ólom-tetraacetáttal a 21-es helyzetben acetoxileztük, majd KBH_4 reagenssel a 31-es epimerpárt állítottuk elő [42, 43, 152] (31. ábra). A 20-as helyzetű ketocsoport redukciója mellett az erősen lúgos közegben a 3-as és 21-es acetoxicsoport is hidrolízist szenvedett. Az újonnan kialakult kiralitáscentrum következtében két epimer triol keveréke (31) keletkezett, melyeket elválasztás nélkül alakítottunk tovább. A formil funkciót a vicinális diol oxidatív lánchasításával, nátrium-perjodát reagenssel (NaIO_4) alakítottuk ki, majd a 3 β -hidroxivegyületet (32) acetileztük.

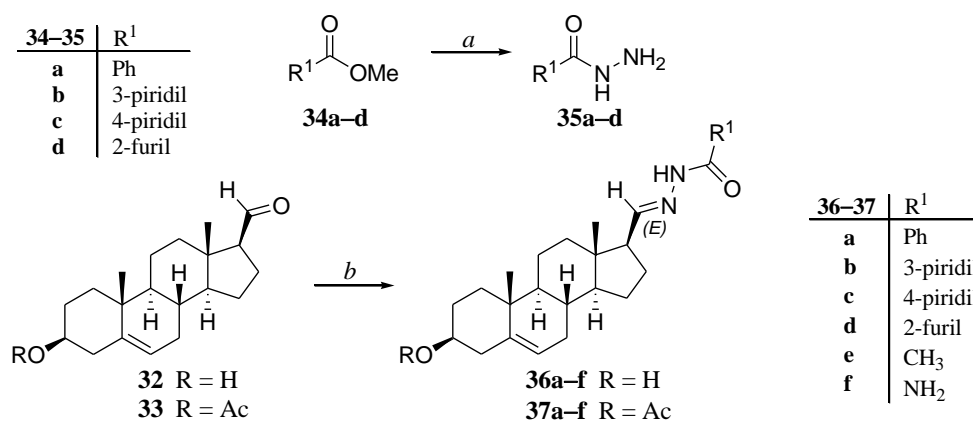


31. ábra. A 3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbaldehid (33) többlépéses szintézise

Reakciókörülmények: (a) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1,35 ekv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /toluol, MeOH/toluol, rt, 3 óra; (b) KBH_4 , EtOH, rt, 24 óra; (c) NaIO_4 , THF/ H_2O , rt, 2 óra; (d) Ac_2O , piridin, rt, 24 óra.

A karbonsavhidrazidok egy részét (35a–d) MW-besugárzás mellett metil-benzoát (34a), valamint heteroaromás észterek (34b–d) és hidrazin-hidrát nukleofil acil szubsztitúciós reakciójával nyertük [153, 154], majd a termékeket a feldolgozást követően tisztítás nélkül használtuk fel (32. ábra). A szteroid-karbaldehidek (32 és 33) és acil-hidrazinok (35a–e) kondenzációs reakcióit hagyományos melegítés és MW-technika alkalmazásával is végrehajtottuk. Az átalakításokat szemikarbazid-hidrokloriddal (35f) is elvégeztük, azonban ebben az esetben a reakcióelegyhez nátrium-acetátot is adtunk (a szemikarbazidot így szabadítottuk fel a hidroklorid sójából). A szakirodalom szerint az *N*-acilhidrazonok mind oldat, mind szilárd fázisban *E*-izomereik formájában vannak jelen, mivel a *Z*-izomerek

szterikus okok miatt kisebb stabilitásúak [155]. Megfigyelésünk szerint a termikusan-indukált kísérletekhez képest a MW alkalmazása az egyes hozamokat csekély mértékben befolyásolta (minimális hozamnövekedést észleltünk), a reakcióidő azonban jelentősen csökkent (a kiindulási szteroid 3 óra helyett már 10 perc alatt teljesen átalakult). A 3 β -hidroxiszármazékok (**36a–f**) esetén némileg nagyobb hozamok adódtak, ami annak tulajdonítható, hogy a kisebb polaritású 3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbaldehid (**33**) oldhatósága az oldószerként alkalmazott etanolban még magasabb hőmérsékleten is igen csekély. Az aril-, heteroaril- és aminoszármazékok (**36a–d**, **36f**, **37a–d**, **37f**) viszonylag stabilisnak, ám a metilezett analogonok (**36e** és **37e**) igen bomlékonyak bizonyultak, így ez utóbbiak az oszlopkromatográfiás tisztítást követően azonnal továbbalakításra kerültek.

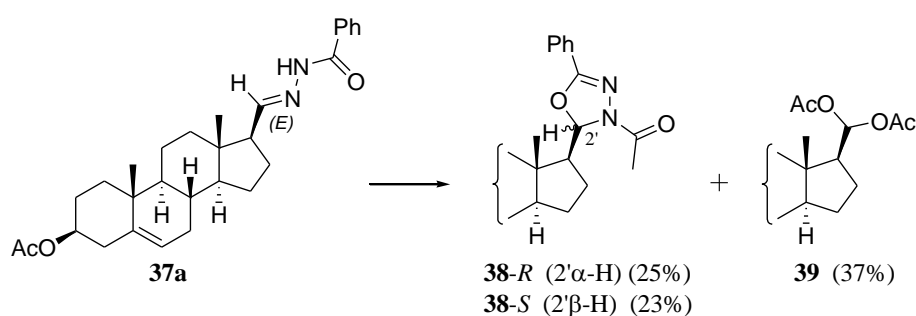


| Termék | R | R ¹ | Hozam (%) | |
|------------|----|-----------------|-----------|-----------|
| | | | A-módszer | B-módszer |
| 36a | H | Ph | 94 | 97 |
| 36b | H | 3-piridil | 90 | 92 |
| 36c | H | 4-piridil | 88 | 91 |
| 36d | H | 2-furil | 91 | 93 |
| 36e | H | CH ₃ | 88 | 90 |
| 36f | H | NH ₂ | 72 | 75 |
| 37a | Ac | Ph | 85 | 89 |
| 37b | Ac | 3-piridil | 80 | 82 |
| 37c | Ac | 4-piridil | 78 | 80 |
| 37d | Ac | 2-furil | 79 | 82 |
| 37e | Ac | CH ₃ | 82 | 85 |
| 37f | Ac | NH ₂ | 62 | 64 |

32. ábra. Androsztánvázis *N*-acilhidrazonok (**36a–f** és **37a–f**) szintézise

Reakciókörülmények: (a) NH₂NH₂·H₂O, EtOH (A-módszer: 78 °C, 20 óra; B-módszer: MW: 120 °C, 30 perc);
 (b) **35a–f** (1 ekv.), **35f** esetében NaOAc (1ekv.), EtOH (A-módszer: 78 °C, 3 óra; B-módszer: MW: 120 °C, 10 perc).

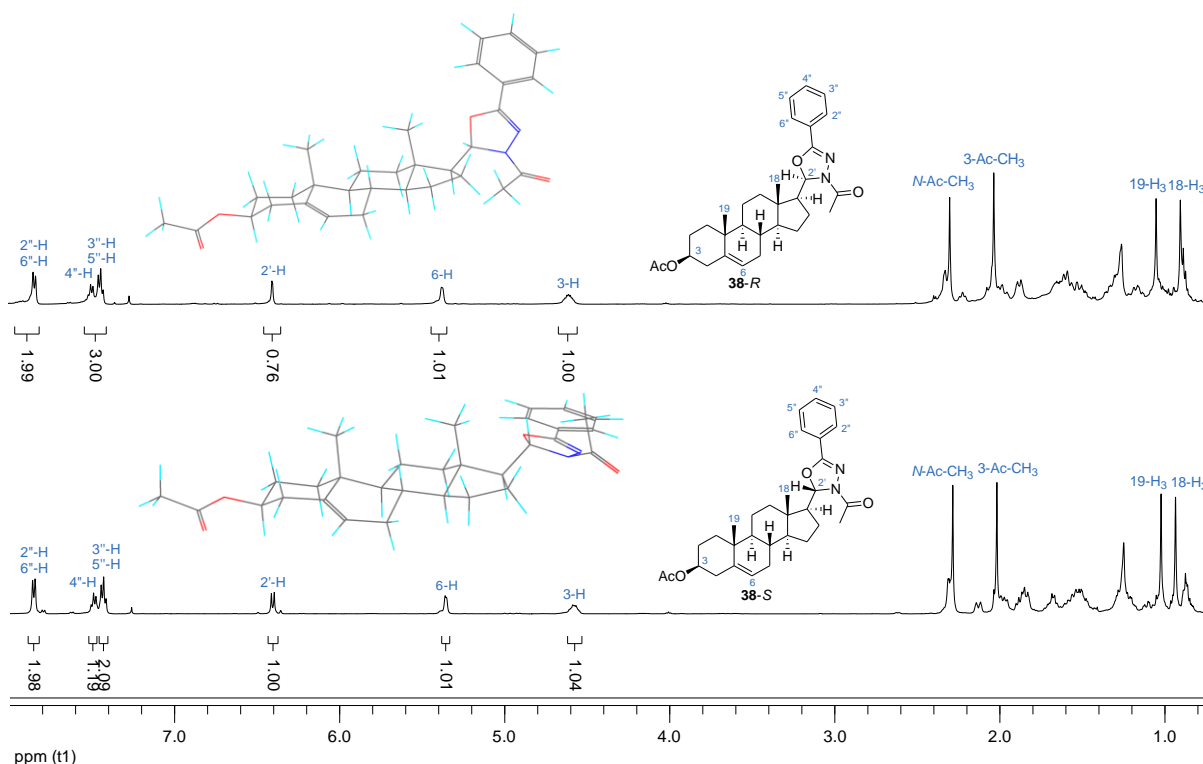
A következő, intramolekuláris gyűrűzárás optimalizálása során először az *N'*-(3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)benzhydrazidot (**37a**) az oldószerként és reagensként is szolgáló Ac₂O-del reagáltattuk [156, 157] (**33. ábra**). A kiindulási szteroid 3 órás forralás alatt teljesen átalakult, és az oszlopkromatográfiás tisztítást követően a 3-acil-1,3,4-oxadiazolin epimereket (**38-R** és **38-S**) közel 1:1 arányban, közepes összhozammal (48%) kaptuk. A heterociklusos származékok mellett jelentős mennyiségű (37%) diacetát melléktermék (**39**) is keletkezett, mely azzal magyarázható, hogy az alkalmazott reakciókörülmények között a **37a** visszaalakul a 3 β -acetoxi-karbaldehiddé (**33**) [157], majd ezt követően a 17-es formilcsoport az Ac₂O-del addíciós reakcióba lép.



33. ábra. Az *N'*-(3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)benzhydrazid (**37a**) gyűrűzárása
Ac₂O-del

Reakciókörülmény: Ac₂O, 138 °C, 3 óra.

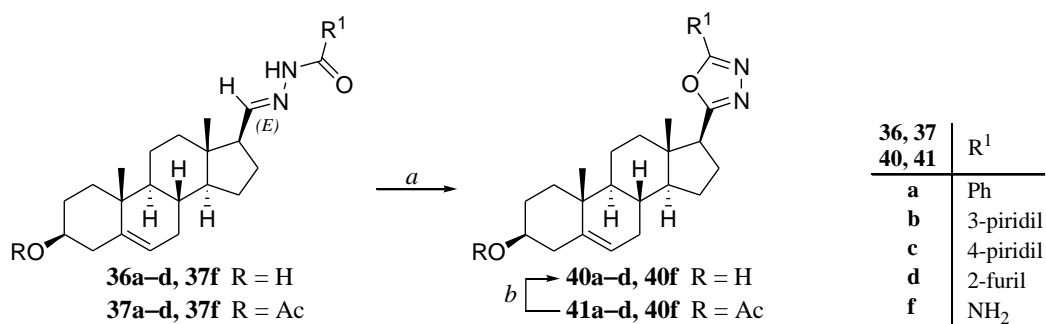
A 3-acil-1,3,4-oxadiazolin epimerek (**38-R** és **38-S**) C-2' kiralitáscentrumának konfigurációját a vegyületek ¹H-NMR spektrumainak kiértékelésével határoztuk meg. A két izomer spektrumai nagyon hasonlóak, ám a 2'-H multiplicitása különböző (**34. ábra**). A kérdéses proton mindkét esetben 6,40 ppm kémiai eltolódással jelentkezik, azonban míg a **38-R** esetében egy szingulett (³*J*(2'-H, 17-H) = 0 Hz), addig a **38-S** esetében egy dublett jel (³*J*(2'-H, 17-H) = 8,7 Hz) figyelhető meg. Figyelembe véve a ³*J* csatolási állandók és a diéderes szögek közötti Karplus-összefüggést, a **38-S**-nél jelentkező 8,7 Hz-es elsőrendű csatolás $\Theta(\text{H}^{2'}, \text{C}^{2'}, \text{C}^{17}, \text{H}^{17}) = \sim 160^\circ$ -os diéderes szögnek, míg a másik izomer (**38-R**) esetében a ³*J* = 0 Hz-es csatolási állandó $\Theta(\text{H}^{2'}, \text{C}^{2'}, \text{C}^{17}, \text{H}^{17}) = \sim 80^\circ$ -os diéderes szögnek felel meg. A molekulák háromdimenziós modelljét is megvizsgálva minden kétséget kizáróan meg tudtuk állapítani a heterogyűrű centrális kiralitású szénatomjának abszolút konfigurációját.



34. ábra. A 3-acil-1,3,4-oxadiazolin epimerek (**38-R** és **38-S**) $^1\text{H-NMR}$ spektruma

Mivel a 17-oxadiazolinok (**38-R** és **38-S**) jelentős mennyiségű melléktermék (**39**) képződése mellett csekély hozammal képződtek, ezért a diasztereomer-keverék további oxidációját elvetettük, és a 1,3,4-oxadiazolokat eltérő szintetikus úton állítottuk elő.

Az *N*-acilhidrazonok (**36a-f** és **37a-f**) ciklizációja során oxidálószerként egy hipervalens jódvegyületet, a DIB-t alkalmaztuk [110]. Megfigyeltük, hogy a szobahőmérsékleten diklórmetánban elvégzett kísérletek során az alkalmazott oldószerben jobban oldódó 3β -acetátok (**37a-d**, **37f**) nagyobb hozammal szolgáltatták a heteroaromás termékeket (**41a-d**, **41f**), mint a kisebb oldhatóságú 3β -hidroxiszármazékok (**36a-d**) (**35. ábra**). A legpolárisabb aminokarbohidrazidot (**36f**) ezzel a módszerrel nem sikerült a megfelelő aminoszubsztituált terméké alakítani, azonban a **41a-d** és **41f** vegyületek lúgos közegű dezacetilezésével az összes vegyület 3β -hidroxi analogonját (**40a-d**, **40f**) előállítottuk.

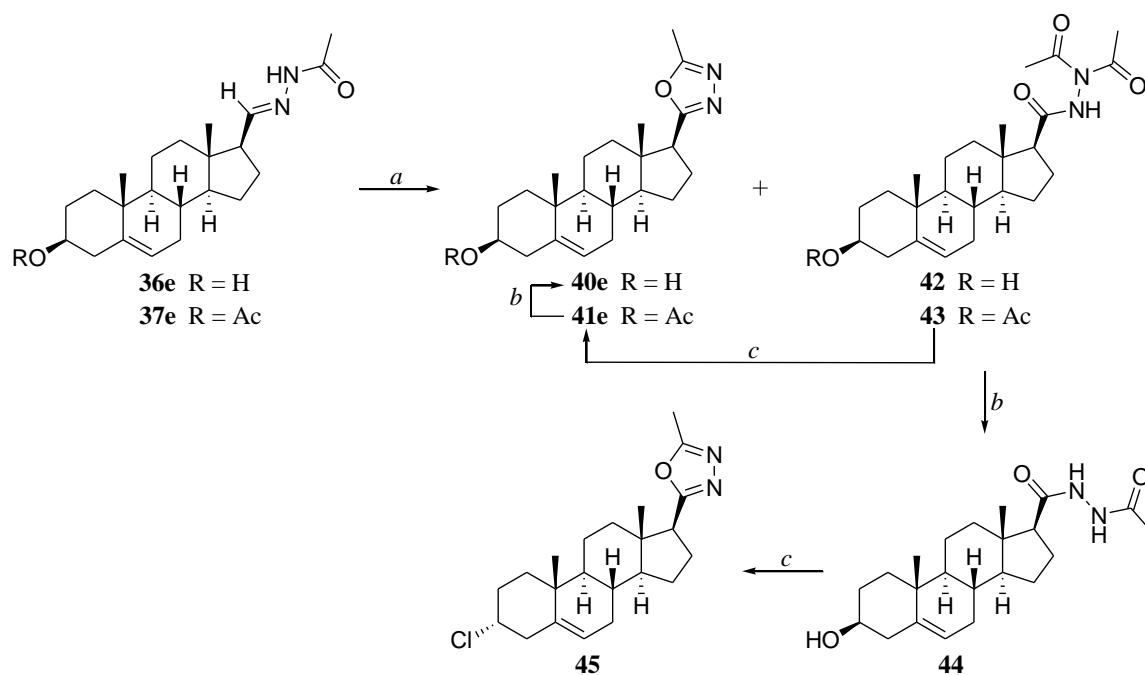


| Termék | R | R ¹ | Hozam (%) |
|------------|----|-----------------|----------------|
| 40a | H | Ph | 82 (a), 95 (b) |
| 40b | H | 3-píridil | 76 (a), 95 (b) |
| 40c | H | 4-píridil | 73 (a), 90 (b) |
| 40d | H | 2-furil | 78 (a), 93 (b) |
| 40f | H | NH ₂ | – (a), 94 (b) |
| 41a | Ac | Ph | 85 |
| 41b | Ac | 3-píridil | 83 |
| 41c | Ac | 4-píridil | 82 |
| 41d | Ac | 2-furil | 82 |
| 41f | Ac | NH ₂ | 60 |

35. ábra. *N*-Acilhidrazonok (**36a–d**, **37a–d**, **37f**) oxidatív gyűrűzárása

Reakciókörülmények: (a) DIB (2 ekv.), CH₂Cl₂, rt, 1 óra; (b) KOH, MeOH, rt, 8 óra.

Meglepő módon, a **36e** és **37e** acetilhidrazonok oxidatív gyűrűzárása két különböző termékhez vezetett: a várt heteroaromás **40e** és **41e** mindössze 20% és 21% hozammal keletkezett, míg a nagyobb mennyiségű nyílt láncú *N,N*-diacetilvegyületeket (**42** és **43**) 65% és 66%-os hozamokkal nyertük (**36. ábra**). Hasonló DIB-indukált *N*-acilezést figyeltek meg aldehidből képzett hidrazonok esetében, ahol ecetsav és a hidrazonból képződő nitrilimin 1,3-elektrofil addícióját követő acilvándorlás szolgáltatta a termék *N,N'*-diacetilhidrazint [158, 159]. A **41e** vegyületet a nyílt láncú **43** és POCl₃ reakciójával (60%), míg a **40e**-t a heteroaromás analogon (**41e**) dezacetilezésével (93%) is előállítottuk. Megállapítottuk, hogy az *N,N*-diacetilvegyületek (**42** és **43**) bázikus közegű dezacetilezése során [160] kiváló hozammal (92% és 89%) az *N*-acetil-3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-karbohidrazid (**44**) képződik, melynek ciklodehidratációja POCl₃ jelenlétében a **45**-ös vegyületet szolgáltatja. Az 1,3,4-oxadiazolgyűrű kialakulásával párhuzamosan ebben az esetben a 3-as helyzetű hidroxilcsoport inverzióval klóratomra cserélődik ki [161].



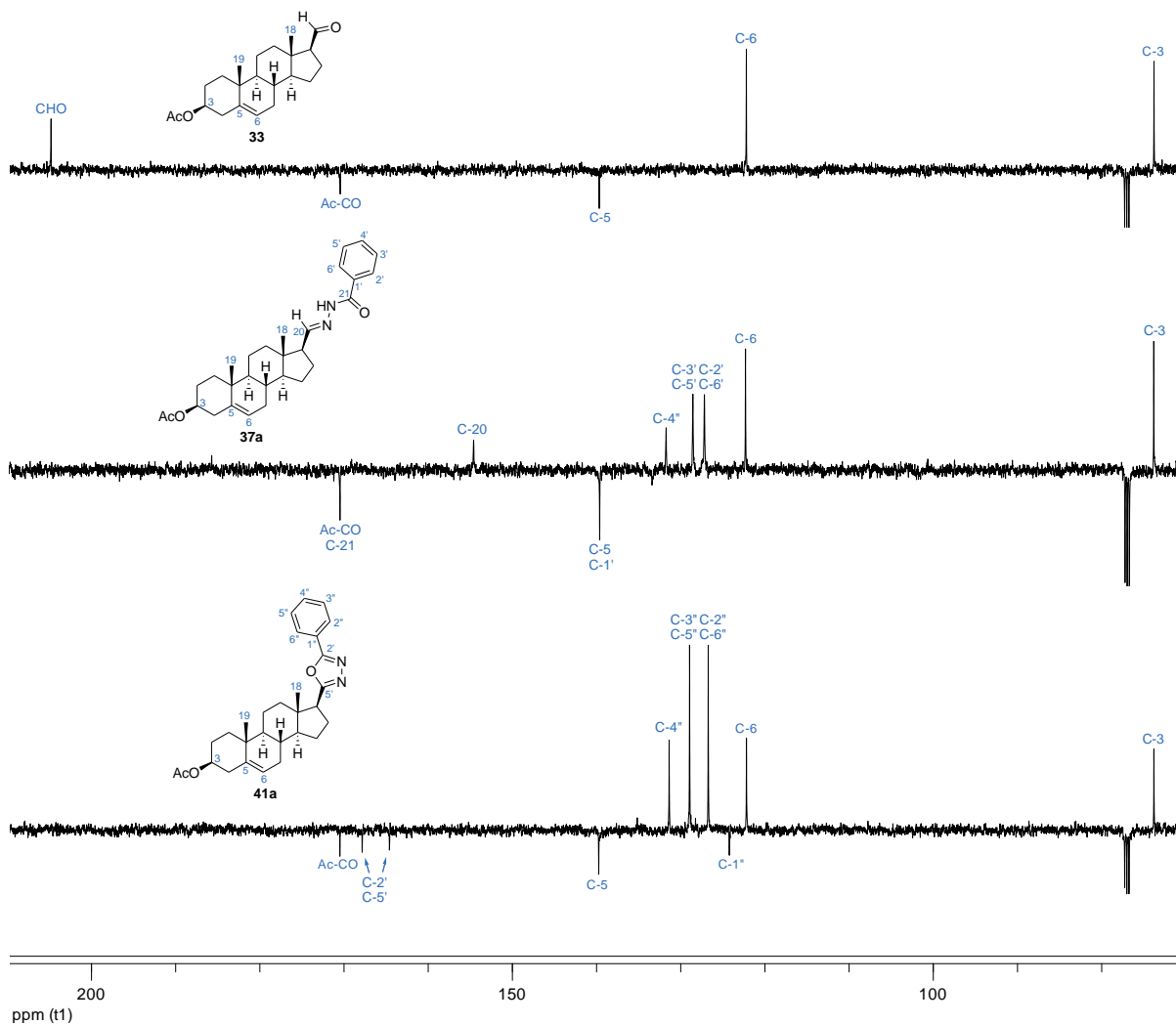
| Termék | R | Hozam (%) |
|------------|----|-------------------|
| 40e | H | 20 (a), 93 (b) |
| 41e | Ac | 21 (a), 60 (c) |
| 42 | H | 65 |
| 43 | Ac | 66 |
| 44 | – | 92 (b)*, 89 (b)** |
| 45 | – | 60 |

36. ábra. Az 5'-metil-1',3',4'-oxadiazolil-származékok (**40e**, **41e** és **45**) előállítás

Reakciókörülmények: (a) DIB (2 ekv.), CH₂Cl₂, rt, 1 óra; (b) KOH, MeOH, rt, 8 óra; (c) POCl₃, 80 °C, 1 óra.

(* A **42**-es vegyület átalakítása; ** a **43**-as vegyület átalakítása.)

Az összes vegyület szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR, illetve MS-spektrumaik kiértékelésével támasztottuk alá. Az **37. ábra** a 3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbaldehid (**33**), egy fenilszubsztituált *N*-acilhidrazon (**37a**) és ez utóbbi gyűrűzárt származékának (**41a**) ¹³C-NMR spektrumrészletét ábrázolja. A nyílt láncú **37a** spektrumában a kiindulási anyag (**33**) formilcsoportjának jele (204,8 ppm) eltűnik, míg az aromás tartományban a fenilgyűrű szénatomjaihoz rendelhető jelek, valamint 154,6 ppm-nél a 20-as szénatom jele megerősíti a kondenzációs reakció sikerét. A heterociklusos **41a** esetében a C-20 jele eltűnik, és a kiépített heterogyűrű két kvaterner szénatomja (C-2' és C-5') jól elkülönülten 164,6 és 167,8 ppm-nél azonosítható. A heterogyűrű kialakításának további bizonyítéka, hogy a **40a–e** és **41a–e** vegyületek ¹H-NMR spektrumában a 20-H dublettje (~7 ppm) és a magas kémiai eltolódású (~9–11 ppm) NH proton szingulettje nem található meg.



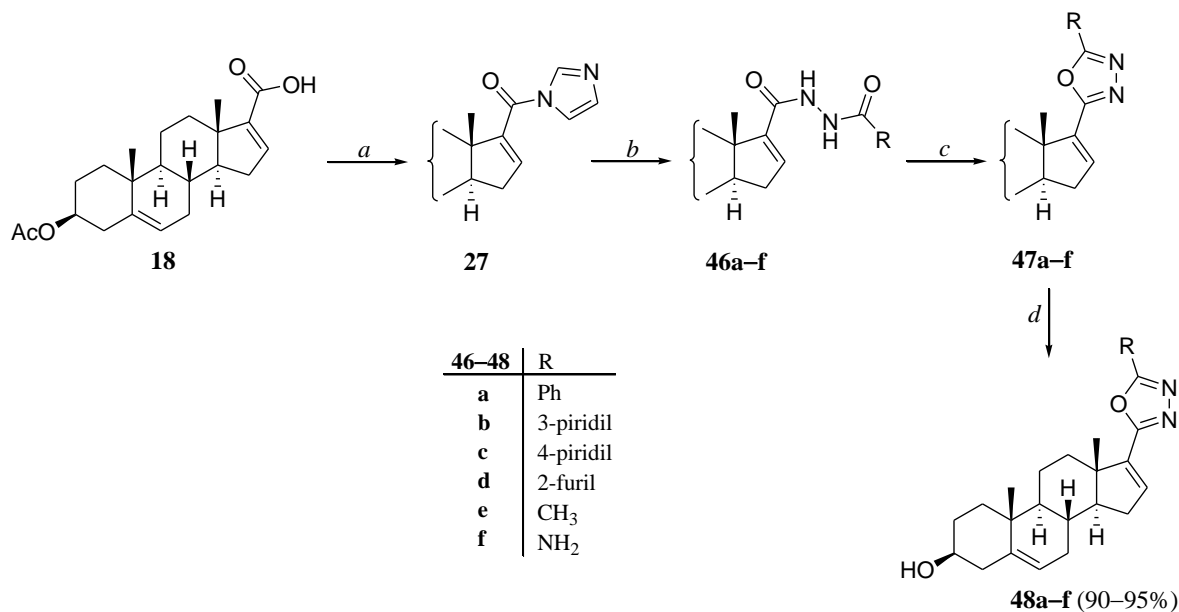
37. ábra. A 3β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbaldehid (**33**), az N' -(3β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)benzhydrazid (**37a**) és a 3β -acetoxi-17 β -[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (**41a**) ^{13}C -NMR spektrumainak részlete

2.3.4. Androsztánvázas Δ^{16} -1',3',4'-oxadiazolok szintézise [151]

A munka következő fázisában a $\Delta^{5,16}$ -sorban új 17-*exo*-1,3,4-oxadiazolok szintézisét valósítottuk meg. Tekintve, hogy a 3β -hidroxiandroszta-5,16-dién-17-karbaldehid előállítása sokkal összetettebb úton történik, mint a telített származéké (**32**) [44], így vegyületeink szintézise során a 2.3.3. fejezettől eltérő szintetikus stratégiát követtünk.

Első lépésben a 2.3.2. fejezetben már ismertetett módon a 3β -acetoxiandroszta-5,16-dién 17-karbonsavat (**18**) CDI-vel kapcsoltuk, majd acilhidrazinokkal (**35a–e**) és szemikarbazid-hidrokloriddal (**35f**) alakítottuk tovább (**38. ábra**). A 40 órás szobahőmérsékleten való

keverés közepes, illetve jó hozammal (58–85%) vezetett a megfelelő *N,N'*-diszubsztituált hidrazinokhoz (**46a–f**). Az intramolekuláris ciklodehidratációt a kettős szereppel bíró (oldószer és reagens) POCl₃-dal hajtottuk végre [94], és az 1 órás 80 °C-os keverést követően jó hozammal (72–82%) jutottunk az 1,3,4-oxadiazolil-származékokhoz (**47a–f**). A reakciósor befejező lépésében a kálium-hidroxid metanolos oldatával történt dezacetilezés a 3β-OH analogonokat (**48a–f**) szolgáltatta.



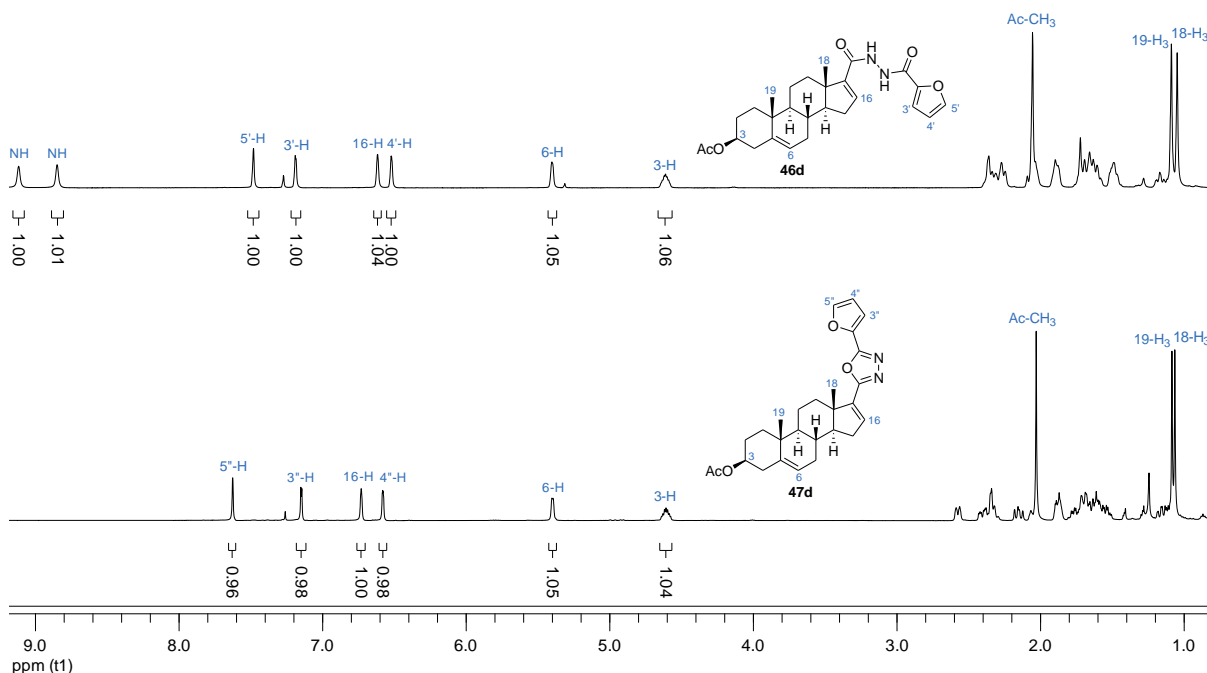
| Termék | R | Hozam (%) | Termék | R | Hozam (%) |
|--------|------------|-----------------|--------|------------|-----------------|
| | 46a | Ph | | 47a | Ph |
| | 46b | 3-piridil | | 47b | 3-piridil |
| | 46c | 4-piridil | | 47c | 4-piridil |
| | 46d | 2-furil | | 47d | 2-furil |
| | 46e | CH ₃ | | 47e | CH ₃ |
| | 46f | NH ₂ | | 47f | NH ₂ |

38. ábra. $\Delta^{16}-1',3',4'$ -Oxadiazolok (**47a–f** és **48a–f**) szintézise

Reakciókörülmények: (a) CDI (1,2 ekv.), CH₂Cl₂, rt, 1 óra; (b) **35a–f** (2 ekv.), DMF, rt, 40 óra; (c) POCl₃, 80 °C, 1 óra; (d) KOH, MeOH, rt, 8 óra.

Az egyes termékek szerkezetének azonosítását ¹H- és ¹³C-NMR-mérések, továbbá tömegspektrometriai vizsgálatok segítségével végeztük el. Az **39. ábra** a 2-furilgyűrűvel módosított nyílt láncú vegyület (**46d**) és gyűrűzárt 3β-acetoxiszármazékának (**47d**) ¹H-NMR spektrumait szemlélteti. Mindkét vegyület esetén az aromás tartományban a 16-H szingulettje mellett az öttagú furángyűrű három hidrogénjéhez rendelhető jelek is fellelhetők. Az említett

protonok az 1',3',4'-oxadiazolil-származékban (**47d**) némileg kisebb térerő felé tolódnak, ami a kiterjedt konjugációs rendszer következtében fellépő kisebb mértékű árnyékolásnak tulajdonítható. A nukleofil acil szubsztitúció eredményeként nyert vegyület (**46d**) két NH protonja nagy kémiai eltolódással (8,84 ppm és 9,11 ppm), jól elkülönülten jelentkeznek, míg az új heterogyűrű kialakítását ezen jelek eltűnése jelzi a **47d** spektrumán.



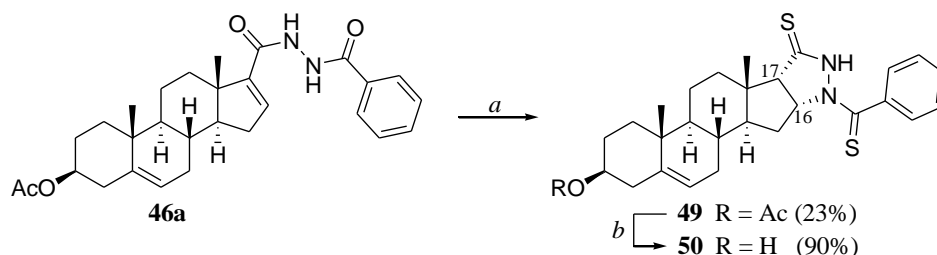
39. ábra. Az *N*-(fúril-2-karbonil)-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (**46d**) és a 3 β -acetoxi-17-{2'-[5'-(2''-fúril)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (**47d**) ¹H-NMR spektruma

2.3.5. Androsztánvázis kéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise [151]

A továbbiakban a 17-*exo*-heterociklusos androsztánvázis vegyületek szintézisét kéntartalmú analogonok előállítására is kiterjesztettük. A *Lawesson*-reagenssel, az oldószerként használt toluol forráspontján (111 °C) végrehajtott reakciók tanulmányozása során először az *N*-benzoi-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (**46a**) átalakítását vizsgáltuk (**40. ábra**).

A reakció VRK-s követése alapján a kiindulási anyag (**46a**) 1 órán belül átalakult, azonban számos termék keletkezett, melyek közül az oszlopkromatográfiás elválasztást követően főtermékként (23%) egy D-gyűrűhöz kondenzált pirazolidin-3-tiont (**49**) azonosítottunk. A

szakirodalmi példák alapján az *N,N'*-diacilhidrazinok és a *Lawesson*-reagens reakciója 1,3,4-tiadiazolokat eredményez [118–120], azonban az általunk megfigyelt hasonló, C=C kötésre történő intramolekuláris 1,4-addícióra nem találtunk említést. A **49**-es vegyület dezacetilezése 90%-os hozammal az **50**-es vegyületet szolgáltatta. Az NMR és tömegspektrometriai mérések alátámasztották, hogy az *O*→*S* csere csak a nitrogénatomokhoz kapcsolódó két karbonilcsoporton következett be, a 3-as helyzetű észtercsoporton (**49**) nem történt változás.



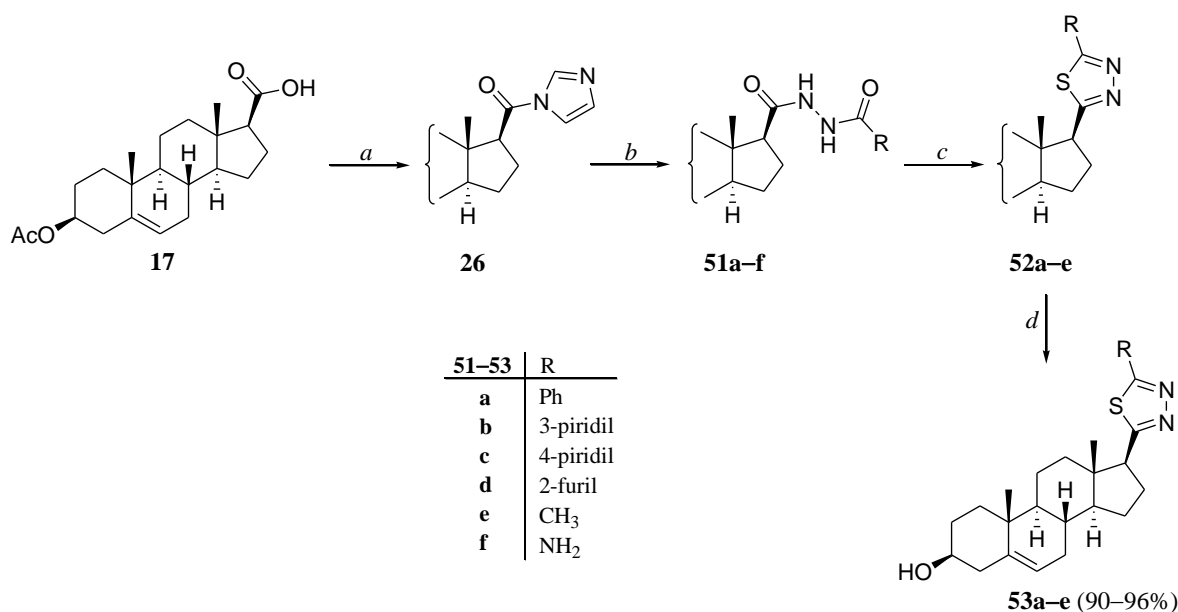
40. ábra. *D*-gyűrűhöz kondenzált pirazolidinek (**49** és **50**) szintézise

Reakciókörülmények: (a) *Lawesson*-reagens (1,2 ekv.), toluol, 111 °C, 1 óra; (b) KOH, MeOH, rt, 8 óra.

A pirazolidingyűrűs termék (**49**) sztereokémiáját a NOESY-spektrum kiértékelésével határoztuk meg. Elvileg 4 sztereoizomer (két *cis*z és két *transz*) keletkezésére nyílik lehetőség ($16\alpha,17\alpha$, $16\beta,17\beta$, $16\alpha,17\beta$ és $16\beta,17\alpha$), azonban a gyűrűfeszülés miatt a $16,17$ -*transz* anelláció nem valósulhat meg. A 16-os és 17-es hidrogének egymással, illetve a 18-as metilcsoporttal adott keresztcsúcsai alapján kijelenthető, hogy a heterociklus $16\alpha,17\alpha$ -helyzetben kapcsolódik a *D*-gyűrűhöz.

A továbbiakban arra kerestük a választ, hogy a *D*-gyűrűben telített származékok esetén a C=C kötés hiányában milyen mellékreakciók lépnek fel, illetve ezekben az esetekben mekkora hozammal lehet az egyes 1,3,4-tiadiazolokat előállítani. A $16,17$ -telített *N,N'*-diacilhidrazinokat (**51a–f**) a 2.3.4. fejezetben említett módszer alapján állítottuk elő 3β -hidroxietiol-5-én-sav (**17**) és acilhidrazinok (**35a–e**), továbbá szemikarbazid-hidroklorid (**35f**) nukleofil acil szubsztitúciós reakciójával (**41. ábra**). A közepes, illetve jó hozammal (56–84%) nyert termékek (**51a–f**) és a *Lawesson*-reagens reakciója 1 órás forralást követően teljesen végbement, és a megfelelő 17β -1',3',4'-tiadiazolokat (**52a–e**) jó hozamokkal (72–85%) nyertük. Az aminoszubsztituált származékot (**52f**) nem sikerült előállítani; bár a kiindulási anyag (**51f**) átalakult, a VRK-s futtatás alapján nagyszámú termék keletkezett. Annak ellenére, hogy a dehidroszulfurizáció során a kéntartalmú reagenst feleslegben alkalmaztuk, néhány esetben mégis kismértékű melléktermék képződését (a megfelelő 17β -

1',3',4'-oxadiazol keletkezését) tapasztaltuk [123, 160]. A 3 β -acetátok (**52a–e**) lúgos közegű dezacetilezésével kiváló hozammal állítottuk elő az **53a–e** vegyületeket.



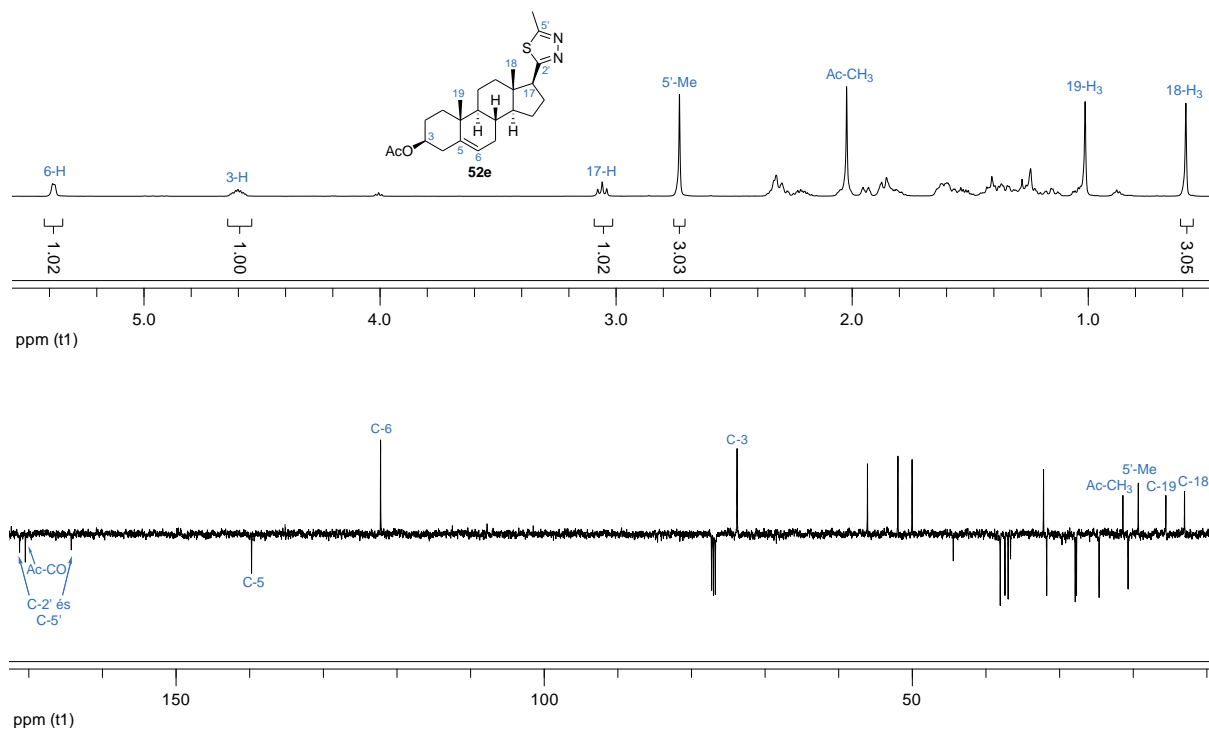
| Termék | R | Hozam (%) | Termék | R | Hozam (%) | |
|--------|------------|-----------------|--------|------------|-----------------|-----------------|
| | 51a | Ph | | 52a | Ph | 75 |
| | 51b | 3-piridil | | 52b | 3-piridil | 85 |
| | 51c | 4-piridil | | 52c | 4-piridil | 79 |
| | 51d | 2-furil | | 52d | 2-furil | 78 |
| | 51e | CH ₃ | | 52e | CH ₃ | 72 |
| | 51f | NH ₂ | | 84 | – | NH ₂ |

41. ábra. 17 β -1',3',4'-Tiadiazolok (**52a–e** és **53a–e**) szintézise Lawesson-reagenssel

Reakciókörülmények: (a) CDI (1,2 ekv.), CH₂Cl₂, rt, 1 óra; (b) **35a–f** (2 ekv.), DMF, rt, 40 óra;

(c) Lawesson-reagens (1,2 ekv.), toluol, 111 °C, 1 óra; (d) KOH, MeOH, rt, 8 óra.

Az előállított vegyületek szerkezetét ebben az esetben is NMR-spektroszkópiával és tömegspektrometriai mérésekkel igazoltuk. A heterogyűrű kialakítását a 3 β -acetoxi-17 β -[2'-(5'-metil)-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (**52e**) ¹H-NMR spektruma esetén az NH szingulették hiánya és a 17-H (3,06 ppm), továbbá az aromás rendszerhez közvetlenül kapcsolódó metilsoport kémiai eltolódása (2,73 ppm) bizonyítja (**42. ábra**). További szerkezeti információ nyerhető a kérdéses molekula ¹³C-NMR spektrumából, hiszen a szteránvázat alkotó szenek mellett az 1,3,4-tiadiazolgyűrű C-2' és C-5' jelei az aromás jellegükből adódóan a 3 β -OAc karbonilszénhez hasonlóan 170 ppm körül találhatóak meg (164,2 és 171,3 ppm). A heterogyűrű metilsoportja 19,3 ppm-nél azonosítható.



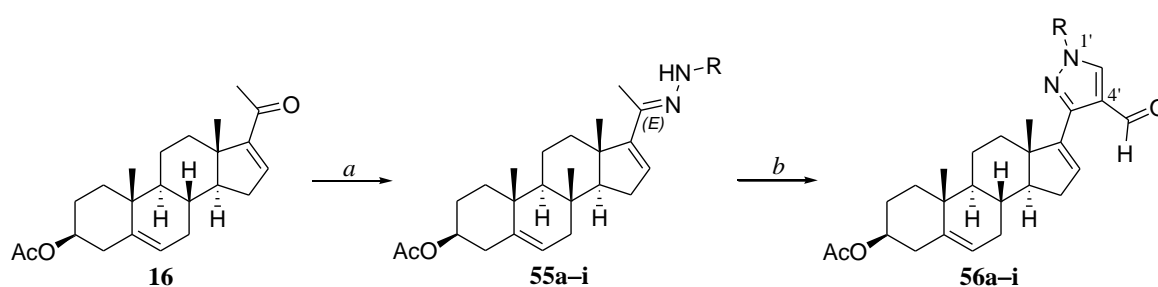
42. ábra. A 3β -acetoxi- 17β -[2'-(5'-metil)-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (**52e**)
 ^1H - és ^{13}C -NMR spektruma

2.3.6. Androsztánvázás 17-(4'-formil)pirazolok szintézise

A kísérleti munka befejező részében a PDA-ból (**16**) nyert hidrazonok (**55a–h**) és szemikarbazon (**55i**) *Vilsmeier-Haack* reakciójával foglalkoztunk.

A lineáris szintézisút első lépésében fenilhidrazin-hidrokloriddal (**54a**), *p*-szubsztituált fenilhidrazin-hidrokloridokkal (**54b–g**) és metilhidrazin-szulfáttal (**54h**) szteroid-hidrazonokat (**55a–h**), illetve szemikarbazid-hidrokloriddal (**35f**) szemikarbazont (**55i**) [162] állítottunk elő (**43. ábra**). A kondenzációs reakciók során nátrium-acetáttal szabadítottuk fel az egyes reagenseket a sóikból, és etanolban 90 perces forralással jó, illetve kiváló (72–87%) hozamokkal jutottunk a termékekhez (**55a–g**, **55i**). Feltehetően szterikus okok miatt a termodinamikailag stabilisabb *E*-izomerek keletkeztek [6, 163, 164], azonban tekintve, hogy mind a szteroid-hidrazonokat (**55a–h**), mind pedig a szemikarbazont (**55i**) rövid tárolás után továbbalakítottuk, így a C=N kötés helyes konfigurációjának meghatározására nem tettünk kísérletet. A gyűrűzárást kísérő formilezési reakciót *Vilsmeier-Haack* reagens jelenlétében 1 óráig 55 °C-on történő keverés mellett valósítottuk meg, és a Δ^{16} -4'-formilpirazolokat (**56a–g**, **56i**) jó, illetve kiváló hozamokkal (67–90%) kaptuk. Az *N*-metilszubsztituált

származékot (**56h**) a tisztítást követően alacsony hozammal (a PDA-ra (**16**) vonatkoztatva 32%) nyertük, ami egyrészt a hidrazonképzést kísérő egyéb mellékreakciókra, másrészt a metilhidrazon (**55h**) nagyfokú instabilitására vezethető vissza. A szemikarbazon (**55i**) *Vilsmeier-Haack* reakciója 1'-helyzetben szubsztituátlan 4'-formilpirazolt eredményezett, ami megfelel a szakirodalomban közzétetteknek [128]. Csupán egyetlen olyan irodalmi leíratot találtunk, amelyben szemikarbazon és a *Vilsmeier-Haack* komplex reakciója 1'-aminokarbonil-4'-formilpirazolt szolgáltatott [135], azonban a szerzők által ismertett reakciókörülmények között sem sikerült megkapnunk az 1'-helyzetben funkcionizált heterociklusos vegyületet.



| Vegyület | R | Hozam (%) | Vegyület | R | Hozam (%) |
|----------|------------|--|----------|------------|--|
| | 55a | C ₆ H ₅ | | 56a | C ₆ H ₅ |
| | 55b | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | | 56b | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ |
| | 55c | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | | 56c | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ |
| | 55d | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | | 56d | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ |
| | 55e | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | | 56e | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ |
| | 55f | <i>p</i> -CN-C ₆ H ₄ | | 56f | <i>p</i> -CN-C ₆ H ₄ |
| | 55g | <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ | | 56g | <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ |
| | 55h | Me | | 56h | Me |
| | 55i | CONH ₂ | | 56i | H |
| | | | | | |

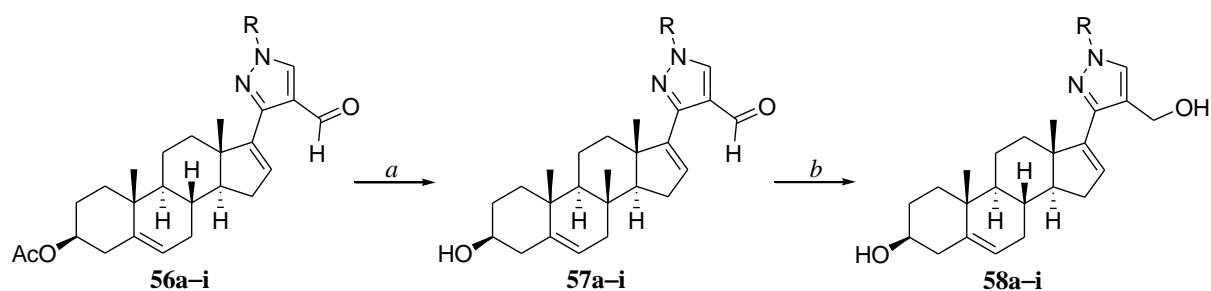
43. ábra. Androsztánvázis 17-(4'-formil)pirazolok (**56a-i**) szintézise *Vilsmeier-Haack* reakcióval

Reakciókörülmények: (a) **54a-h** vagy **35f** (1,25 ekv.), NaOAc (**54a-g** és **35f** esetén 1,25 ekv.;

54h esetén 2,5 ekv.); MeOH, 65 °C, 90 perc; (b) DMF, POCl₃, 30 perc, 0 °C, majd 55–60 °C, 1 óra.

(* PDA-ra (**16**) vonatkoztatott hozam.)

A 4'-formilpirazolokat (**56a-i**) a következő lépésben lúgos közegű dezacetilezéssel (**57a-i**), majd KBH₄-es redukcióval alakítottuk tovább a megfelelő 3β-hidroxi-4'-hidroximetil-pirazolilszármazékokká (**58a-i**, **44. ábra**).

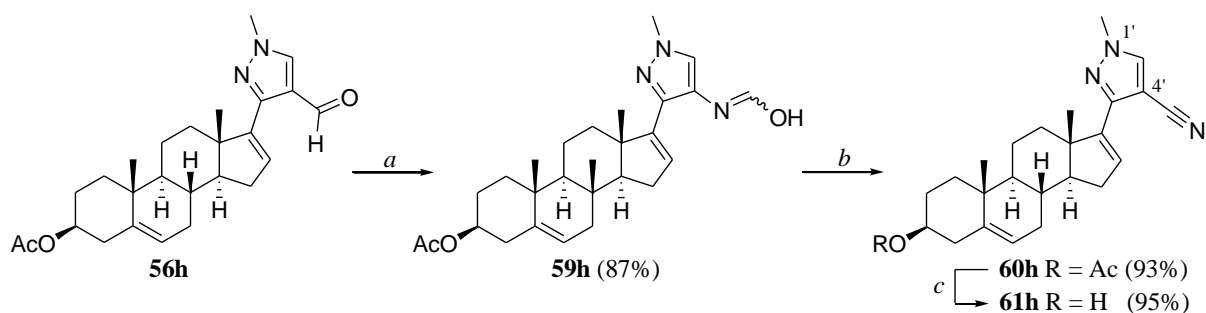


| Vegyület | R | Hozam (%) | Vegyület | R | Hozam (%) |
|----------|--|-----------|----------|--|-----------|
| 57a | C ₆ H ₅ | 94 | 58a | C ₆ H ₅ | 91 |
| 57b | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 94 | 58b | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 90 |
| 57c | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 95 | 58c | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 88 |
| 57d | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | 91 | 58d | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | 84 |
| 57e | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 92 | 58e | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 83 |
| 57f | <i>p</i> -CN-C ₆ H ₄ | 93 | 58f | <i>p</i> -CN-C ₆ H ₄ | 52 |
| 57g | <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ | 92 | 58g | <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ | 51 |
| 57h | Me | 91 | 58h | Me | 82 |
| 57i | H | 90 | 58i | H | 88 |

44. ábra. A 17-(4'-formil)pirazolok (56a-i) dezacetilezése és a termékek (57a-i) redukciója

Reakciókörülmények: (a) KOH, MeOH, rt, 8 óra; (b) KBH₄, MeOH, rt, 1 óra.

A farmakológiai (különösen a C_{17,20}-liáz enzimgátlási) vizsgálatok során esetlegesen levonható érdekes szerkezet-hatás összefüggések végett az 56h és 56i további származékait is előállítottuk. Az 1'-metilsubstituíált származék (56h) az oximképzés során megközelítőleg 1:1 arányban szolgáltatva az *E*- és *Z*-izomereket (59h), melyeket elválasztás nélkül ecetsav-anhidriddel a megfelelő 4'-cianopirazollá (60h) alakítottunk (45. ábra). Az utolsó, lúgos közegű dezacetilezési lépéssel a 3β-hidroxi analogonhoz (61h) jutottunk.

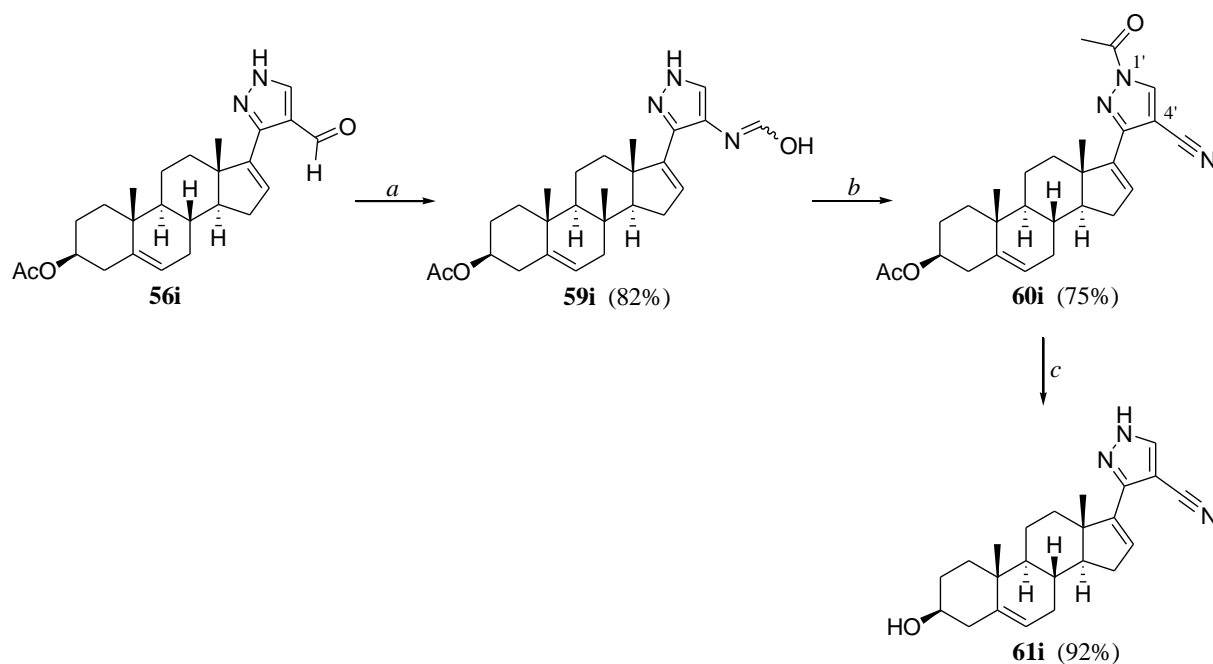


45. ábra. 1'-Metil-4'-cianopirazolil-származékok (59h-61h) szintézise

Reakciókörülmények: (a) NH₂OH·HCl, NaOAc, 2-propanol, 82 °C, 1 óra; (b) Ac₂O, 138 °C, 90 perc;

(c) KOH, MeOH, rt, 8 óra.

A 3 β -acetoxi-17-(4'-formil-1'*H*-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (**56i**) és a hidroxilamin-hidroklorid reakciója az előző esethez hasonlóan szintén közel 50–50%-os arányban eredményezte a megfelelő aldoxim (**59i**) geometriai izomereit (**46. ábra**). A konfigurációs izomereket (**59i**) szintén elválasztás nélkül reagáltattuk Ac₂O-del, azonban a 4'-helyzetű cianocsoport kialakításával egyidejűleg a heteroaromás gyűrű 1'-nitrogénje is acileződött. A termék (**60i**) kálium-hidroxiddal, metanolban végzett dezacetilezése során a VRK-lapok tanúsága szerint először pillanatszerűen az *N*-dezacetileződés történt meg, majd ezt követte a 3 β -acetát hidrolízise, a **61i**-t eredményezve.

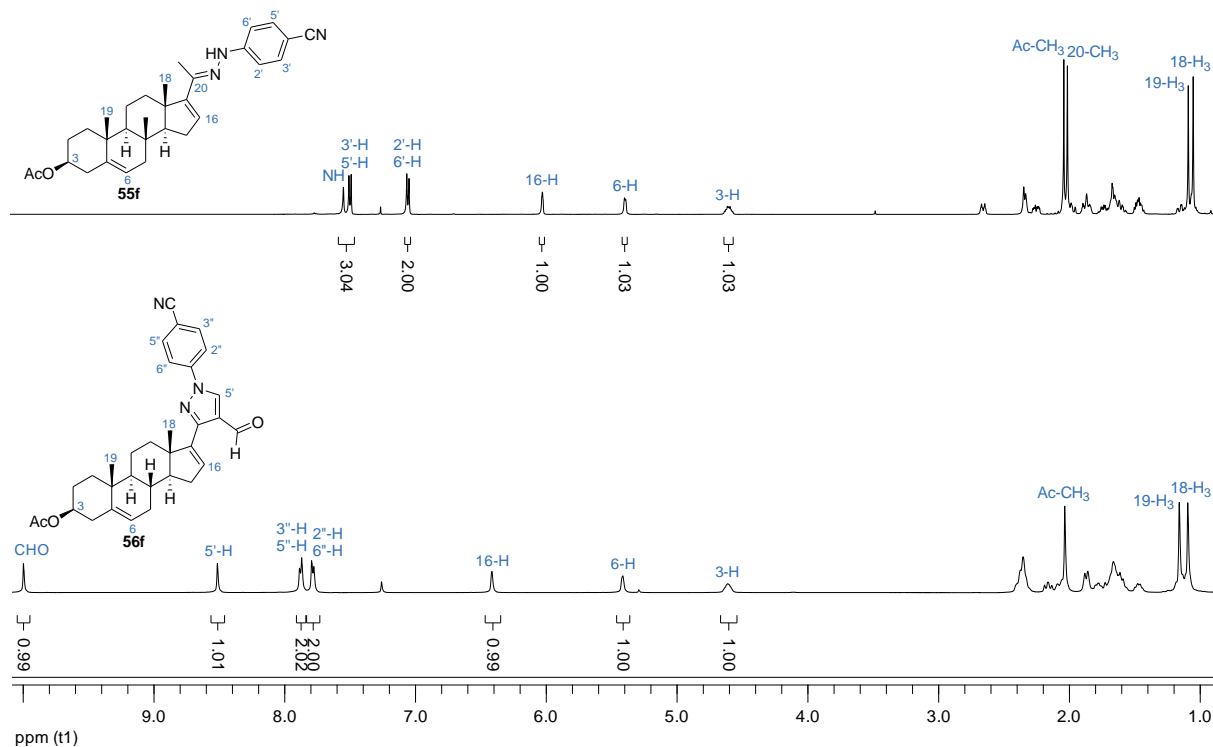


46. ábra. 4'-Cianopirazolil-származékok (**60i**, **61i**) szintézise

Reakciókörülmények: (a) NH₂OH·HCl, NaOAc, 2-propanol, 82 °C, 1 óra; (b) Ac₂O, 138 °C, 90 perc; (c) KOH, MeOH, rt, 8 óra.

A vegyületek szerkezetvizsgálata nagyműszeres analitikai módszerekkel (NMR és MS) történt. A **47. ábra** a *p*-cianofenilhidrazon (**55f**) és az abból *Vilsmeier-Haack* reakcióval nyert termék (**56f**) ¹H-NMR spektrumát szemlélteti. A hidrazon (**55f**) spektrumának alifás tartományában az anguláris metilcsoportok (18-H₃ és 19-H₃) és a 3-as helyzetű acetát metilcsoportjához (Ac-CH₃) rendelhető szingulettel mellett 2,00 ppm-nél a C-20 három ekvivalens hidrogénjének jele is megtalálható. A *p*-szubsztituált arilgyűrű beépülését bizonyítja, hogy az aromás tartományban a fenilgyűrű hidrogénjei egy-egy dublettként, *J* = 8,5 Hz és *J* = 9,0 Hz csatolási állandóval jelentkeznek. A heterogyűrű kialakítását (**56f**)

az NH proton (7,55 ppm) és a 20-as metilcsoport jelének eltűnése, illetve a pirazolgyűrű egyetlen hidrogénjének (5'-H) megfeleltethető szingulett (8,52 ppm) megjelenése igazolja. A reakciócentrum közelében elhelyezkedő 2"-H, 6"-H és 3"-H, 5"-H, illetve a 16-H jelei a kiterjedt konjugációból eredő kisebb árnyékolás következtében alacsonyabb térerő felé tolnak el. A pirazolgyűrű formileződését a 10,0 ppm-nél látható szingulett bizonyítja, amely az aldehid hidrogénjeként azonosítható.



47. ábra. A 3β -acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-cianofenilhidrazon (**55f**) és a 3β -acetoxi-17-[1'-(4''-cianofenil)-4'-formil-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (**56f**) ¹H-NMR spektruma

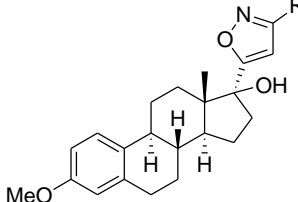
2.4. Farmakológiai vizsgálatok

2.4.1. Az *in vitro* sejtsztódásgátlási vizsgálatok eredményei

Az előállított vegyületek *in vitro* sejtsztódásgátlási vizsgálatait az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében végezték el. A mérések különböző humán adherens ráksejtvonalakon (HeLa-méhnyakrák adenocarcinoma, MCF7- emlőrák adenocarcinoma, A2780-petefészekrák adenocarcinoma, A431-bőrrák adenocarcinoma) 10 μM , és 30 μM koncentrációban történtek MTT assay [165] segítségével.

Az ösztránvázás 17-izoxazolil származékok (**6a–k** és **7a–k**) antiproliferatív hatásvizsgálatát a három nőgyógyászati ráksejtvonalon végezték. Az eredmények alapján a 17 β -hidroxiszármazékok (**6a–k**) csupán 30 μM -ban alkalmazva fejtettek ki jelentős osztódásgátlást, míg valamennyi Δ^{16} -vegyület (**7a–k**) még ebben a koncentrációban is gyakorlatilag hatástalannak bizonyult. Az **1. táblázat** a 30 μM -os koncentrációban legnagyobb aktivitással rendelkező származékok (**6a–f**, **6h–k**) eredményeit foglalja össze.

1. táblázat. Ösztránvázás 17 β -hidroxi-17 α -izoxalilszármazékok (**6a–f**, **6h–k**) 30 μM koncentrációban mért sejtproliferáció-gátlási vizsgálatainak eredményei

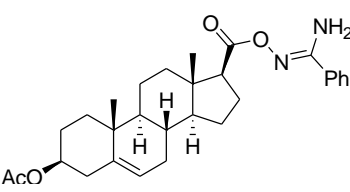
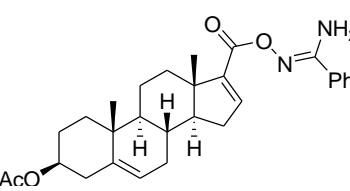
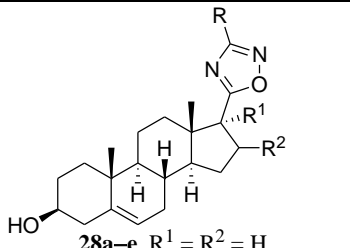
| Vegyület | R | Proliferációgátlás (%) | | | |
|---|-----------|--|---------|--------|--------|
| | | HeLa | MCF7 | A2780 | |
|  | 6a | Ph | 98±0,1 | 95±0,2 | 98±0,2 |
| | 6b | <i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 96±0,7 | 92±1,2 | 94±0,3 |
| | 6c | <i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 90±0,5 | 94±0,4 | 91±0,4 |
| | 6d | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 91±0,3 | 91±0,4 | 81±2,5 |
| | 6e | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 92±0,2 | 91±0,5 | 78±0,3 |
| | 6f | <i>m,p</i> -di(OMe)-C ₆ H ₃ | – | 92±0,3 | 71±0,4 |
| | 6h | <i>p</i> -F-C ₆ H ₄ | 96±0,1 | 96±0,8 | 98±0,4 |
| | 6i | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | 98±0,1 | 95±0,5 | 97±0,2 |
| | 6j | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 94±0,5 | 92±0,2 | 84±0,3 |
| | 6k | <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ | 95±0,4 | 91±0,6 | 96±0,2 |
| Ciszplatin (referencia) | | | 100±0,3 | 87±1,2 | 95±0,3 |

A fenilgyűrűvel szubsztituált analogonhoz (**6a**) képest a metilezett (**6b–d**), a *p*-metoxi- (**6e**) és *p*-nitroszármazék (**6k**) némileg kisebb, míg a poliszubsztituált vegyület (**6f**) sokkal szerényebb gátlást mutattak. A *p*-helyzetben halogénezett vegyületek (**6h–j**) esetében az egyes aktivitások általában a F>Cl>Br sorrendet követték.

A Δ^5 -androsztán sor számos tagja már 10 μM -os koncentrációban is hatékony vegyületnek bizonyult. Az IC_{50} -értékeket csak azokban az esetekben határozták meg, ahol az adott vegyület 10 μM -os oldata 50% feletti sejtosztódásgátlást okozott.

Az *O*-acilamidoximok (**20a–e** és **21a–e**) és a megfelelő heteroaromás származékok (**22a–e**, **23a–e**, **28a–e** és **29a–e**) IC_{50} -értékei között mind a négy vizsgált ráksejtvonalon (HeLa, MCF7, A2780, A431) szignifikáns különbség mutatkozott (**2. táblázat**). A nyílt láncú vegyületek körében a Δ^{16} -sorozat tagjai (**21a–e**) a telített analogonokhoz (**20a–e**) viszonyítva hatékonyabb vegyületek voltak. A legkiemelkedőbb eredményeket az *O*-17-acil-*p*-metoxibenzamidoxim (**21c**) és az *O*-17-acilacetamidoxim (**21e**) mutatták, ugyanis a legtöbb esetben a referenciaként alkalmazott ciszplatinhoz képest jóval kisebb IC_{50} -értékkel rendelkeztek. Az adatok elemzése során megfigyelhető, hogy az R-csoport minősége a **21a–e** sorban nagyobb mértékben befolyásolta a hatást, mint a **20a–e** vegyületek esetén. A nyílt láncú köztitermékekkel ellentétben a heteroaromás származékoknak csupán néhány képviselője bizonyult aktívnak, főként a HeLa és az A431 sejtvonalon.

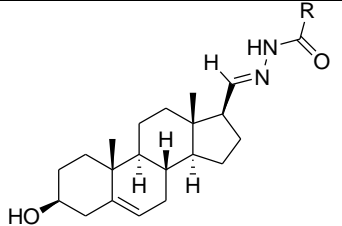
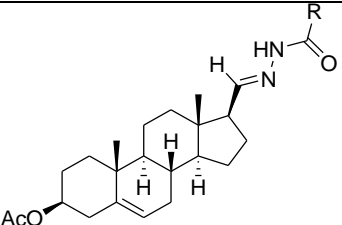
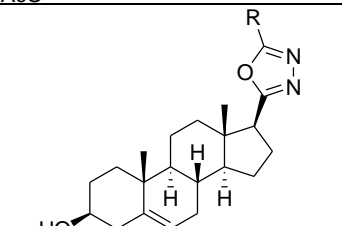
2. táblázat. Az *O*-acilezett amidoximok (**20a–e** és **21a–e**) és a leghatékonyabb 17-1',2',4'-oxadiazolok (**28a–d**, **29c**) IC_{50} értékei (az SD minden esetben <15%)

| Vegyület | R | IC_{50} (μM) | | | | |
|--|------------|--|-------|-------|-------|-------|
| | | HeLa | MCF7 | A2780 | A431 | |
|  | 20a | Ph | 8,84 | 11,06 | 2,20 | 13,94 |
| | 20b | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 8,22 | 12,12 | 2,47 | – |
| | 20c | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 7,75 | 10,26 | 1,32 | 10,77 |
| | 20d | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 8,07 | 9,39 | 2,76 | 8,40 |
| | 20e | CH ₃ | 6,00 | 10,23 | 0,34 | 10,98 |
|  | 21a | Ph | 5,56 | 4,74 | 0,69 | 5,27 |
| | 21b | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 8,75 | 5,60 | 2,80 | 7,90 |
| | 21c | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 3,86 | 3,52 | 0,95 | 1,78 |
| | 21d | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 7,17 | 6,00 | 2,30 | 8,71 |
| | 21e | CH ₃ | 3,22 | 3,94 | 0,22 | 3,71 |
|  28a–e R ¹ = R ² = H 29a–e R ¹ , R ² = kettős kötés | 28a | Ph | 4,82 | – | – | 4,52 |
| | 28b | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ | 5,04 | – | – | 4,64 |
| | 28c | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 2,24 | 5,65 | – | 2,17 |
| | 28d | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 6,58 | – | – | 5,76 |
| | 29c | <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ | 7,94 | 8,60 | 13,24 | 7,72 |
| <i>Ciszplatin (referencia)</i> | | | 12,43 | 9,63 | 1,30 | 2,84 |

Az 1,3,4-oxadiazolok 3 β -acetátjai (**22a–e** és **23a–e**) elhanyagolható, míg a 3 β -OH származékok (**28a–e** és **29a–e**) számottevően nagyobb aktivitással rendelkeztek.

Az összes tesztelt *N*-acilhidrazon (**36a–d**, **36f**, **37a–d** és **37f**) a HeLa sejtvonalon szelektív volt, és a ciszplatinnál nagyobb sejtosztódásgátló hatással rendelkezett (**3. táblázat**). A metilezett származékok (**36e** és **37e**) hatástani vizsgálata a fokozott bomlékonyságuk következtében nem valósult meg. Az R-csoport, valamint a szteránváz 3-as helyzetében lévő szubsztituensének (OAc vagy OH) változtatása az aktivitást a legtöbb esetben (**36a–d** és **37a–d**) csekély mértékben befolyásolta. Némileg nagyobb IC₅₀-értékekkel rendelkeztek a 3 β -acetátok (**37a–d**, **37f**), mint a 3 β -hidroxiszármazékaik (**36a–d**, **36f**), illetve az aminocsoport jelenléte jelentős aktivitásnövekedést vont maga után (IC₅₀ = 2,34 μ M és 2,98 μ M).

3. táblázat. *N*-acilhidrazonok (**36a–d**, **36f**, **37a–d** és **37f**) és a leghatékonyabb 17 β -1',3',4'-oxadiazolok (**40a–d**, **40f**) IC₅₀-értékei (az SD minden esetben <15%)

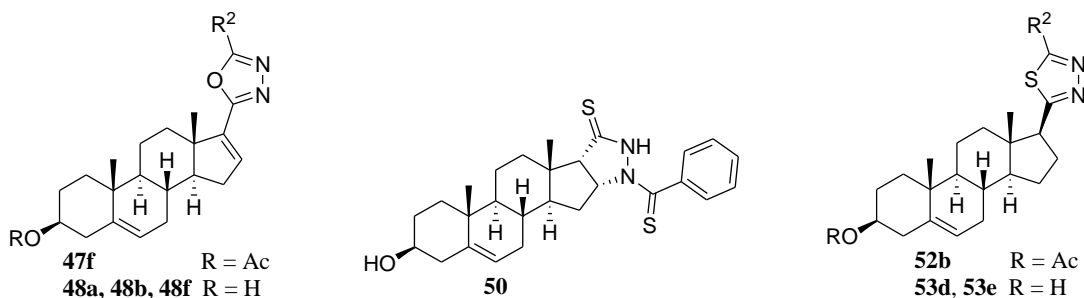
| Vegyület | R | IC ₅₀ (μ M) | | | | |
|---|------------|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | | HeLa | A2780 | MCF7 | A431 | |
|  | 36a | Ph | 5,04 | 11,39 | – | – |
| | 36b | 3-piridil | 6,44 | 16,48 | – | – |
| | 36c | 4-piridil | 5,30 | – | – | – |
| | 36d | 2-furil | 6,95 | 11,28 | 11,90 | – |
| | 36f | NH ₂ | 2,98 | – | – | – |
|  | 37a | Ph | 4,68 | 20,32 | – | – |
| | 37b | 3-piridil | 5,54 | 11,31 | 18,88 | 12,85 |
| | 37c | 4-piridil | 3,93 | – | – | – |
| | 37d | 2-furil | 5,57 | – | 28,21 | – |
| | 37f | NH ₂ | 2,34 | – | – | – |
|  | 40a | Ph | 1,69 | – | – | 1,91 |
| | 40b | 3-piridil | 4,83 | – | – | 6,76 |
| | 40c | 4-piridil | 1,03 | – | 7,34 | – |
| | 40d | 2-furil | 1,56 | – | – | 1,82 |
| | 40f | NH ₂ | 0,67 | – | – | – |
| <i>Ciszplatín (referencia)</i> | | | 12,43 | 1,30 | 9,63 | 2,84 |

A 17 β -1',3',4'-oxadiazolok 3-OH származékai (**40a–d**, **40f**) mind a nyílt láncú *N*-acilezett hidrazonokhoz (**36a–d**, **36f**, **37a–d** és **37f**), mind pedig a 3-as helyzetben acetilezett heterociklusos analogonokhoz (**41a–d**, **41f**) képest szignifikánsan nagyobb aktivitást mutattak

a HeLa sejtvonalon (**3. táblázat**). A metilezett **40e** és **41e** a vizsgálatok során nem gyakoroltak jelentős gátlást, míg a **40f** vegyület (R=NH₂) kiugróan alacsony IC₅₀-értékkel (0,67 μM) rendelkezett. A heterogyűrű aril- vagy heteroaril-csoportja és az egyes ráksejtvonalakon tapasztalt antiproliferatív hatás között nem lehet korrelációt felfedezni, hiszen a HeLa-szelektivitás mellett a 4-piridilgyűrű jelenléte (**40c**) az MCF7, míg a fenil- és 2-furilcsoport (**40a** és **40d**) az A431 esetén befolyásolja kedvezően az aktivitást.

Az *N,N'*-diacilhidrazinokat (**46a–f** és **51a–f**) minimális gátlási %-értékkel lehetett jellemezni. A Δ¹⁶-sorban hatásos 1,3,4-oxadiazoloknak a 3-as helyzetben OH-csoportot tartalmazó tagjaihoz (**48a**, **48b** és **48f**) lehetett nagyobb aktivitást rendelni (**4. táblázat**), mégpedig a méhnyakrák-sejtvonalon (HeLa). Az aminoszubsztituens jelenlétéhez (**47f** és **48f**) e vegyületek körében is szembetűnően alacsony IC₅₀-értékek társultak.

4. táblázat. A leghatékonyabb Δ¹⁶-17-1',3',4'-oxadiazolok (**47f**, **48a**, **48b**, **48f**) és kéntartalmú vegyületek (**50**, **52b**, **53d**, **53e**) IC₅₀-értékei (az SD minden esetben <15%)



| Vegyület | R | R ² | IC ₅₀ (μM) | | | |
|-------------------------------|----|-----------------|-----------------------|-------|------|------|
| | | | HeLa | A2780 | MCF7 | A431 |
| 47f | Ac | NH ₂ | 0,81 | – | – | – |
| 48a | H | Ph | 8,95 | – | – | – |
| 48b | H | 3-piridil | 6,78 | – | 8,76 | – |
| 48f | H | NH ₂ | 0,65 | – | – | – |
| 50 | – | – | 8,96 | 2,61 | – | 5,46 |
| 52b | Ac | 3-piridil | 8,04 | – | 4,56 | 6,46 |
| 53d | H | 2-furil | 3,36 | – | – | – |
| 53e | H | CH ₃ | 4,43 | – | 3,34 | – |
| <i>Cisplatin (referencia)</i> | | | 12,43 | 1,30 | 9,63 | 2,84 |

A kéntartalmú származékok az *O*-analogonokhoz képest többnyire csökkent aktivitást mutattak, azonban egyértelmű szerkezet–hatás összefüggést nem lehetett kijelenteni. Az **52b** és a dezacetilezett **53d** és **53e** egy vagy több sejtvonalon a ciszplatinhoz képest megnövekedett, vagy azzal összemérhető hatást fejtett ki (**4. táblázat**). A két D-gyűrűhöz kondenzált kéntartalmú heterociklusos vegyület (**49** és **50**) közül a 3 β -OH származék (**50**) bizonyult hatásosabbnak.

A 17-pirazolil vegyületek (**56–58**, **60h**, **61h**, **60i**, **61i**) *in vitro* sejtosztódásgátlási vizsgálatait jelenleg is folyamatban vannak. Az előzetes eredmények alapján kijelenthető, hogy a vegyületsorozat tagjai közül a hidroximetil-csoporttal módosított fenil-, valamint az aromás gyűrűn *p*-helyzetben szubsztituált származékok (**58a**, **58d–g**) rendelkeznek kiemelkedő antiproliferatív hatással.

2.4.2. A C_{17,20}-liáz enzimgátlási vizsgálatok eredményei

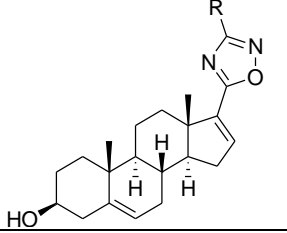
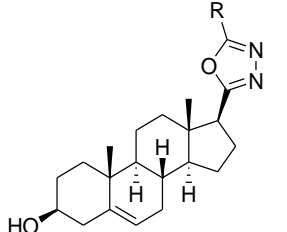
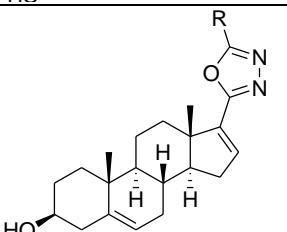
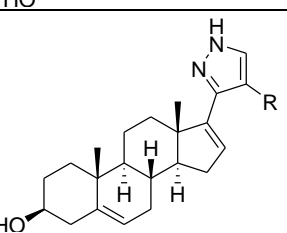
Az abirateronnal szerkezeti hasonlóságot mutató 3 β -hidroxi-17-*exo*-heterociklusos származékok C_{17,20}-liáz enzimgátlási vizsgálatait a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriumában végezték el. Az 50 μ M-os teszt koncentrációnál jelentős inhibícióval rendelkező vegyületek IC₅₀-értékeit is meghatározták. A vizsgálatok során enzimforrásként patkányhere-homogenizátumot használtak, és a 17 α -hidroxiprogesztéron konverzióját androszt-4-én-3,17-dionná radiosubsztátum technikával mérték meg.

A korábbi szakirodalmi megfigyelésekkel összhangban [21], feltehetőleg sztérikus okok miatt az aril- vagy heteroaril-csoporttal szubsztituált heterociklusok még a viszonylag magas 50 μ M-os koncentrációban is igen gyenge inhibitorok bizonyultak. Az egyes vegyületsorozatokon belül IC₅₀-értékeket csupán a metil- és aminosubsztituált, valamint a szubsztituenst nem tartalmazó analogonok esetében (**29e**, **40e**, **40f**, **48e**, **48f**, **57i**, **58i**, **61i**) határozták meg (**5. táblázat**), és az eredmények alapján szembevetendő, hogy a C16-C17 kettős kötés hiánya számottevő hatáscsökkenést vont maga után [22, 35].

Az 1,2,4-oxadiazolok D-gyűrűben telített származékait nem, míg a Δ^{16} -sorban csak a **29e**-t lehetett hatásos inhibitorok (IC₅₀ = 0,60 μ M) tekinteni. Az 1,3,4-oxadiazolil-származékok az enzimgátlás tekintetében hatékonyabb vegyületek voltak, ugyanis a 17 β -helyzetben módosított molekulák (**40e** és **40f**) is alacsony IC₅₀-nel jellemezhető aktivitással bírtak. Az egyes származékok inhibíciója és a D-gyűrű telítlensége között fennálló korrelációt bizonyítja, hogy a C16-C17 kettős kötés megléte hatásvövedéssel járt. A metilsubsztituált **48e** a referenciaként alkalmazott nem szteroid inhibitornál (ketokonazol) erőteljesebb gátlást (IC₅₀ = 0,11 μ M) fejtett ki. A legkiemelkedőbb IC₅₀-értékkel (0,0645 μ M) az aminosubsztituált **48f** rendelkezett, hiszen a ketokonazalnál 5-ször hatékonyabb volt, azonban az abirateronhoz képest még így is gyengébb inhibitorok bizonyult.

Mivel a Δ^{16} -sorban nem álltak rendelkezésre az 1,3,4-tiadiazolil-származékok, ezért csak a telített sorban lehet alapvető következtetéseket levonni. Az oxigén helyettesítése kénatommal (**53a–e**) az analóg vegyületek eredményeinek összehasonlítása alapján az enzimgátlás mértékének csökkenésével járt.

5. táblázat. A $C_{17,20}$ -liáz enzimgátlási vizsgálatok során számított IC_{50} -értékek

| Vegyület | R | IC_{50} (μ M) \pm SD |
|---|----------------------------------|-------------------------------|
|  | 29e CH ₃ | 0,60±0,19 |
|  | 40e CH ₃ | 2,58±0,3 |
| | 40f NH ₂ | 1,12±0,1 |
|  | 48e CH ₃ | 0,11±0,10 |
| | 48f NH ₂ | 0,0645±0,005 |
|  | 57i CHO | 0,066±0,005 |
| | 58i CH ₂ OH | 0,026±0,001 |
| | 61i CN | 0,092±0,005 |
| <i>Ketokonazol (referencia)</i> | | 0,32±0,02 |
| <i>Abirateron (referencia)</i> | | 0,0125±0,0015 |

A 17-pirazolilszármazékok közül az 1'-metilszubsztituált vegyületeket (**57h**, **58h**, **61h**) gyenge inhibitoroknak lehetett tekinteni, azonban a nem szubsztituált analogonok (**57i**, **58i**, **61i**) mindegyike a ketokonazolnál nagyobb aktivitással rendelkezett. Az összes, általunk szintetizált 17-*exo*-heterociklusos androsztánvázis vegyület közül a 3 β -hidroxi-17-(4'-hidroximetil-1'*H*-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (**58i**) bizonyult a leghatékonyabb enzim inhibitornak. Figyelemreméltó IC_{50} -értéke (0,026 μ M) alapján a ketokonazolnál egy nagyságrenddel nagyobb aktivitással bírt, azonban az abirateronhoz viszonyítva közel kétszer gyengébb gátlást fejtett ki.

3. Általános kísérleti rész

Az olvadáspontokat SMS Optimelt digitális olvadáspontmérővel határoztuk meg.

A ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok felvétele Bruker DRX500 készüléssel történt, a ^1H -NMR esetén a TMS, valamint a CDCl_3 szingulett jelét ($\delta=7,26$ ppm), a ^{13}C -NMR esetén a CDCl_3 tripllett jelét ($\delta=77,0$ ppm) használva belső standardként. A mérések során használt egyéb deuterált oldószereket ($\text{DMSO-}d_6$, CD_3OD , $\text{Pyr-}d_5$) a megfelelő adatoknál tüntettük fel.

A tömegspektrumok Agilent 1100/Agilent 1946A HPLC/MS készülékkel, ESI ionizációs technikával készültek el.

Az elemanalízisek meghatározása Perkin Elmer CHN 2400 készülékkel történt. A szén és hidrogén analízisek során nyert adatok mért és számított értékei a hibahatáron belül megegyeztek egymással.

A MW-reakciókat CEM Discover SP készülékkel végeztük el.

A reakciótermékek elválasztása, illetve tisztítása 40–63 μm szemcseméretű Kieselgel 60 (MERCK) típusú álló fázissal töltött oszlopon történt. A reakciók lefutását VRK-val követtük, Kieselgel 60 F254 (MERCK), 0,2 mm vastagságú lapokat használva. A kromatogramokat a következő összetételű reagenssel való lefúvással és azt követő 10 perces 100–120 °C-on történő melegítéssel hívtuk elő: 2,5 g $\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 24\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 25 ml 85%-os H_3PO_4 , 25 ml víz.

A retenciós faktorokat (R_f) 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú UV-fényben észlelt foltok alapján határoztuk meg. Az R_f -értékek számítása során alkalmazott egyes oldószereket vagy oldószerkelegyeket a vegyületek megfelelő adatainál jelöltük.

Az előállított vegyületek ^1H - és ^{13}C -NMR, valamint MS-adatait a Melléklet tartalmazza.

4. Részletes kísérleti rész

4.1. A 17 β -hidroxi-17 α -izoxazol származékok (6a–k) előállítása réz(I)-katalizált 1,3-dipoláris cikloaddícióval (általános szintézismódszer)

310 mg (1,00 mmol) mesztranolt (**1**) és 1,50 mmol aromás hidroximidoil-kloridot (**4a–k**) 15 ml toluolban oldottunk, majd 52 mg (0,20 mmol) Ph₃P-t és 19 mg (0,10 mmol) CuI-ot adtunk az oldathoz. Enyhe melegítés mellett 0,67 ml (4,00 mmol) DIPEA-t csepegtettünk hozzá, majd az adagolást követően a reakcióelegyet 4 órán keresztül forraltuk. A kiindulási anyag eltűnését követően a reakcióelegyet bepároltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

4.1.1. 3-Metoxi-17 α -[3'-fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**6a**)

A reakciót a **4.1.** általános módszer alapján 233 mg *N*-hidroxibenzolkarboximidoil-kloriddal (**4a**) hajtottuk végre és a nyersterméket 2% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**6a**) tömege: 399 mg (93%).

Op. 119–122 °C; $R_f = 0,24$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98); C₂₈H₃₁NO₃ (429,55).

4.1.2. 3-Metoxi-17 α -[3'-(2''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**6b**)

A reakciót a **4.1.** általános módszer alapján 254 mg *N*-hidroxi-2-metilbenzolkarboximidoil-kloriddal (**4b**) hajtottuk végre és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**6b**) tömege: 435 mg (98%).

Op. 141–143 °C; $R_f = 0,40$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98); C₂₉H₃₃NO₃ (443,58).

4.1.3. 3-Metoxi-17 α -[3'-(3''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**6c**)

A reakciót a **4.1.** általános módszer alapján 254 mg *N*-hidroxi-3-metilbenzolkarboximidoil-kloriddal (**4c**) hajtottuk végre és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**6c**) tömege: 426 mg (96%).

Op. 153–155 °C; $R_f = 0,46$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98); C₂₉H₃₃NO₃ (443,58).

4.1.4. 3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**6d**)

A reakciót a **4.1.** általános módszer alapján 254 mg *N*-hidroxi-4-metilbenzolkarboximidoil-kloriddal (**4d**) hajtottuk végre és a nyersterméket 3% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**6d**) tömege: 430 mg (97%).

Op. 139–142 °C; $R_f = 0,25$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98); C₂₉H₃₃NO₃ (443,58).

4.1.5. 3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-metoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6e)

A reakciót a 4.1. általános módszer alapján 279 mg *N*-hidroxi-4-metoxibenzolkarboximidoil-kloriddal (4e) hajtottuk végre és a nyersterméket 2% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A drapp szilárd termék (6e) tömege: 445 mg (97%).

Op. 155–157 °C; $R_f = 0,28$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₉H₃₃NO₄ (459,58).

4.1.6. 3-Metoxi-17 α -[3'-(3'',4''-dimetoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6f)

A reakciót a 4.1. általános módszer alapján 323 mg *N*-hidroxi-3,4-dimetoxibenzolkarboximidoil-kloriddal (4f) hajtottuk végre és a nyersterméket 2% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (6f) tömege: 465 mg (95%).

Op. 108–111 °C; $R_f = 0,28$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₃₀H₃₅NO₅ (489,60).

4.1.7. 3-Metoxi-17 α -[3'-(3'',5''-diklór-2'',4'',6''-trimetoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6g)

A reakciót a 4.1. általános módszer alapján 472 mg *N*-hidroxi-3,5-diklór-2,4,6-trimetoxibenzolkarboximidoil-kloriddal (4g) hajtottuk végre és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (6g) tömege: 577 mg (98%).

Op. 131–134 °C; $R_f = 0,52$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₃₁H₃₅Cl₂NO₆ (588,52).

4.1.8. 3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-fluor)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6h)

A reakciót a 4.1. általános módszer alapján 260 mg *N*-hidroxi-4-fluorbenzolkarboximidoil-kloriddal (4h) hajtottuk végre és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (6h) tömege: 363 mg (81%).

Op. 140–142 °C; $R_f = 0,49$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98); C₂₈H₃₀FNO₃ (447,54).

4.1.9. 3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-klór)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6i)

A reakciót a 4.1. általános módszer alapján 285 mg *N*-hidroxi-4-klórbenzolkarboximidoil-kloriddal (4i) hajtottuk végre és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (6i) tömege: 376 mg (81%).

Op. 144–147 °C; $R_f = 0,43$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98); C₂₈H₃₀ClNO₃ (464,00).

4.1.10. 3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-bróm)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6j)

A reakciót a 4.1. általános módszer alapján 352 mg *N*-hidroxi-4-brómbenzolkarboximidoil-kloriddal (4j) hajtottuk végre és a nyerterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (6j) tömege: 397 mg (78%).

Op. 98–100 °C; $R_f = 0,53$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98); C₂₈H₃₀BrNO₃ (508,45).

4.1.11. 3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-nitro)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6k)

A reakciót a 4.1. általános módszer alapján 300 mg *N*-hidroxi-4-nitrobenzolkarboximidoil-kloriddal (4k) hajtottuk végre és a nyerterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A sárga szilárd termék (6k) tömege: 299 mg (63%).

Op. 92–95 °C; $R_f = 0,38$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98); C₂₈H₃₀N₂O₅ (474,54).

4.2. Δ^{16} -17-Izoxazolil-származékok (7a–k) előállítása (általános szintézismódszer)

0,50 mmol 17 β -hidroxi-17 α -izoxazol (6a–k) 10 ml piridinben oldottunk és 0 °C-on erőteljes keverés mellett 1,12 ml (12,0 mmol) POCl₃-ot csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletűre felmelegedni, majd 24 órás keverés után jég és 20 ml cc. HCl keverékére öntöttük és 3×10 ml EtOAc-tal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist 1×10 ml vízzel, majd 1×10 ml telített NaHCO₃-oldattal mostuk, izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, ezt követően bepároltuk. A nyertermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt.

4.2.1. 3-Metoxi-17-(3'-fenilizoxazol-5'-il)ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7a)

A 4.2. általános módszer alapján 215 mg 6a-t használtunk, és a nyerterméket 25% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A sárga szilárd termék (7a) tömege: 183 mg (89%).

Op. 167–170 °C; $R_f = 0,52$ (CH₂Cl₂/hexán = 70:30); C₂₈H₂₉NO₂ (411,54).

4.2.2. 3-Metoxi-17-[3'-(2''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7b)

A 4.2. általános módszer alapján 222 mg 6b-t használtunk, és a nyerterméket 50% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (7b) tömege: 196 mg (92%).

Op. 145–147 °C; $R_f = 0,51$ (CH₂Cl₂/hexán = 70:30); C₂₉H₃₁NO₂ (425,56).

4.2.3. 3-Metoxi-17-[3'-(3''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7c)

A 4.2. általános módszer alapján 222 mg **6c**-t használtunk, és a nyersterméket 50% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**7c**) tömege: 192 mg (90%).

Op. 165–167 °C; $R_f = 0,33$ (CH₂Cl₂/hexán = 60:40); C₂₉H₃₁NO₂ (425,56).

4.2.4. 3-Metoxi-17-[3'-(4''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7d)

A 4.2. általános módszer alapján 222 mg **6d**-t használtunk, és a nyersterméket 50% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A sárga szilárd termék (**7d**) tömege: 187 mg (88%).

Op. 197–199 °C; $R_f = 0,30$ (CH₂Cl₂/hexán = 60:40); C₂₉H₃₁NO₂ (425,56).

4.2.5. 3-Metoxi-17-[3'-(4''-metoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7e)

A 4.2. általános módszer alapján 230 mg **6e**-t használtunk, és a nyersterméket 20% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A sárga szilárd termék (**7e**) tömege: 194 mg (88%).

Op. 171–174 °C; $R_f = 0,26$ (CH₂Cl₂/hexán = 70:30); C₂₉H₃₁NO₃ (441,56).

4.2.6. 3-Metoxi-17-[3'-(3'',4''-dimetoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7f)

A 4.2. általános módszer alapján 245 mg **6f**-t használtunk, és a nyersterméket 2% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**7f**) tömege: 207 mg (87%).

Op. 188–191 °C; $R_f = 0,31$ (CH₂Cl₂); C₃₀H₃₃NO₄ (471,59).

4.2.7. 3-Metoxi-17-[3'-(3'',5''-diklór-2'',4'',6''-trimetoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7g)

A 4.2. általános módszer alapján 294 mg **6g**-t használtunk, és a nyersterméket 50% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**7g**) tömege: 260 mg (91%).

Op. 65–68 °C; $R_f = 0,33$ (CH₂Cl₂/hexán = 70:30); C₃₁H₃₃Cl₂NO₅ (570,50).

4.2.8. 3-Metoxi-17-[3'-(4''-fluor)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7h)

A 4.2. általános módszer alapján 224 mg **6h**-t használtunk, és a nyersterméket 50% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**7h**) tömege: 191 mg (89%).

Op. 157–160 °C; $R_f = 0,34$ (CH₂Cl₂/hexán = 60:40); C₂₈H₂₈FNO₂ (429,53).

4.2.9. 3-Metoxi-17-[3'-(4''-klór)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7i)

A 4.2. általános módszer alapján 232 mg **6i**-t használtunk, és a nyersterméket 50% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**7i**) tömege: 190 mg (85%).

Op. 179–182 °C; $R_f = 0,37$ (CH₂Cl₂/hexán = 60:40); C₂₈H₂₈ClNO₂ (445,98).

4.2.10. 3-Metoxi-17-[3'-(4''-bróm)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7j)

A 4.2. általános módszer alapján 254 mg **6j**-t használtunk, és a nyersterméket 20% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**7j**) tömege: 221 mg (90%).

Op. 187–190 °C; $R_f = 0,56$ (CH₂Cl₂/hexán = 70:30); C₂₈H₂₈BrNO₂ (490,43).

4.2.11. 3-Metoxi-17-[3'-(4''-nitro)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7k)

A 4.2. általános módszer alapján 237 mg **6k**-t használtunk, és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A sárga szilárd termék (**7k**) tömege: 199 mg (87%).

Op. 196–198 °C; $R_f = 0,52$ (CH₂Cl₂/hexán = 70:30); C₂₈H₂₈N₂O₄ (456,53).

4.3. A 3-metoxi-17-etinilösztra-1,3,5(10),16-tetraén (8) szintézise [143]

310 mg (1,00 mmol) mesztranolt (**1**) 20 ml piridinben oldottunk és 0 °C-on erőteljes keverés mellett 2,24 ml (24,0 mmol) POCl₃-ot csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletűre felmelegedni, majd 24 órás keverés után jég és 20 ml cc. HCl keverékére öntöttük és 3×10 ml EtOAc-tal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist 1×15 ml vízzel, majd 1×15 ml telített NaHCO₃-oldattal mostuk, izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, ezt követően bepároltuk. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával, CH₂Cl₂ eluenssel történt. A halványsárga szilárd termék (**8**) tömege: 257 mg (88%).

Op. 156–157 °C [143], illetve 153–155 °C [166]; $R_f = 0,49$ (CH₂Cl₂/hexán = 10:90); C₂₁H₂₄O (292,41).

4.4. A 3-metoxi-17-etinilösztrea-1,3,5(10),16-tetraén (8) réz(I)-katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciója

250 mg (0,85 mmol) 3-metoxi-17-etinilösztrea-1,3,5(10),16-tetraén (8) és 288 mg (1,70 mmol) *N*-hidroxi-2-metilbenzolkarboximidoil-klorid (4b) 10 ml toluolos oldatához 44 mg (0,17 mmol) Ph₃P-t és 17 mg (0,09 mmol) CuI-ot adtunk. Enyhe melegítés mellett 0,57 ml (3,4 mmol) DIPEA-t csepegtettünk hozzá, majd az adagolást követően a reakcióelegyet 4 órán keresztül forraltuk. Bepárlást követően nyersterméket oszlopkromatográfiával, 50% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (7b) tömege: 137 mg (38%).

4.5. Szteránvázás karbonsavkloridok (24 és 25) és benzamidoxim (13a) reakciója

288 mg (0,80 mmol) 3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbonsavat (17) vagy 287 mg (0,80 mmol) 3β-acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonsavat (18) 10 ml frissen desztillált CH₂Cl₂-ban oldottunk és 0 °C-on keverés mellett néhány csepp frissen desztillált DMF-ot és 0,5 ml (5,8 mmol) oxalil-kloridot csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 2×10 ml toluolt hozzáadva az oxalil-klorid feleslegét bepároltuk. A megfelelő savkloridot (24 vagy 25) 20 ml piridinben oldottuk és 327 mg (2,4 mmol) benzamidoximot (13a) adtunk hozzá, majd 16 órán keresztül forraltuk (*A-módszer*) vagy 150 °C-on, 30 percen keresztül MW-mal besugároztuk (*B-módszer*). A reakcióelegyet jég és 15 ml cc. H₂SO₄ keverékére öntöttük, majd 3×10 ml CH₂Cl₂-nal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával, 20% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel történt.

22a: fehér szilárd anyag, (*A-módszer*: 129 mg, 35%; *B-módszer*: 155 mg, 42%).

23a: fehér szilárd anyag (*A-módszer*: 139 mg, 38%; *B-módszer*: 161 mg, 44%).

4.6. *O*-acilamidoximok (20a–e and 21a–e) előállítása (általános szintézismódszer)

288 mg (0,80 mmol) 3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbonsavat (17) vagy 287 mg (0,80 mmol) 3β-acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonsavat (18) 10 ml frissen desztillált CH₂Cl₂-ban oldottunk és 107 mg (0,96 mmol) CDI-t adtunk hozzá. 1 órás szobahőmérsékleten való keverés mellett a kapcsolási reakció teljesen lejátszódott, és ezt követően 2,40 mmol benzamidoximot (13a), szubsztituált benzamidoximot (13b–d) vagy acetamidoximot (13e) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd bepároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

4.6.1. *O*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonil)benzamidoxim (20a)

A reakciót a 4.6. általános módszernek megfelelően 16,17-telített karbonsavval (17) és 327 mg benzamidoximmal (13a) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig 5% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (20a) tömege: 325 mg (85%).

Op. 177–179 °C; $R_f = 0,38$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₉H₃₈N₂O₄ (478,62).

4.6.2. *O*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonil)-*p*-toluamidoxim (20b)

A reakciót a 4.6. általános módszernek megfelelően 16,17-telített karbonsavval (17) és 360 mg *p*-toluamidoximmal (13b) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig 5% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (20b) tömege: 331 mg (84%).

Op. 183–185 °C; $R_f = 0,40$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₃₀H₄₀N₂O₄ (492,65).

4.6.3. *O*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonil)-*p*-metoxibenzamidoxim (20c)

A reakciót a 4.6. általános módszernek megfelelően 16,17-telített karbonsavval (17) és 399 mg *p*-metoxibenzamidoximmal (13c) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig 5% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (20c) tömege: 342 mg (84%).

Op. 178–180 °C; $R_f = 0,37$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₃₀H₄₀N₂O₅ (508,65).

4.6.4. *O*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonil)-*p*-brómbenzamidoxim (20d)

A reakciót a 4.6. általános módszernek megfelelően 16,17-telített karbonsavval (17) és 516 mg *p*-brómbenzamidoximmal (13d) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig 2% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (20d) tömege: 384 mg (86%).

Op. 165–168 °C; $R_f = 0,43$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₉H₃₇BrN₂O₄ (557,52).

4.6.5. *O*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonil)acetamidoxim (20e)

A reakciót a 4.6. általános módszernek megfelelően 16,17-telített karbonsavval (17) és 179 mg acetamidoximmal (13e) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig 20% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (20e) tömege: 290 mg (87%).

Op. 192–194 °C; $R_f = 0,30$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60); C₂₄H₃₆N₂O₄ (416,55).

4.6.6. *O*-(3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonil)benzamidoxim (21a)

A reakciót a 4.6. általános módszernek megfelelően 16,17-telítetlen karbonsavval (18) és 327 mg benzamidoximmal (13a) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig 5% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (21a) tömege: 351 mg (92%).

Op. 190–193 °C; $R_f = 0,36$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₉H₃₆N₂O₄ (476,61).

4.6.7. *O*-(3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonil)-*p*-toluamidoxim (21b)

A reakciót a 4.6. általános módszernek megfelelően 16,17-telítetlen karbonsavval (18) és 360 mg *p*-toluamidoximmal (13b) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig 2% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (21b) tömege: 334 mg (85%).

Op. 189–192 °C; $R_f = 0,38$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₃₀H₃₈N₂O₄ (490,63).

4.6.8. *O*-(3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonil)-*p*-metoxibenzamidoxim (21c)

A reakciót a 4.6. általános módszernek megfelelően 16,17-telítetlen karbonsavval (18) és 399 mg *p*-metoxibenzamidoximmal (13c) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig 5% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (21c) tömege: 357 mg (88%).

Op. 195–197 °C; $R_f = 0,32$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₃₀H₃₈N₂O₅ (506,63).

4.6.9. *O*-(3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonil)-*p*-brómbenzamidoxim (21d)

A reakciót a 4.6. általános módszernek megfelelően 16,17-telítetlen karbonsavval (18) és 516 mg *p*-brómbenzamidoximmal (13d) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig 5% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (21d) tömege: 369 mg (83%).

Op. 206–209 °C; $R_f = 0,47$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₉H₃₅BrN₂O₄ (555,50).

4.6.10. *O*-(3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonil)acetamidoxim (21e)

A reakciót a 4.6. általános módszernek megfelelően 16,17-telítetlen karbonsavval (18) és 179 mg acetamidoximmal (13e) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig 30% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (21e) tömege: 292 mg (88%).

Op. 205–208 °C; $R_f = 0,32$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60); C₂₄H₃₄N₂O₄ (414,54).

4.7. Az *O*-acilamidoximok (20a–e, 21a–e) intramolekuláris ciklokondenzációja (általános szintézismódszer)

A megfelelő *O*-acilamidoxim (20a–e vagy 21a–e, 0,50 mmol) 5 ml frissen desztillált THF-os oldatához nitrogén atmoszféra alatt 0,05 ml TBAF-ot (1 M-os THF-os oldat) adtunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd 10 ml vízre öntöttük és 2×10 ml CH₂Cl₂-nal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

4.7.1. 3β-Acetoxi-17β-[5'-(3'-fenil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (22a)

A 4.7. fejezet alapján a reakció során 239 mg *O*-acilamidoximot (20a) alakítottunk át, és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (22a) tömege: 214 mg (93%).

Op. 131–134 °C; *R*_f = 0,40 (CH₂Cl₂); C₂₉H₃₆N₂O₃ (460,61).

4.7.2. 3β-Acetoxi-17β-[5'-[3'-(4''-tolil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (22b)

A 4.7. fejezet alapján a reakció során 246 mg *O*-acilamidoximot (20b) alakítottunk át, és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (22b) tömege: 218 mg (92%).

Op. 182–183 °C; *R*_f = 0,41 (CH₂Cl₂); C₃₀H₃₈N₂O₃ (474,63).

4.7.3. 3β-Acetoxi-17β-[5'-[3'-(4''-metoxifenil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (22c)

A 4.7. fejezet alapján a reakció során 254 mg *O*-acilamidoximot (20c) alakítottunk át, és a nyersterméket 20% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (22c) tömege: 231 mg (94%).

Op. 193–196 °C; *R*_f = 0,43 (CH₂Cl₂); C₃₀H₃₈N₂O₄ (490,63).

4.7.4. 3β-Acetoxi-17β-[5'-[3'-(4''-brómfenil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (22d)

A 4.7. fejezet alapján a reakció során 279 mg *O*-acilamidoximot (20d) alakítottunk át, és a nyersterméket 20% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (22d) tömege: 245 mg (91%).

Op. 190–192 °C; *R*_f = 0,47 (CH₂Cl₂); C₂₉H₃₅BrN₂O₃ (539,50).

4.7.5. 3 β -Acetoxi-17 β -[5'-(3'-metil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (22e)

A 4.7. fejezet alapján a reakció során 208 mg *O*-acilamidoximot (20e) alakítottunk át, és a nyersterméket 2% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (22e) tömege: 185 mg (93%).

Op. 163–166 °C; $R_f = 0,43$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98); C₂₄H₃₄N₂O₃ (398,54).

4.7.6. 3 β -Acetoxi-17-[5'-(3'-fenil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (23a)

A 4.7. fejezet alapján a reakció során 238 mg *O*-acilamidoximot (21a) alakítottunk át, és a nyersterméket 20% hexán/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (23a) tömege: 216 mg (94%).

Op. 168–170 °C; $R_f = 0,47$ (CH₂Cl₂); C₂₉H₃₄N₂O₃ (458,59).

4.7.7. 3 β -Acetoxi-17-[5'-[3'-(4''-tolil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (23b)

A 4.7. fejezet alapján a reakció során 245 mg *O*-acilamidoximot (21b) alakítottunk át, és a nyersterméket 2% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (23b) tömege: 217 mg (92%).

Op. 152–155 °C; $R_f = 0,47$ (CH₂Cl₂); C₃₀H₃₆N₂O₃ (472,62).

4.7.8. 3 β -Acetoxi-17-[5'-[3'-(4''-metoxifenil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (23c)

A 4.7. fejezet alapján a reakció során 253 mg *O*-acilamidoximot (21c) alakítottunk át, és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (23c) tömege: 227 mg (93%).

Op. 162–164 °C; $R_f = 0,33$ (CH₂Cl₂); C₃₀H₃₆N₂O₄ (488,62).

4.7.9. 3 β -Acetoxi-17-[5'-[3'-(4''-brómfenil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (23d)

A 4.7. fejezet alapján a reakció során 278 mg *O*-acilamidoximot (21d) alakítottunk át, és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (23d) tömege: 255 mg (95%).

Op. 179–181 °C; $R_f = 0,51$ (CH₂Cl₂); C₂₉H₃₃BrN₂O₃ (537,49).

4.7.10. 3 β -Acetoxi-17-[5'-(3'-metil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (23e)

A 4.7. fejezet alapján a reakció során 207 mg *O*-acilamidoximot (21e) alakítottunk át, és a nyersterméket CH₂Cl₂ eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (23e) tömege: 180 mg (91%).

Op. 92–94 °C; $R_f = 0,49$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:90); C₂₄H₃₂N₂O₃ (396,52).

4.8. 3 β -Hidroxi-17-1',2',4'-oxadiazolok (28a–e és 29a–e) előállítása (általános szintézis-módszer)

0,30 mmol 22a–e vagy 23a–e származék 10 ml metanolos oldatához 50 mg (0,89 mmol) KOH-ot adtunk, és a reakcióelegyet 8 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük. A MeOH egy részét lepároltuk, vízzel elhígítottuk és NH₄Cl-dal telítettük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel semlegesre mostuk, majd infralámpa alatt megszáritottuk.

4.8.1. 3 β -Hidroxi-17 β -[5'-(3'-fenil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (28a)

A 4.8. fejezetnek megfelelően 138 mg kiindulási anyagot (22a) használtunk a szintézishez. A fehér szilárd termék (28a) tömege: 116 mg (92%).

Op. 184–186 °C; $R_f = 0,34$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₇H₃₄N₂O₂ (418,57).

4.8.2. 3 β -Hidroxi-17 β -[5'-[3'-(4''-tolil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (28b)

A 4.8. fejezetnek megfelelően 142 mg kiindulási anyagot (22b) használtunk a szintézishez. A fehér szilárd termék (28b) tömege: 121 mg (93%).

Op. 162–164 °C; $R_f = 0,33$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₈H₃₆N₂O₂ (432,60).

4.8.3. 3 β -Hidroxi-17 β -[5'-[3'-(4''-metoxifenil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (28c)

A 4.8. fejezetnek megfelelően 147 mg kiindulási anyagot (22c) használtunk a szintézishez. A fehér szilárd termék (28c) tömege: 128 mg (95%).

Op. 155–158 °C; $R_f = 0,45$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₈H₃₆N₂O₃ (448,60).

4.8.4. 3 β -Hidroxi-17 β -[5'-[3'-(4''-brómfenil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (28d)

A 4.8. fejezetnek megfelelően 162 mg kiindulási anyagot (22d) használtunk a szintézishez. A fehér szilárd termék (28d) tömege: 140 mg (94%).

Op. 172–174 °C; $R_f = 0,39$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₇H₃₃BrN₂O₂ (497,47).

4.8.5. 3 β -Hidroxi-17 β -[5'-(3'-metil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (28e)

A 4.8. fejezetnek megfelelően 120 mg kiindulási anyagot (22e) használtunk a szintézishez. A fehér szilárd termék (28e) tömege: 93 mg (87%).

Op. 152–155 °C; $R_f = 0,32$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98); C₂₂H₃₂N₂O₂ (356,50).

4.8.6. 3 β -Hidroxi-17-[5'-(3'-fenil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (29a)

A 4.8. fejezetnek megfelelően 138 mg kiindulási anyagot (23a) használtunk a szintézishez. A fehér szilárd termék (29a) tömege: 117 mg (94%).

Op. 182–185 °C; $R_f = 0,33$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₇H₃₂N₂O₂ (416,56).

4.8.7. 3 β -Hidroxi-17-{5'-[3'-(4''-tolil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (29b)

A 4.8. fejezetnek megfelelően 142 mg kiindulási anyagot (23b) használtunk a szintézishez. A fehér szilárd termék (29b) tömege: 120 mg (93%).

Op. 186–188 °C; $R_f = 0,34$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₈H₃₄N₂O₂ (430,58).

4.8.8. 3 β -Hidroxi-17-{5'-[3'-(4''-metoxifenil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (29c)

A 4.8. fejezetnek megfelelően 147 mg kiindulási anyagot (23c) használtunk a szintézishez. A fehér szilárd termék (29c) tömege: 127 mg (95%).

Op. 172–174 °C; $R_f = 0,39$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₈H₃₄N₂O₃ (446,58).

4.8.9. 3 β -Hidroxi-17-{5'-[3'-(4''-brómfenil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (29d)

A 4.8. fejezetnek megfelelően 161 mg kiindulási anyagot (23d) használtunk a szintézishez. A fehér szilárd termék (29d) tömege: 138 mg (93%).

Op. 176–179 °C; $R_f = 0,37$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₇H₃₁BrN₂O₂ (495,45).

4.8.10. 3 β -Hidroxi-17-[5'-(3'-metil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (29e)

A 4.8. fejezetnek megfelelően 119 mg kiindulási anyagot (23e) használtunk a szintézishez. A fehér szilárd termék (29e) tömege: 95 mg (89%).

Op. 141–143 °C; $R_f = 0,31$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₂H₃₀N₂O₂ (354,49).

4.9. Androsztánvázis *N*-acilhidrazonok (36a–f és 37a–f) előállítása kondenzációs reakcióval (általános szintézismódszer)

302 mg (1,00 mmol) 3 β -hidroxiandroszt-5-én-17 β -karbaldehydet (32) vagy 344 mg (1,00 mmol) 3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbaldehydet (33) és 1,00 mmol megfelelő acilhidrazidot (35a–e) vagy 112 mg (1,00 mmol) szemikarbazid-hidrokloridot (35f) [a 35f esetében 82 mg (1,00 mmol) NaOAc-ot is adtunk a reakcióelegyhez] 15 ml absz. EtOH-ban oldottunk vagy szuszpendáltunk. Az elegyet 3 órán keresztül forraltuk (*A*-módszer), vagy 120 °C-on 10 percig MW-mal besugároztuk (*B*-módszer), majd a bepárlást követően a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

4.9.1. *N'*-(3 β -Hidroxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)benzhydrazid (36a)

A 4.9. általános szintézismódszer alapján a reakciót 302 mg 3 β -hidroxiandroszt-5-én-17 β -karbaldehyddel (32) és 136 mg benzhydraziddal (35a) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 50% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (36a) tömege: 395 mg (94%, *A*-módszer), illetve 408 mg (97%, *B*-módszer).

Op. 155–158 °C; C₂₇H₃₆N₂O₂ (420,59).

4.9.2. *N'*-(3 β -Hidroxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)piridin-3-karbohydrazid (36b)

A 4.9. általános szintézismódszer alapján a reakciót 302 mg 3 β -hidroxiandroszt-5-én-17 β -karbaldehyddel (32) és 137 mg nikotinsav-hydraziddal (35b) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 80% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (36b) tömege: 380 mg (90%, *A*-módszer), illetve 388 mg (92%, *B*-módszer).

Op. 161–163 °C; C₂₆H₃₅N₃O₂ (421,57).

4.9.3. *N'*-(3 β -Hidroxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)piridin-4-karbohydrazid (36c)

A 4.9. általános szintézismódszer alapján a reakciót 302 mg 3 β -hidroxiandroszt-5-én-17 β -karbaldehyddel (32) és 137 mg izonikotinsav-hydraziddal (35c) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 80% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (36c) tömege: 371 mg (88%, *A*-módszer), illetve 384 mg (91%, *B*-módszer).

Op. 239–240 °C; *R*_f = 0,29 (MeOH/EtOAc = 5:95); C₂₆H₃₅N₃O₂ (421,57).

4.9.4. *N'*-(3β-Hidroxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)furán-2-karbohidrazid (36d)

A 4.9. általános szintézismódszer alapján a reakciót 302 mg 3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-karbaldehiddel (32) és 126 mg 2-furohidraziddal (35d) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 20% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (36d) tömege: 374 mg (91%, *A-módszer*), illetve 381 mg (93%, *B-módszer*).

Op. 219–222 °C; C₂₅H₃₄N₂O₃ (410,55).

4.9.5. *N'*-(3β-Hidroxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)metilkarbohidrazid (36e)

A 4.9. általános szintézismódszer alapján a reakciót 302 mg 3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-karbaldehiddel (32) és 74 mg acetohidraziddal (35e) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 50% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (36e) tömege: 315 mg (88%, *A-módszer*), illetve 323 mg (90%, *B-módszer*).

Op. 140 °C felett elbomlik; *R*_f = 0,33 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 80:20); C₂₂H₃₄N₂O₂ (358,52).

4.9.6. *N'*-(3β-Hidroxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)aminokarbohidrazid (36f)

A 4.9. általános szintézismódszer alapján a reakciót 302 mg 3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-karbaldehiddel (32), 112 mg szemikarbazid-hidrokloriddal (35f) és 82 mg nátrium-acetáttal hajtottuk végre, a nyersterméket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 80% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (36f) tömege: 259 mg (72%, *A-módszer*), illetve 270 mg (75%, *B-módszer*).

Op. 225–227 °C; *R*_f = 0,40 (MeOH/EtOAc = 5:95); C₂₁H₃₃N₃O₂ (359,51).

4.9.7. *N'*-(3β-Acetoxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)benzhydrazid (37a)

A 4.9. általános szintézismódszer alapján a reakciót 344 mg 3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbaldehiddel (33) és 136 mg benzhydraziddal (35a) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 15% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (37a) tömege: 394 mg (85%, *A-módszer*), illetve 411 mg (89%, *B-módszer*).

Op. 172–174 °C; C₂₉H₃₈N₂O₃ (462,29).

4.9.8. *N'*-(3β-Acetoxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)piridin-3-karbohidrazid (37b)

A 4.9. általános szintézismódszer alapján a reakciót 344 mg 3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbaldehiddel (33) és 137 mg nikotinsav-hidraziddal (35b) hajtottuk végre, a nyersterméket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 50% EtOAc/CH₂Cl₂). A

fehér szilárd termék (**37b**) tömege: 371 mg (80%, *A-módszer*), illetve 380 mg (82%, *B-módszer*).

Op. 175–178 °C; C₂₈H₃₇N₃O₃ (463,61).

4.9.9. *N'*-(3β-Acetoxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)piridin-4-karbohidrazid (**37c**)

A **4.9.** általános szintézismódszer alapján a reakciót 344 mg 3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbaldehiddel (**33**) és 137 mg izonikotinsav-hidraziddal (**35c**) hajtottuk végre, a nyerste­r­méket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 50% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (**37c**) tömege: 362 mg (78%, *A-módszer*), illetve 371 mg (80%, *B-módszer*).

Op. 202–204 °C; R_f = 0,25 (EtOAc); C₂₈H₃₇N₃O₃ (463,61).

4.9.10. *N'*-(3β-Acetoxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)furán-2-karbohidrazid (**37d**)

A **4.9.** általános szintézismódszer alapján a reakciót 344 mg 3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbaldehiddel (**33**) és 126 mg 2-furohidraziddal (**35d**) hajtottuk végre, a nyerste­r­méket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 10% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (**37d**) tömege: 358 mg (79%, *A-módszer*), illetve 371 mg (82%, *B-módszer*).

Op. 176–178 °C; C₂₇H₃₆N₂O₄ (452,59).

4.9.11. *N'*-(3β-Acetoxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)metilkarbohidrazid (**37e**)

A **4.9.** általános szintézismódszer alapján a reakciót 344 mg 3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbaldehiddel (**33**) és 74 mg acetohidraziddal (**35e**) hajtottuk végre, a nyerste­r­méket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 10%→20% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (**37e**) tömege: 328 mg (82%, *A-módszer*), illetve 340 mg (85%, *B-módszer*).

Op. 140 °C felett elbomlik; R_f = 0,40 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₄H₃₆N₂O₃ (400,55).

4.9.12. *N'*-(3β-Acetoxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)aminokarbohidrazid (**37f**)

A **4.9.** általános szintézismódszer alapján a reakciót 344 mg 3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbaldehiddel (**33**), 112 mg szemikarbazid-hidrokloriddal (**35f**) és 82 mg nátrium-acetáttal hajtottuk végre, a nyerste­r­méket pedig oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 60% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (**37f**) tömege: 249 mg (62%, *A-módszer*), illetve 257 mg (64%, *B-módszer*).

Op. 230–231 °C; $R_f = 0,23$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 80:20); C₂₃H₃₅N₃O₃ (401,54).

4.10. Az *N'*-(3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)benzhydrazid (37a) ciklizációja ecetsav-anhidriddel

370 mg (0,80 mmol) kiindulási anyagot (37a) 5 ml Ac₂O-ben oldottunk és az oldatot 3 órán keresztül forraltuk. A reakcióelegyet a feldolgozás során jeges vízre öntöttük, majd a kivált csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk. A nyersterméket 2% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

Az elúciós sorrend: 39 > 38-S > 38-R.

3β-Acetoxiandroszt-5-én-17β-metándiil-diacetát (39)

Fehér szilárd anyag, m = 132 mg (37%). Op. 179–182 °C; C₂₆H₃₈O₆ (446,58).

(2S)-2,17β-[3-Acetil-5-fenil-1,3,4-(2H)-oxadiazolil]-3β-acetoxiandroszt-5-én (38-S)

Szintelen olaj, m = 93 mg (23%). C₃₁H₄₀N₂O₄ (504,66).

(2R)-2,17β-[3-Acetil-5-fenil-1,3,4-(2H)-oxadiazolil]-3β-acetoxiandroszt-5-én (38-R)

Fehér szilárd anyag, m = 101 mg (25%). Op. 132–135 °C; C₃₁H₄₀N₂O₄ (504,66).

4.11. *N*-Acilhidrazonok (36a–e és 37a–f) oxidatív gyűrűzárása DIB-lal és a 3β-acetoxi-17β-1',3',4'-oxadiazolok (41a–f) dezacetilezése (általános szintézismódszer)

1,00 mmol megfelelő *N*-acilhidrazont (36a–e vagy 37a–f) és 644 mg (2,00 mmol) DIB-t 10 ml CH₂Cl₂-ban oldottunk, és a reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük. Bepárlás után közvetlenül a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

0,20 mmol 41a–f származék 10 ml metanolos oldatához 50 mg (0,89 mmol) KOH-ot adtunk, és a reakcióelegyet 8 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük. A MeOH egy részét lepároltuk, vízzel elhígítottuk és NH₄Cl-dal telítettük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel semlegesre mostuk, majd szárítottuk.

4.11.1. 3β-Hidroxi-17β-[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (40a)

A 4.11. fejezet alapján 420 mg *N*-acilhidrazont (36a) alakítottunk át, a nyersterméket pedig 20% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A dezacetilezés során 92 mg 41a-t használtunk fel.

A fehér szilárd termék (40a) tömege: 344 mg (82%, 36a-ból), 79 mg (95%, 41a-ból).

Op. 183–186 °C; C₂₇H₃₄N₂O₂ (418,57).

4.11.2. 3 β -Hidroxi-17 β -{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (40b)

A 4.11. fejezet alapján 422 mg *N*-acilhidrazont (36b) alakítottunk át, a nyersterméket pedig 50% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A dezacetilezés során 92 mg 41b-t használtunk fel.

A fehér szilárd termék (40b) tömege: 318 mg (76%, 36b-ből), 80 mg (95%, 41b-ből).

Op. 251–254 °C; C₂₆H₃₃N₃O₂ (419,56).

4.11.3. 3 β -Hidroxi-17 β -{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (40c)

A 4.11. fejezet alapján 422 mg *N*-acilhidrazont (36c) alakítottunk át, a nyersterméket pedig 80% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A dezacetilezés során 92 mg 41c-t használtunk fel.

A fehér szilárd termék (40c) tömege: 306 mg (73%, 36c-ből), 75 mg (90%, 41c-ből).

Op. 238–240 °C; R_f = 0,30 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 80:20); C₂₆H₃₃N₃O₂ (419,56).

4.11.4. 3 β -Hidroxi-17 β -{2'-[5'-(2''-fural)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (40d)

A 4.11. fejezet alapján 411 mg *N*-acilhidrazont (36d) alakítottunk át, a nyersterméket pedig 10% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. A dezacetilezés során 90 mg 41d-t használtunk fel.

A fehér szilárd termék (40d) tömege: 318 mg (78%, 36d-ből), 76 mg (93%, 41d-ből).

Op. 182–185 °C; C₂₅H₃₂N₂O₃ (408,53).

4.11.5. 3 β -Hidroxi-17 β -[2'-(5'-metil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (40e) és *N,N*-diacetil-3 β -hidroxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (42)

A 4.11. fejezet alapján 358 mg *N*-acilhidrazont (36e) alakítottunk át, a nyersterméket pedig 60% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk (elúciós sorrend: 42 > 40e). A dezacetilezés során 80 mg 41e-t használtunk fel.

40e: fehér szilárd anyag, tömege: 71 mg (20%, 36e-ből), 66 mg (93%, 41e-ből).

Op. 260 °C; R_f = 0,35 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₂H₃₂N₂O₂ (356,50).

42: fehér szilárd anyag, tömege: 270 mg (65%).

Op. 188 °C; R_f = 0,41 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 80:20); C₂₄H₃₆N₂O₄ (416,55).

4.11.6. 3 β -Hidroxi-17 β -[2'-(5'-amino)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (40f)

A 4.11. fejezet alapján 80 mg **41f**-et dezacetileztünk. A fehér szilárd termék (**40f**) tömege: 67 mg (94%).

Op. 293–295 °C; $R_f = 0,39$ (MeOH/EtOAc = 5:95); C₂₁H₃₁N₃O₂ (357,49).

4.11.7. 3 β -Acetoxi-17 β -[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (41a)

A 4.11. fejezet alapján 462 mg *N*-acilhidrazont (**37a**) alakítottunk át, a nyersterméket pedig 5% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk.

A fehér szilárd termék (**41a**) tömege: 392 mg (85%).

Op. 173–176 °C; C₂₉H₃₆N₂O₃ (460,61).

4.11.8. 3 β -Acetoxi-17 β -{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (41b)

A 4.11. fejezet alapján 464 mg *N*-acilhidrazont (**37b**) alakítottunk át, a nyersterméket pedig 30% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk.

A fehér szilárd termék (**41b**) tömege: 384 mg (83%).

Op. 209–212 °C; C₂₈H₃₅N₃O₃ (461,60).

4.11.9. 3 β -Acetoxi-17 β -{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (41c)

A 4.11. fejezet alapján 464 mg *N*-acilhidrazont (**37c**) alakítottunk át, a nyersterméket pedig 30% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk.

A fehér szilárd termék (**41c**) tömege: 378 mg (82%).

Op. 188–189 °C; $R_f = 0,37$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₈H₃₅N₃O₃ (461,60).

4.11.10. 3 β -Acetoxi-17 β -{2'-[5'-(2''-fural)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (41d)

A 4.11. fejezet alapján 452 mg *N*-acilhidrazont (**37d**) alakítottunk át, a nyersterméket pedig 5% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk.

A fehér szilárd termék (**41d**) tömege: 370 mg (82%).

Op. 219–221 °C; C₂₇H₃₄N₂O₄ (450,57).

4.11.11. 3 β -Acetoxi-17 β -[2'-(5'-metil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (41e) és *N,N*-diacetil-3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (43)

A 4.11. fejezet alapján 400 mg *N*-acilhidrazont (**37e**) alakítottunk át, a nyersterméket pedig 10% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk. Az elúciós sorrend: **43** > **41e**.

41e: fehér szilárd anyag, tömege: 84 mg (21%).

Op. 201–203 °C; $R_f = 0,21$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₄H₃₄N₂O₃ (398,54).

43: fehér szilárd anyag, tömege: 302 mg (66%).

Op. 188 °C; $R_f = 0,25$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₆H₃₈N₂O₅ (458,59).

4.11.12. 3β-Acetoxi-17β-[2'-(5'-amino)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (41f)

A **4.11.** fejezet alapján 402 mg *N*-acilhidrazont (**37f**) alakítottunk át, a nyerste­r­méket pedig 80% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel tisztítottuk.

A fehér szilárd termék (**41f**) tömege: 240 mg (60%).

Op. 275–277 °C; $R_f = 0,24$ (EtOAc); C₂₃H₃₃N₃O₃ (399,53).

4.12. A 3α-klór-17β-[2'-(5'-metil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (45) szintézise

200 mg (0,48 mmol) *N,N*-diacetil-3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-karbohidrazidot (**42**) vagy 100 mg (0,22 mmol) *N,N*-diacetil-3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbohidrazidot (**43**) 10 ml MeOH-ban szuszpendáltunk és 50 mg (0,89 mmol) KOH-ot adtunk hozzá. 8 órás szobahőmérsékleten való keverést követően a MeOH egy részét bepároltuk, vízzel elhígítottuk és NH₄Cl-dal telítettük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel semlegesre mostuk, majd infralámpa alatt megszáritottuk. A fehér szilárd termék (**44**) tömege: 165 mg (92%, **42**-ből); 73 mg (89%, **43**-ből).

Op. 249–250 °C; $R_f = 0,31$ (MeOH/EtOAc = 5:95); C₂₂H₃₄N₂O₃ (374,52).

187 mg (0,50 mmol) *N*-acetil-3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-karbohidrazidhoz (**44**) 4,3 ml (46,1 mmol) POCl₃-ot adtunk és a reakcióelegyet 80 °C-on kevertük. 1 óra elteltével hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd óvatosan tört jégre öntöttük és telített NaHCO₃-oldattal semlegesítettük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel mostuk és szárítottuk, végül a nyerste­r­méket 10% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**45**) tömege: 112 mg (60%).

Op. 150 °C felett elbomlik; $R_f = 0,29$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₂H₃₁ClN₂O (374,95).

4.13. *N,N'*-diacilhidrazinok (46a–f és 51a–f) előállításá­sa szteránvázás karbonsavakból (18 és 17) (általános szintézismódszer)

538 mg (1,50 mmol) 3β-acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonsavat (**18**) vagy 540 mg (1,50 mmol) 3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbonsavat (**17**) és 292 mg (1,80 mmol, 1,2 ekv.) CDI-t 20 ml frissen desztillált diklórmétánban oldottunk. Az oldatot 1 órán keresztül

szobahőmérsékleten kevertük, majd az oldószert lepároltuk és 15 ml száraz DMF-ot, valamint 3,0 mmol megfelelő acil-hidrazidot (**35a–e**) vagy 335 mg (3,00 mmol) szemikarbazid-hidrokloridot (**35f**) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 40 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd a reakció lejátszódását követően jeges vízre öntöttük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

4.13.1. *N*-Benzoil-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (**46a**)

A reakciót a **4.13.** általános szintézismódszernek megfelelően a **18**-as vegyülettel és 408 mg benzhidraziddal (**35a**) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 15% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (**46a**) tömege: 451 mg (63%).

Op. 213–215 °C; $R_f = 0,29$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₉H₃₆N₂O₄ (476,61).

4.13.2. *N*-(Piridil-3-karbonil)-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (**46b**)

A reakciót a **4.13.** általános szintézismódszernek megfelelően a **18**-as vegyülettel és 411 mg nikotinsav-hidraziddal (**35b**) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 80% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (**46b**) tömege: 444 mg (62%).

Op. 234–236 °C; $R_f = 0,41$ (MeOH/EtOAc = 5:95); C₂₈H₃₅N₃O₄ (477,60).

4.13.3. *N*-(Piridil-4-karbonil)-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (**46c**)

A reakciót a **4.13.** általános szintézismódszernek megfelelően a **18**-as vegyülettel és 411 mg izonikotinsav-hidraziddal (**35c**) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 80% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (**46c**) tömege: 416 mg (58%).

Op. 212–215 °C; $R_f = 0,41$ (MeOH/EtOAc = 5:95); C₂₈H₃₅N₃O₄ (477,60).

4.13.4. *N*-(Furil-2-karbonil)-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (**46d**)

A reakciót a **4.13.** általános szintézismódszernek megfelelően a **18**-as vegyülettel és 378 mg 2-furohidraziddal (**35d**) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 10% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (**46d**) tömege: 420 mg (60%).

Op. 263–264 °C; $R_f = 0,32$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₇H₃₄N₂O₅ (466,57).

4.13.5. *N*-Acetil-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (46e)

A reakciót a 4.13. általános szintézismódszernek megfelelően a 18-as vegyülettel és 222 mg acetohidraziddal (35e) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 50% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (46e) tömege: 367 mg (59%).

Op. 250 °C; $R_f = 0,27$ (EtOAc); C₂₄H₃₄N₂O₄ (414,54).

4.13.6. *N*-Aminokarbonil-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (46f)

A reakciót a 4.13. általános szintézismódszernek megfelelően a 18-as vegyülettel és 335 mg szemikarbazid-hidrokloriddal (35f) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 5% MeOH/EtOAc). A fehér szilárd termék (46f) tömege: 530 mg (85%).

Op. 223–224 °C; $R_f = 0,21$ (MeOH/EtOAc = 5:95); C₂₃H₃₃N₃O₄ (415,53).

4.13.7. *N*-Benzoil-3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (51a)

A reakciót a 4.13. általános szintézismódszernek megfelelően a 17-es vegyülettel és 408 mg benzhidraziddal (35a) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 15% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (51a) tömege: 431 mg (60%).

Op. 195–197 °C; $R_f = 0,22$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₉H₃₈N₂O₄ (478,62).

4.13.8. *N*-(Piridil-3-karbonil)-3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (51b)

A reakciót a 4.13. általános szintézismódszernek megfelelően a 17-es vegyülettel és 411 mg nikotinsav-hidraziddal (35b) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 80% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (51b) tömege: 432 mg (60%).

Op. 215–216 °C; $R_f = 0,34$ (MeOH/EtOAc = 5:95); C₂₈H₃₇N₃O₄ (479,61).

4.13.9. *N*-(Piridil-4-karbonil)-3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (51c)

A reakciót a 4.13. általános szintézismódszernek megfelelően a 17-es vegyülettel és 411 mg izonikotinsav-hidraziddal (35c) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 80% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (51c) tömege: 403 mg (56%).

Op. 242–244 °C; $R_f = 0,34$ (MeOH/EtOAc = 5:95); $C_{28}H_{37}N_3O_4$ (479,61).

4.13.10. *N*-(Furil-2-karbonil)-3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (51d)

A reakciót a 4.13. általános szintézismódszernek megfelelően a 17-es vegyülettel és 378 mg 2-furohidraziddal (35d) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 10% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (51d) tömege: 429 mg (61%).

Op. 244–246 °C; $R_f = 0,26$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); $C_{27}H_{36}N_2O_5$ (468,59).

4.13.11. *N*-Acetil-3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (51e)

A reakciót a 4.13. általános szintézismódszernek megfelelően a 17-es vegyülettel és 222 mg acetohidraziddal (35e) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 50% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (51e) tömege: 400 mg (64%).

Op. 253 °C; $R_f = 0,27$ (EtOAc); $C_{24}H_{36}N_2O_4$ (416,55).

4.13.12. *N*-Aminokarbonil-3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (51f)

A reakciót a 4.13. általános szintézismódszernek megfelelően a 17-es vegyülettel és 335 mg szemikarbazid-hidrokloriddal (35f) hajtottuk végre, majd a feldolgozás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 80% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (51f) tömege: 526 mg (84%).

Op. 212–214 °C; $R_f = 0,20$ (MeOH/EtOAc = 5:95); $C_{23}H_{35}N_3O_4$ (417,54).

4.14. 3 β -Acetoxi- $\Delta^{5,16}$ -oxadiazolok (47a–f) előállítása POCl₃-os dehidrociklizációval (általános szintézismódszer)

A megfelelő, 0,50 mmol *N,N'*-diszubsztituált hidrazinhoz (46a–f) 4,3 ml (46,1 mmol) POCl₃-ot adtunk és a reakcióelegyet 80 °C-on kevertük. 1 óra elteltével hagyjuk szobahőmérsékletűre hűlni, majd óvatosan tört jégre öntöttük és telített NaHCO₃-oldattal semlegesítettük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel mostuk és szárítottuk, végül a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

4.14.1. 3 β -Acetoxi-17-[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (47a)

A 4.14. fejezetnek megfelelően a szintézis során 238 mg *N,N'*-diacilhidrazint (46a) alakítottunk át, és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 5% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (47a) tömege: 188 mg (82%).

Op. 167–168 °C; $R_f = 0,44$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₉H₃₄N₂O₃ (458,59).

4.14.2. 3 β -Acetoxi-17-{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (47b)

A 4.14. fejezetnek megfelelően a szintézis során 239 mg *N,N'*-diacilhidrazint (46b) alakítottunk át, és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 30% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (47b) tömege: 179 mg (78%).

Op. 152 °C; $R_f = 0,25$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₈H₃₃N₃O₃ (459,58).

4.14.3. 3 β -Acetoxi-17-{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (47c)

A 4.14. fejezetnek megfelelően a szintézis során 239 mg *N,N'*-diacilhidrazint (46c) alakítottunk át, és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 30% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (47c) tömege: 168 mg (73%).

Op. 219–220 °C; $R_f = 0,22$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₈H₃₃N₃O₃ (459,58).

4.14.4. 3 β -Acetoxi-17-{2'-[5'-(2''-fural)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (47d)

A 4.14. fejezetnek megfelelően a szintézis során 233 mg *N,N'*-diacilhidrazint (46d) alakítottunk át, és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 3% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (47d) tömege: 182 mg (81%).

Op. 175–176 °C; $R_f = 0,37$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₇H₃₂N₂O₄ (448,55).

4.14.5. 3 β -Acetoxi-17-[2'-(5'-metil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (47e)

A 4.14. fejezetnek megfelelően a szintézis során 207 mg *N,N'*-diacilhidrazint (46e) alakítottunk át, és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 3% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (47e) tömege: 151 mg (76%).

Op. 227–228 °C; $R_f = 0,36$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₄H₃₂N₂O₃ (396,52).

4.14.6. 3 β -Acetoxi-17-[2'-(5'-amino)-1',3',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (47f)

A 4.14. fejezetnek megfelelően a szintézis során 208 mg *N,N'*-diacilhidrazint (46f) alakítottunk át, és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: 50% EtOAc/CH₂Cl₂). A fehér szilárd termék (47f) tömege: 143 mg (72%).

Op. 285–286 °C; *R_f* = 0,23 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₃H₃₁N₃O₃ (397,51).

4.15. A 3 β -hidroxi-(16*R*,17*S*)-1'-fenilkarbotioil-3'-tioilpirazolidino[4',5':17,16]androszt-5-én (50) szintézise

477 mg (1,00 mmol) *N*-benzoil-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazidot (46a) 15 ml száraz toluolban szuszpendáltunk, 485 mg (1,20 mmol) *Lawesson*-reagenst adtunk hozzá és a reakcióelegyet forraltuk. 1 óra elteltével az oldószert bepároltuk és a nyersterméket 2% EtOAc/CH₂Cl₂ összetételű eluenssel oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A fehér szilárd termék tömeg (49): 117 mg (23%).

Op. 224–226 °C; *R_f* = 0,48 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₉H₃₆N₂O₂S₂ (508,74).

76 mg (0,15 mmol) 49-et a 4.8. fejezet alapján dezacetileztünk.

A fehér szilárd termék (50) tömege: 63 mg (90%).

Op. 199–201 °C; *R_f* = 0,25 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₇H₃₄N₂OS₂ (466,70).

4.16. Androsztánvázis 17 β -1',3',4'-tiadiazolok (52a–e) előállítására *Lawesson*-reagens segítségével (általános szintézismódszer)

A megfelelő 17 β -*N,N'*-diacilhidrazint (51a–e, 0,50 mmol) 15 ml száraz toluolban szuszpendáltunk, 243 mg (0,60 mmol) *Lawesson*-reagenst adtunk hozzá és a reakcióelegyet forraltuk. 1 óra elteltével az oldószert bepároltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

4.16.1. 3 β -Acetoxi-17 β -[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (52a)

A 4.16. általános szintézismódszer szerint a reakció végrehajtásához 239 mg 17 β -*N,N'*-diacilhidrazint (51a) használtunk fel. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását (eluens: 3% EtOAc/CH₂Cl₂) követően nyert fehér szilárd termék (52a) tömege: 179 mg (75%).

Op. 229 °C; *R_f* = 0,39 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₉H₃₆N₂O₂S (476,67).

4.16.2. 3 β -Acetoxi-17 β -{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-tiadiazolil}androszt-5-én (52b)

A **4.16.** általános szintézismódszer szerint a reakció végrehajtásához 240 mg 17 β -*N,N'*-diacilhidrazint (**51b**) használtunk fel. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását (eluens: 50% EtOAc/CH₂Cl₂) követően nyert fehér szilárd termék (**52b**) tömege: 203 mg (85%).

Op. 226 °C; $R_f = 0,23$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₈H₃₅N₃O₂S (477,66).

4.16.3. 3 β -Acetoxi-17 β -{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-tiadiazolil}androszt-5-én (52c)

A **4.16.** általános szintézismódszer szerint a reakció végrehajtásához 240 mg 17 β -*N,N'*-diacilhidrazint (**51c**) használtunk fel. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását (eluens: 70% EtOAc/hexán) követően nyert fehér szilárd termék (**52c**) tömege: 189 mg (79%).

Op. 257 °C; $R_f = 0,39$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₈H₃₅N₃O₂S (477,66).

4.16.4. 3 β -Acetoxi-17 β -{2'-[5'-(2''-fural)]-1',3',4'-tiadiazolil}androszt-5-én (52d)

A **4.16.** általános szintézismódszer szerint a reakció végrehajtásához 234 mg 17 β -*N,N'*-diacilhidrazint (**51d**) használtunk fel. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását (eluens: 8% EtOAc/CH₂Cl₂) követően nyert fehér szilárd termék (**52d**) tömege: 182 mg (78%).

Op. 248–250 °C; $R_f = 0,22$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95); C₂₇H₃₄N₂O₃S (466,64).

4.16.5. 3 β -Acetoxi-17 β -[2'-(5'-metil)-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (52e)

A **4.16.** általános szintézismódszer szerint a reakció végrehajtásához 208 mg 17 β -*N,N'*-diacilhidrazint (**51e**) használtunk fel. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását (eluens: 30% EtOAc/hexán) követően nyert fehér szilárd termék (**52e**) tömege: 149 mg (72%).

Op. 173–174 °C; $R_f = 0,23$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₄H₃₄N₂O₂S (414,60).

4.17. 3 β -Acetoxi-17-1',3',4'-oxadiazolok (47a–f) és 3 β -acetoxi-17 β -1',3',4'-tiadiazolok (52a–e) dezacetilezése (általános szintézismódszer)

0,3 mmol **47a–f** vagy **52a–e** származék 10 ml metanolos oldatához 50 mg (0,89 mmol) KOH-ot adtunk, és a reakcióelegyet 8 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük. A MeOH egy részét lepároltuk, vízzel elhígítottuk és NH₄Cl-dal telítettük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel semlegesre mostuk, majd infralámpa alatt megszáritottuk.

4.17.1. 3β-Hidroxi-17-[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (48a)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 138 mg kiindulási anyagot (47a) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (48a) tömege: 116 mg (93%).

Op. 201–202 °C; $R_f = 0,20$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₇H₃₂N₂O₂ (416,56).

4.17.2. 3β-Hidroxi-17-{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (48b)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 138 mg kiindulási anyagot (47b) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (48b) tömege: 113 mg (90%).

Op. 224–225 °C; $R_f = 0,23$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₆H₃₁N₃O₂ (417,54).

4.17.3. 3β-Hidroxi-17-{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (48c)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 138 mg kiindulási anyagot (47c) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (48c) tömege: 119 mg (95%).

Op. 244–245 °C; $R_f = 0,22$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₆H₃₁N₃O₂ (417,54).

4.17.4. 3β-Hidroxi-17-{2'-[5'-(2''-fural)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (48d)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 135 mg kiindulási anyagot (47d) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (48d) tömege: 112 mg (92%).

Op. 218–219 °C; $R_f = 0,33$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₅H₃₀N₂O₃ (406,52).

4.17.5. 3β-Hidroxi-17-[2'-(5'-metil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (48e)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 119 mg kiindulási anyagot (47e) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (48e) tömege: 99 mg (93%).

Op. 197–198 °C; $R_f = 0,43$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₂H₃₀N₂O₂ (354,49).

4.17.6. 3β-Hidroxi-17-[2'-(5'-amino)-1',3',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (48f)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 119 mg kiindulási anyagot (47f) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (48f) tömege: 97 mg (91%).

Op. 264–265 °C; $R_f = 0,34$ (EtOAc); C₂₁H₂₉N₃O₂ (355,47).

4.17.7. 3β-Hidroxi-17β-[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (53a)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 124 mg kiindulási anyagot (52a) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (53a) tömege: 136 mg (95%).

Op. 232 °C; $R_f = 0,35$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₇H₃₄N₂OS (434,64).

4.17.8. 3β-Hidroxi-17β-{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-tiadiazolil}androszt-5-én (53b)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 143 mg kiindulási anyagot (52b) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (53b) tömege: 123 mg (94%).

Op. 264–266 °C; $R_f = 0,21$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₆H₃₃N₃OS (435,62).

4.17.9. 3β-Hidroxi-17β-{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-tiadiazolil}androszt-5-én (53c)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 143 mg kiindulási anyagot (52c) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (53c) tömege: 118 mg (90%).

Op. 257 °C; $R_f = 0,28$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 80:20); C₂₆H₃₃N₃OS (435,62).

4.17.10. 3β-Hidroxi-17β-{2'-[5'-(3''-fural)]-1',3',4'-tiadiazolil}androszt-5-én (53d)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 140 mg kiindulási anyagot (52d) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (53d) tömege: 121 mg (95%).

Op. 232 °C; $R_f = 0,31$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₅H₃₂N₂O₂S (424,60).

4.17.11. 3β-Hidroxi-17β-[2'-(5'-metil)-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (53e)

A 4.17. általános szintézismódszer alapján 124 mg kiindulási anyagot (52e) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (53e) tömege: 107 mg (96%).

Op. 196 °C; $R_f = 0,35$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₂H₃₂N₂OS (372,57).

4.18. A PDA (16) hidrazon- és szemikarbazonképzési reakciói (általános szintézismódszer)

713 mg (2,00 mmol) PDA-t (16) 10 ml absz. MeOH-ban szuszpendáltunk és 2,50 mmol (1,25 ekv.) fenilhidrazin-hidrokloridot (54a), megfelelő *p*-szubsztituált fenilhidrazin-hidrokloridot (54b–g), metilhidrazin-szulfátot (54h) vagy szemikarbazid-hidrokloridot (35f) és 205 mg (2,50 mmol, 1,25 ekv.) NaOAc-ot adtunk hozzá [a metilhidrazin-szulfát (54h) esetén 410 mg (5 mmol, 2,5 ekv.) NaOAc-ot használtunk]. Melegítés hatására a szuszpenzió kitisztult, majd a forralás során folyamatos csapadékkiválás volt megfigyelhető. 90 perces forralást követően a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletűre hűlni, majd a kivált csapadékot szűrtük, jéghideg absz. MeOH-lal mostuk. A termékeket (55a–i) a felhasználásig fagyasztoóban tároltuk.

4.18.1. 3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-fenilhidrazon (55a)

A reakció során 362 mg fenilhidrazin-hidrokloridot (**54a**) használtunk fel (v.ö. **4.18.** fejezet).

A feldolgozást követően nyert halványsárga szilárd termék (**55a**) tömege: 643 mg (72%).

Op. 107–110 °C; $R_f = 0,27$ (CH₂Cl₂/hexán = 50:50); C₂₉H₃₈N₂O₂ (446,62).

4.18.2. 3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-metilfenilhidrazon (55b)

A reakció során 397 mg *p*-metilfenilhidrazin-hidrokloridot (**54b**) használtunk fel (v.ö. **4.18.**

fejezet). A feldolgozást követően nyert halványsárga szilárd termék (**55b**) tömege: 691 mg (75%).

Op. 102–105 °C; $R_f = 0,25$ (CH₂Cl₂/hexán = 50:50); C₃₀H₄₀N₂O₂ (460,65).

4.18.3. 3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-metoxifenilhidrazon (55c)

A reakció során 437 mg *p*-metoxifenilhidrazin-hidrokloridot (**54c**) használtunk fel (v.ö. **4.18.** fejezet). A feldolgozást követően nyert halványsárga szilárd termék (**55c**) tömege: 810 mg (85%).

$R_f = 0,40$ (EtOAc/hexán = 20:80); C₃₀H₄₀N₂O₃ (476,65).

4.18.4. 3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-klórfenilhidrazon (55d)

A reakció során 448 mg *p*-klórfenilhidrazin-hidrokloridot (**54d**) használtunk fel (v.ö. **4.18.** fejezet). A feldolgozást követően nyert halványsárga szilárd termék (**55d**) tömege: 789 mg (82%).

Op. 141–144 °C; $R_f = 0,27$ (CH₂Cl₂/hexán = 50:50); C₂₉H₃₇ClN₂O₂ (481,07).

4.18.5. 3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-brómfenilhidrazon (55e)

A reakció során 559 mg *p*-brómfenilhidrazin-hidrokloridot (**54e**) használtunk fel (v.ö. **4.18.** fejezet). A feldolgozást követően nyert halványsárga szilárd termék (**55e**) tömege: 914 mg (87%).

Op. 152–154 °C; $R_f = 0,28$ (CH₂Cl₂/hexán = 50:50); C₂₉H₃₇BrN₂O₂ (525,52).

4.18.6. 3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-cianofenilhidrazon (55f)

A reakció során 424 mg *p*-cianofenilhidrazin-hidrokloridot (**54f**) használtunk fel (v.ö. **4.18.** fejezet). A feldolgozást követően nyert halványsárga szilárd termék (**55f**) tömege: 821 mg (87%).

Op. 178–181 °C; $R_f = 0,35$ (EtOAc/hexán = 20:80); $C_{30}H_{37}N_3O_2$ (471,63).

4.18.7. 3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-nitrofenilhidrazon (55g)

A reakció során 474 mg *p*-nitrofenilhidrazin-hidrokloridot (**54g**) használtunk fel (v.ö. **4.18.** fejezet). A feldolgozást követően nyert sárga szilárd termék (**55g**) tömege: 855 mg (87%).

Op. 182–190 °C; $R_f = 0,35$ (EtOAc/hexán = 20:80); $C_{29}H_{37}N_3O_4$ (491,62).

4.18.8. 3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-metilhidrazon (55h)

A reakció során 360 mg metilhidrazin-szulfátot (**54h**) használtunk fel (v.ö. **4.18.** fejezet). A feldolgozást követően fehér szilárd terméket (**55h**) kaptunk.

$R_f = 0,36$ (EtOAc/hexán = 20:80); $C_{24}H_{36}N_2O_2$ (384,55).

4.18.9. 3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-szemikarbazon (55i) [162, 167]

A reakció során 279 mg szemikarbazid-hidrokloridot (**35f**) használtunk fel (v.ö. **4.18.** fejezet). A feldolgozást követően nyert fehér szilárd termék (**55i**) tömege: 678 mg (82%).

Op. 214–215 °C {214 °C [162], illetve 209,5–212 °C [167]}; $R_f = 0,22$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); $C_{24}H_{35}N_3O_3$ (413,55).

4.19. Androsztánvázas hidrazonok (55a–h) és szemikarbazon (55i) Vilsmeier-Haack reakciója (általános szintézismódszer)

15 ml DMF-ot 0 °C alá hűtöttünk, majd erőteljes keverés mellett 2,1 ml (22,5 mmol) POCl₃-ot csepegtettünk hozzá olyan sebességgel, hogy a belső hőmérséklet ne emelkedjen 10 °C fölé. A beadagolást követően az oldatot 40 percig 0 °C-on kevertük, majd hozzáadtuk a megfelelő 1,00 mmol szteroid-hidrazont (**55a–h**) vagy 1,00 mmol szteroid-szemikarbazont (**55i**). További 30 perces 0 °C-on keverést követően a reakcióelegyet hagytuk ~15 °C-ra felmelegedni, majd 55–60 °C-on 1 órán keresztül kevertük. A reakció lejátszódását követően az elegyet hagytuk szobahőmérsékletűre hűlni, majd óvatosan tört jég és víz elegyére öntöttük és cc. NaOH-oldattal pH~8–9-ig lúgosítottuk. 3×10 ml CH₂Cl₂-nal, majd az egyesített szerves fázist 1×10 ml vízzel mostuk, izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, végül bepároltuk. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfia segítségével történt.

4.19.1. 3 β -Acetoxi-17-(1'-fenil-4'-formil-1'*H*-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (56a)

A 4.19. általános szintézismódszer szerint 447 mg fenil-hidrazont (55a) alakítottunk át és a nyersterméket oszlopkromatográfiával (eluens: 1% EtOAc/CH₂Cl₂) tisztítottuk. A fehér szilárd termék (56a) tömege: 349 mg (72%).

Op. 202–203 °C; $R_f = 0,31$ (EtOAc/hexán = 20:80); C₃₁H₃₆N₂O₃ (484,63).

4.19.2. 3 β -Acetoxi-17-[4'-formil-1'-(4''-metilfenil)-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56b)

A 4.19. általános szintézismódszer szerint 461 mg *p*-metilfenil-hidrazont (55b) alakítottunk át és a nyersterméket oszlopkromatográfiával (eluens: 20% hexán/CH₂Cl₂) tisztítottuk. A fehér szilárd termék (56b) tömege: 389 mg (78%).

Op. 233–234 °C; $R_f = 0,32$ (EtOAc/hexán = 20:80); C₃₂H₃₈N₂O₃ (498,66).

4.19.3. 3 β -Acetoxi-17-[4'-formil-1'-(4''-metoxifenil)-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56c)

A 4.19. általános szintézismódszer szerint 477 mg *p*-metoxifenil-hidrazont (55c) alakítottunk át és a nyersterméket oszlopkromatográfiával (eluens: 1% EtOAc/CH₂Cl₂) tisztítottuk. A fehér szilárd termék (56c) tömege: 417 mg (81%).

Op. 226–227 °C; $R_f = 0,20$ (EtOAc/hexán = 20:80); C₃₂H₃₈N₂O₄ (514,66).

4.19.4. 3 β -Acetoxi-17-[4'-formil-1'-(4''-klórfenil)-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56d)

A 4.19. általános szintézismódszer szerint 481 mg *p*-klórfenil-hidrazont (55d) alakítottunk át és a nyersterméket oszlopkromatográfiával (eluens: CH₂Cl₂) tisztítottuk. A fehér szilárd termék (56d) tömege: 467 mg (90%).

Op. 231–232 °C; $R_f = 0,33$ (EtOAc/hexán = 20:80); C₃₁H₃₅ClN₂O₃ (519,07).

4.19.5. 3 β -Acetoxi-17-[1'-(4''-brómfenil)-4'-formil-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56e)

A 4.19. általános szintézismódszer szerint 526 mg *p*-brómfenil-hidrazont (55e) alakítottunk át és a nyersterméket oszlopkromatográfiával (eluens: CH₂Cl₂) tisztítottuk. A fehér szilárd termék (56e) tömege: 479 mg (85%).

Op. 232–234 °C; $R_f = 0,33$ (EtOAc/hexán = 20:80); C₃₁H₃₅BrN₂O₃ (563,53).

4.19.6. 3 β -Acetoxi-17-[1'-(4''-cianofenil)-4'-formil-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56f)

A **4.19.** általános szintézismódszer szerint 472 mg *p*-cianofenil-hidrazont (**55f**) alakítottunk át és a nyersterméket oszlopkromatográfiával (eluens: CH₂Cl₂) tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**56f**) tömege: 377 mg (74%).

Op. 260–262 °C; $R_f = 0,22$ (EtOAc/hexán = 20:80); C₃₂H₃₅N₃O₃ (509,64).

4.19.7. 3 β -Acetoxi-17-[4'-formil-1'-(4''-nitrofenil)-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56g)

A **4.19.** általános szintézismódszer szerint 492 mg *p*-nitrofenil-hidrazont (**55g**) alakítottunk át és a nyersterméket oszlopkromatográfiával (eluens: 1% EtOAc/CH₂Cl₂) tisztítottuk. A sárga szilárd termék (**56g**) tömege: 355 mg (67%).

Op. 281–283 °C; $R_f = 0,19$ (EtOAc/hexán = 20:80); C₃₁H₃₅N₃O₅ (529,63).

4.19.8. 3 β -Acetoxi-17-(4'-formil-1'-metil-1'*H*-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (56h)

A **4.19.** általános szintézismódszer szerint a metilhidrazont (**55h**) alakítottuk át és a nyersterméket oszlopkromatográfiával (eluens: 5% EtOAc/CH₂Cl₂) tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**56h**) tömege: 270 mg (a PDA-ra (**16**) vonatkoztatva 32%).

Op. 229–230 °C; $R_f = 0,52$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₆H₃₄N₂O₃ (422,56).

4.19.9. 3 β -Acetoxi-17-(4'-formil-1'*H*-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (56i)

A **4.19.** általános szintézismódszer szerint 414 mg szemikarbazont (**55i**) alakítottunk át és a nyersterméket oszlopkromatográfiával (eluens: 15% EtOAc/CH₂Cl₂) tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**56i**) tömege: 282 mg (69%).

Op. 225–226 °C; $R_f = 0,35$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₅H₃₂N₂O₃ (408,53).

4.20. A 3 β -acetoxi-4'-formilpirazolok (56a–i) dezacetilezése

0,50 mmol **56a–i** származékot 10 ml MeOH-ban oldottunk, majd 84 mg (1,50 mmol) KOH-ot adtunk hozzá, és a reakcióelegyet 8 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük. A MeOH egy részét lepároltuk, vízzel elhígítottuk és NH₄Cl-dal telítettük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel semlegesre mostuk, majd infralámpa alatt megszáritottuk.

4.20.1. 3 β -Hidroxi-17-(1'-fenil-4'-formil-1'*H*-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (57a)

A 4.20. általános szintézismódszernek megfelelően 242 mg kiindulási anyagot (56a) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (57a) tömege: 208 mg (94%).

Op. 185–187 °C; $R_f = 0,30$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₉H₃₄N₂O₂ (442,59).

4.20.2. 3 β -Hidroxi-17-[4'-formil-1'-(4''-metilfenil)-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57b)

A 4.20. általános szintézismódszernek megfelelően 249 mg kiindulási anyagot (56b) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (57b) tömege: 215 mg (94%).

Op. 222–224 °C; $R_f = 0,31$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₃₀H₃₆N₂O₂ (456,62).

4.20.3. 3 β -Hidroxi-17-[4'-formil-1'-(4''-metoxifenil)-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57c)

A 4.20. általános szintézismódszernek megfelelően 257 mg kiindulási anyagot (56c) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (57c) tömege: 223 mg (95%).

Op. 216–217 °C; $R_f = 0,26$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₃₀H₃₆N₂O₃ (472,62).

4.20.4. 3 β -Hidroxi-17-[4'-formil-1'-(4''-klórfenil)-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57d)

A 4.20. általános szintézismódszernek megfelelően 260 mg kiindulási anyagot (56d) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (57d) tömege: 217 mg (91%).

Op. 253–255 °C; $R_f = 0,31$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₉H₃₃ClN₂O₂ (477,04).

4.20.5. 3 β -Hidroxi-17-[1'-(4''-brómfenil)-4'-formil-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57e)

A 4.20. általános szintézismódszernek megfelelően 282 mg kiindulási anyagot (56e) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (57e) tömege: 239 mg (92%).

Op. 257–259 °C; $R_f = 0,32$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₉H₃₃BrN₂O₂ (521,49).

4.20.6. 3 β -Hidroxi-17-[1'-(4''-cianofenil)-4'-formil-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57f)

A 4.20. általános szintézismódszernek megfelelően 255 mg kiindulási anyagot (56f) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (57f) tömege: 217 mg (93%).

Op. 243–245 °C; $R_f = 0,22$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₃₀H₃₃N₃O₂ (467,60).

4.20.7. 3β-Hidroxi-17-[4'-formil-1'-(4''-nitrofenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57g)

A **4.20.** általános szintézismódszernek megfelelően 265 mg kiindulási anyagot (**56g**) alakítottunk át. A halványsárga szilárd termék (**57g**) tömege: 224 mg (92%).

Op. 281–282 °C; $R_f = 0,29$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₉H₃₃N₃O₄ (487,59).

4.20.8. 3β-Hidroxi-17-(4'-formil-1'-metil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (57h)

A **4.20.** általános szintézismódszernek megfelelően 211 mg kiindulási anyagot (**56h**) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (**57h**) tömege: 173 mg (91%).

Op. 260–262 °C; $R_f = 0,28$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₄H₃₂N₂O₂ (380,52).

4.20.9. 3β-Hidroxi-17-(4'-formil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (57i)

A **4.20.** általános szintézismódszernek megfelelően 204 mg kiindulási anyagot (**56i**) alakítottunk át. A fehér szilárd termék (**57i**) tömege: 165 mg (90%).

Op. 240–242 °C; $R_f = 0,36$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₃H₃₀N₂O₂ (366,50).

4.21. A 3β-hidroxi-4'-formilpirazolok (57a–i) redukciója (általános szintézismódszer)

0,30 mmol kiindulási aldehidet (**57a–i**) 10 ml MeOH-ban szuszpendáltunk és kis részletekben 129 mg (2,4 mmol) KBH₄-et adagoltunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd vízre öntöttük és a feleslegben alkalmazott reagenst híg HCl-oldattal elbontottuk. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel mostuk és infralámpa alatt szárítottuk.

4.21.1. 3β-Hidroxi-17-(1'-fenil-4'-hidroximetil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (58a)

A **4.21.** fejezet szerint 133 mg kiindulási anyagot (**57a**) redukáltunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: 20% EtOAc/CH₂Cl₂) nyert fehér szilárd termék (**58a**) tömege: 121 mg (91%).

Op. 199–200 °C; $R_f = 0,28$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₉H₃₆N₂O₂ (444,61).

4.21.2. 3 β -Hidroxi-17-[4'-hidroximetil-1'-(4''-metilfenil)-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58b)

A 4.21. fejezet szerint 137 mg kiindulási anyagot (57b) redukáltunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: 10% EtOAc/CH₂Cl₂) nyert fehér szilárd termék (58b) tömege: 124 mg (90%).

Op. 233–235 °C; $R_f = 0,31$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₃₀H₃₈N₂O₂ (458,63).

4.21.3. 3 β -Hidroxi-17-[4'-hidroximetil-1'-(4''-metoxifenil)-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58c)

A 4.21. fejezet szerint 142 mg kiindulási anyagot (57c) redukáltunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: 10%→20% EtOAc/CH₂Cl₂) nyert fehér szilárd termék (58c) tömege: 125 mg (88%).

Op. 210–212 °C; $R_f = 0,24$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₃₀H₃₈N₂O₃ (474,63).

4.21.4. 3 β -Hidroxi-17-[4'-hidroximetil-1'-(4''-klórfenil)-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58d)

A 4.21. fejezet szerint 143 mg kiindulási anyagot (57d) redukáltunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: 10%→20% EtOAc/CH₂Cl₂) nyert fehér szilárd termék (58d) tömege: 121 mg (84%).

Op. 240–242 °C; $R_f = 0,28$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₉H₃₅ClN₂O₂ (479,05).

4.21.5. 3 β -Hidroxi-17-[1'-(4''-brómfenil)-4'-hidroximetil-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58e)

A 4.21. fejezet szerint 156 mg kiindulási anyagot (57e) redukáltunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: 10%→20% EtOAc/CH₂Cl₂) nyert fehér szilárd termék (58e) tömege: 130 mg (83%).

Op. 235–237 °C; $R_f = 0,28$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₉H₃₅BrN₂O₂ (523,50).

4.21.6. 3 β -Hidroxi-17-[1'-(4''-cianofenil)-4'-hidroximetil-1'*H*-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58f)

A 4.21. fejezet szerint 140 mg kiindulási anyagot (57f) redukáltunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: 20% EtOAc/CH₂Cl₂) nyert fehér szilárd termék (58f) tömege: 73 mg (52%).

Op. 245–246 °C; $R_f = 0,34$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₃₀H₃₅N₃O₂ (469,62).

4.21.7. 3β-Hidroxi-17-[4'-hidroximetil-1'-(4''-nitrofenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58g)

A 4.21. fejezet szerint 146 mg kiindulási anyagot (**57g**) redukáltunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: 20% EtOAc/CH₂Cl₂) nyert sárga szilárd termék (**58g**) tömege: 75 mg (51%).

Op. 235–238 °C; $R_f = 0,22$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₉H₃₅N₃O₄ (489,61).

4.21.8. 3β-Hidroxi-17-(4'-hidroximetil-1'-metil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (58h)

A 4.21. fejezet szerint 114 mg kiindulási anyagot (**57h**) redukáltunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: 50% EtOAc/CH₂Cl₂) nyert fehér szilárd termék (**58h**) tömege: 94 mg (82%).

Op. 226–228 °C; $R_f = 0,27$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₄H₃₄N₂O₂ (382,54).

4.21.9. 3β-Hidroxi-17-(4'-hidroximetil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (58i)

A 4.21. fejezet szerint 110 mg kiindulási anyagot (**57i**) redukáltunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: EtOAc→10% MeOH/EtOAc) nyert fehér szilárd termék (**58i**) tömege: 97 mg (88%).

Op. 220–222 °C; $R_f = 0,26$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₃H₃₂N₂O₂ (368,51).

4.22. A 3β-hidroxi-17-(4'-ciano-1'-metil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (61h) és a 3β-hidroxi-17-(4'-ciano-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (61i) többlépéses szintézise 423 mg (1,00 mmol) **56h**-t vagy 409 mg (1,00 mmol) **56i**-t 10 ml 2-propanolban szuszpendáltunk, és 69 mg (1,00 mmol) NH₂OH·HCl-ot és 82 mg (1,00 mmol) NaOAc-ot adtunk hozzá. A reakcióelegyet forraltuk, és a VRK-s futtatás alapján a kiindulási anyag (**56h**, illetve **56i**) mindkét esetben 1 óra alatt teljesen átalakult. A 2-propanol nagy részét lepároltuk, vízzel elhígítottuk és NH₄Cl-dal telítettük. A kivált fehér csapadékokat szűrtük, vízzel mostuk, majd megszáritottuk. Az oximokat oszlopkromatográfia alkalmazásával tisztítottuk, azonban az *E*- és *Z*-izomereket egyik esetben sem sikerült egymástól elválasztani.

59h: eluens: 10% EtOAc/CH₂Cl₂; a fehér szilárd termék tömege: 380 mg (87%).

$R_f = 0,32$ és $0,37$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80); C₂₆H₃₅N₃O₃ (437,57).

59i: eluens: 40% EtOAc/CH₂Cl₂; a fehér szilárd termék tömege: 347 mg (82%).

$R_f = 0,31$ és $0,38$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50); C₂₅H₃₃N₃O₃ (423,55).

350 mg (0,80 mmol) **59h** vagy 339 mg (0,80 mmol) **59i** 5,15 ml (54,6 mmol) Ac₂O-es oldatát 90 percig forraltuk. A reakció lejárásához követően az elegyet hagytuk szobahőmérsékletűre hűlni, majd vízzel hígítottuk és telített NaHCO₃-oldattal semlegesítettük. Az elegyet 3×10 ml CH₂Cl₂-nal, majd az egyesített szerves fázist 1×10 ml vízzel mostuk, izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt.

3β-Acetoxi-17-(4'-ciano-1'-metil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (60h)

Eluens: CH₂Cl₂; a termék fehér szilárd anyag, m = 312 mg (93%).

Op. 279–280 °C; $R_f = 0,23$ (CH₂Cl₂); C₂₆H₃₃N₃O₂ (419,56).

3β-Acetoxi-17-(1'-acetil-4'-ciano-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (60i)

Eluens: 20% hexán/CH₂Cl₂; a termék fehér szilárd anyag, m = 269 mg (75%).

Op. 190–192 °C; $R_f = 0,35$ (CH₂Cl₂); C₂₇H₃₃N₃O₃ (447,57).

200 mg (0,48 mmol) **60h**-t vagy 200 mg (0,45 mmol) **60i**-t 10 ml MeOH-ban oldottunk és 50 mg (0,89 mmol) KOH-ot adtunk hozzá. A reakcióelegyet 8 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd az alkohol egy részét lepároltuk, vízzel elhígítottuk és NH₄Cl-dal telítettük. A kivált fehér csapadékot szűrtük, vízzel semlegesre mostuk, majd szárítottuk.

3β-Hidroxi-17-(4'-ciano-1'-metil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (61h)

Fehér szilárd anyag, m = 172 mg (95%).

Op. 261–262 °C; $R_f = 0,28$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₄H₃₁N₃O (377,52).

3β-Hidroxi-17-(4'-ciano-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (61i)

Fehér szilárd anyag, m = 150 mg (92%).

Op. 282–284 °C; $R_f = 0,32$ (EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90); C₂₃H₂₉N₃O (363,50).

5. Összefoglalás

A doktori munkám során tett célkitűzéseink sikeresen megvalósultak, és 114, a szakirodalomban ismeretlen ösztrán-, illetve androsztánvázis 17-*exo*-heterociklusos szteroid szintézisét hajtottuk végre.

A kísérleti munka első fázisában az ösztránvázis mesztranol (**1**) és különböző aromás nitril-oxidok (**5a–k**) réz(I)-katalizált 1,3-DC-jának vizsgálata során a nitril-oxid 1,3-dipólusok (**5a–k**) hidroximidoil-klorid prekursorait (**4a–k**) benzaldehidből (**2a**), valamint szubsztituált benzaldehydekből (**2b–k**) két lépésben (aldoximképzés, majd oxidatív klórozás) állítottuk elő. A 2,4,6-trimetoxibenzaldehid-oxim (**3g**) NCS-es klórozása során az elektronküldő metoxicsoportok additív *orto*-irányítása következtében az aromás gyűrű *bisz*-klórozódását figyeltük meg. A VRK-lapok tanúsága alapján azt a következtetést vontuk le, hogy mind az aldoximok (**3a–k**), mind pedig a hidroximidoil-kloridok (**4a–k**) *E*- és *Z*-izomerek keverékeként keletkeztek. Az előzetes kísérletek során azt találtuk, hogy a termékhozamok szempontjából kulcsfontosságú volt a nitril-oxidok (**5a–k**) felszabadítására alkalmazott DIPEA adagolásának módja, ugyanis ha nem a reakciósor utolsó lépésében, kis részletekben csepegtettük a reakcióelegyhez, akkor a termék (**6a**) hozama jelentősen (mintegy 20%-kal) csökkent. A reakciókörülmények optimalizálása során katalizátorként a CuI-ra esett a választásunk, míg komplexáló ligandumként PPh₃-t, bázisként pedig DIPEA-t használtunk. A toluol forráspontján végrehajtott réz(I)-katalizált régiospecifikus átalakítások rövid idő alatt szolgáltatják a 17β-hidroxi-17α-izoxazolil-származékokat (**6a–k**). Megfigyeltük, hogy a heteroaromás termékek (**6a–k**) hozamát a DIPEA adagolási módja mellett az 1,3-dipólusok (**5a–k**) aromás gyűrűjén lévő szubsztituensek elektronikus tulajdonságai is nagymértékben befolyásolták. A következő E2-típusú eliminációs reakcióban POCl₃ és piridin jelenlétében állítottuk elő a megfelelő Δ¹⁶-izoxazolokat (**7a–k**). Megállapítottuk, hogy a Δ¹⁶-analogonok (**7a–k**) kétlépéses szintézise során az egyes reakciólépések sorrendje döntő fontosságú, hiszen a mesztranol dehidratálásával nyert **8** D-gyűrűje a C≡C kötéshez hasonló reaktivitású C=C kötést is tartalmaz, így az 1,3-DC során a mellékreakciók előtérbe kerülésével a Δ¹⁶-izoxazolok (**7a–k**) lényegesen alacsonyabb hozammal állíthatók elő.

A munka további részében a PA (**15**) és a PDA (**16**) metilketon oldalláncának átalakításaival nyert szüntonok kémiai reakcióival foglalkoztunk. Az androsztánvázis

1,2,4-oxadiazolil-származékok (**22a–e** és **23a–e**) kétlépéses szintéziséhez szükséges amidoxim (**13a–e**) reagensek előállítása során a szakirodalommal összhangban kis mennyiségben (10–15%) karbonsavamidok (**14a–e**) keletkezését is tapasztaltuk. Az addíciós reakciót hagyományos melegítés (2–7 órás forralás) mellett MW-besugárzással is végrehajtottuk, azonban a jelentősen lecsökkent reakcióidő (15–20 perc) mellett a kemoszelektivitás nem változott. A heteroaromás termékek hozamainak optimalizálása végett a PA-ból (**15**) és a PDA-ból (**16**) nyert 3 β -acetoxi-17-karbonsavakat (**17** és **18**) először különböző karbonsavszármazékokká alakítottuk tovább.

A 16-os helyzetben telített 17 β -karbonsav metilészter (**19**) és a benzamidoxim (**13a**) reakcióját tanulmányozva megállapítottuk, hogy a legoptimálisabb körülmények mellett (MW-technika alkalmazása) a nyíltláncú *O*-acilamidoximot (**20a**) nem, míg a heteroaromás terméket (**22a**) is csak alacsony hozammal lehet kinyerni. Az átalakítás további hátránya, hogy ezzel a módszerrel a D-gyűrűben telítetlen származékokat nem lehet előállítani.

Az optimalizálási folyamat következő lépésében nyert szteroid-savkloridok (**24** és **25**) és a benzamidoxim (**13a**) reakciója sikeresebbnek bizonyult, azonban a csekély hozammal előállított fenil-szubsztituált 1,2,4-oxadiazolok (**22a** és **23a**) mellett az *O*-acilamidoxim köztitermékek (**20a** és **21a**) ciklokondenzációja az alkalmazott körülmények között teljesen végbement, így azokat ebben az esetben sem sikerült kinyerni.

Legalkalmasabb szintetikus stratégiának a 3 β -acetoxi-17-karbonsavak (**17** és **18**) CDI-vel történő aktiválását követő *O*-acilamidoxim-képzés, majd a TBAF-indukált intramolekuláris gyűrűzárás bizonyult. Az 1 órás kapcsolási reakció során legmegfelelőbb oldószernek a diklórmetánt találtuk, illetve megfigyeltük, hogy a karbonsav-imidazolidok (**26** és **27**) már enyhe melegítés (< 30 °C) hatására is elbomlottak. A következő nukleofil acil szubsztitúció mind a telített, mind a Δ^{16} -sorban a megfelelő *O*-acilezett amidoximokat (**20a–e** és **21a–e**) szolgáltatva, melyek katalitikus mennyiségű TBAF jelenlétében végrehajtott ciklokondenzációja a heteroaromás termékekhez (**22a–e** és **23a–e**) vezetett. A reakciósor befejezéseként a szteroid-heterociklusok (**22a–e** és **23a–e**) bázikus közegű dezacetilezésével a 3 β -hidroxiszármazékokhoz (**28a–e** és **29a–e**) jutottunk.

Munkánk következő részében a Δ^5 -androsztánvázis *N*-acilhidrazonok intramolekuláris gyűrűzárási reakcióit vizsgáltuk. A konvergens szintézisút során kiindulási anyagként a 3 β -hidroxiandroszt-5-én-17 β -karbaldehid (**32**) és annak 3 β -acetoxiszármazéka (**33**) szolgált.

A reagens karbonsavhidrazidok egy részét (**35a–d**) MW-besugárzás mellett metil-benzoát (**34a**), valamint heteroaromás észterek (**34b–d**) hidrazinolízisével nyertük. A szteroid-karbaldehidek (**32** és **33**) és acil-hidrazinok (**35a–e**), valamint szemikarbazid-hidroklorid (**35f**) kondenzációs reakcióit hagyományos melegítés és MW-technika alkalmazásával is végrehajtottuk. Tapasztalataink alapján a MW alkalmazása a termikusan-indukált kísérletekhez képest az egyes hozamokat csekély mértékben befolyásolta (minimális hozamnövekedést észleltünk), a reakcióidő azonban jelentősen csökkent [a kiindulási szteroid (**32** és **33**) 3 óra helyett már 10 perc alatt teljesen átalakult]. A 3 β -hidroxiszármazékok (**36a–f**) esetén némileg nagyobb hozamok adódtak, amit az oldószerként alkalmazott etanolban való nagyobb mértékű oldhatósággal hoztunk összefüggésbe. Az igen bomlékony metilezett analogonok (**36e** és **37e**) kivételével az *N*-acilhidrazonok (**36a–d**, **36f**, **37a–d** és **37f**) viszonylag stabilis vegyületeknek bizonyultak.

Az oldószerként és reagensként is szolgáló Ac₂O jelenlétében végzett intramolekuláris gyűrűzárási reakció során közel 1:1 arányban nyert 3-acil-1,3,4-oxadiazolin epimerek (**38-R** és **38-S**) C-2' kiralitáscentrumának konfigurációját a ¹H-NMR spektrumok kiértékelésével határoztuk meg. A jelentős mennyiségű diacetát melléktermék (**39**) keletkezését azzal magyaráztuk, hogy az alkalmazott reakciókörülmények között a **37a** visszaalakul a 3 β -acetoxi-karbaldehiddé (**33**), majd ezt követően a 17-es formilcsoport az Ac₂O-del addíciós reakcióba lép.

Megfigyeltük, hogy a DIB-lal végrehajtott oxidatív ciklizáció körülményei között az *N*-acilhidrazonok (**36a–d**, **36f**, **37a–d** és **37f**) jó, illetve kiváló hozammal alakíthatók tovább a megfelelő 17 β -1,3,4-oxadiazolokká (**40a–d**, **41a–d**, **41f**). Tapasztalataink alapján a kiindulási anyagok (**36a–d**, **36f**, **37a–d** és **37f**) diklórmétánban való oldhatóságának termékhozamra gyakorolt hatása igen jelentős, és a legpolárisabb aminokarbohidrazidot (**40f**) feltételezhetően oldhatósági problémák miatt csak a 3 β -acetoxiszármazék (**41f**) dezacetilezésével tudtuk kinyerni. Meglepő módon, a **36e** és **37e** acetilhidrazonok oxidatív gyűrűzárása két különböző termékhez vezetett: közel 1:3 arányban a várt heteroaromás **40e** és **41e** mellett nyílt láncú *N,N*-diacetilvegyületekhez (**42** és **43**) jutottunk. A **41e** vegyületet a nyílt láncú **43** és POCl₃ reakciójával, míg a **40e**-t a heteroaromás analogon (**41e**) dezacetilezésével is előállítottuk. Megállapítottuk, hogy az *N,N*-diacetilvegyületek (**42** és **43**) bázikus közegű dezacetilezésével képződött *N*-acetil-3 β -hidroxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (**44**) POCl₃-os ciklodehidra-

tációja során az 1,3,4-oxadiazolgyűrű kialakulásával párhuzamosan a 3-as helyzetű hidroxilcsoport inverzióval klóratomra cserélődik ki.

A Δ^{16} -17-*exo*-1,3,4-oxadiazolok szintézise során a CDI-vel kapcsolt 3 β -acetoxi-androszta-5,16-dién-17-karbonsavat (**27**) acilhidrazinokkal (**35a–e**) és szemikarbazid-hidrokloriddal (**35f**) alakítottuk tovább, majd a képződött *N,N'*-diszubsztituált hidrazinok (**46a–f**) POCl₃-dal végrehajtott intramolekuláris ciklodehydratációjával a megfelelő 1,3,4-oxadiazolil-származékokhoz (**47a–f**) jutottunk. A 3 β -OH analogonokat (**48a–f**) KOH metanolos oldatával végzett dezacetilezéssel állítottuk elő.

A 17-*exo*-heterociklusos androsztánvázis vegyületek szintézisét kéntartalmú analogonok előállítására is kiterjesztettük. A szakirodalmak szerint az *N,N'*-diacilhidrazinok és a *Lawesson*-reagens reakciója 1,3,4-tiadiazolokat eredményez, azonban a Δ^{16} -sorban végzett modellreakció vizsgálatok főtermékként a C=C kötésre történő intramolekuláris 1,4-addícióval képződő D-gyűrűhöz kondenzált pirazolidin-3-tiont (**49**) azonosítottuk. A **49** NOESY-spektruma alapján a heterociklus 16 α ,17 α -*cisz*-helyzetben kapcsolódik a D-gyűrűhöz, és a **49**, valamint a dezacetilezett analogon (**50**) NMR és MS vizsgálata alátámasztotta, hogy az O \rightarrow S csere csak a nitrogénatomokhoz kapcsolódó két karbonilcsoporton következett be, a 3-as helyzetű észtercsoporton (**49**) nem történt változás.

A 16,17-telített sorban nyert *N,N'*-diacilhidrazinok (**51a–f**) és a *Lawesson*-reagens reakciója a megfelelő 17 β -1',3',4'-tiadiazolokat (**52a–e**) szolgáltatta, azonban az aminoszubsztituált származékot (**52f**) nem sikerült előállítani. Bár a kéntartalmú reagent feleslegben alkalmaztuk, néhány esetben a megfelelő 17 β -1',3',4'-oxadiazolok kismértékű keletkezését is megfigyeltük. A 3 β -acetátok (**52a–e**) lúgos közegű dezacetilezésével az **53a–e** vegyületeket állítottuk elő.

A kísérleti munka befejező részében a PDA-ból (**16**) nyert hidrazonokat (**55a–h**) és szemikarbazont (**55i**) a *Vilsmeier-Haack* reagens jelenlétében alakítottuk át a megfelelő Δ^{16} -4'-formilpirazolil származékokká (**56a–i**). Az *N*-metilszubsztituált származékot (**56h**) a tisztítást követően alacsony hozammal nyertük, amit egyrészt a hidrazonképzést kísérő egyéb mellékreakciókra, másrészt a metilhidrazon (**55h**) nagyfokú instabilitására vezettünk vissza. A szemikarbazon (**55i**) *Vilsmeier-Haack* reakciója a szakirodalmi példának megfelelően az 1'-aminokarbonil-4'-formilpirazol származék helyett az 1'-helyzetben nem szubsztituált 4'-formilpirazolt eredményezte (**56i**). A 4'-formilpirazolokat (**56a–i**) a következő lépésben

lúgos közegű dezacetilezéssel (**57a–i**), majd KBH_4 -es redukcióval alakítottuk tovább a megfelelő 3β -hidroxil-4'-hidroximetil-pirazolilszármazékokká (**58a–i**).

Az **56h** és **56i** aldoximképzése során megközelítőleg 1:1 arányban képződött *E*- és *Z*-izomereket (**59h** és **59i**) elválasztás nélkül Ac_2O -del 4'-cianopirazolokká (**60h** és **60i**) alakítottuk. Megfigyeltük, hogy ha a heterogyűrű 1'-nitrogénje nem tartalmaz szubsztituentet (**59i**), akkor ebben az esetben a 4'-helyzetű cianocsoport kialakításával egyidejűleg a heterogyűrű *N*-acilezése is megtörténik. A 4'-cianopirazolok (**60h** és **60i**) 3β -hidroxiszármazékait (**61h** és **61i**) lúgos közegű dezacetilezéssel állítottuk elő, és tapasztalataink alapján a **60i** esetében először pillanatszerűen az *N*-dezacetileződés történt meg, majd ezt követte a 3β -acetát hidrolízise.

A fizikai adatok (olvadáspont, retenciós faktor) meghatározása mellett az előállított vegyületek szerkezetét nagyműszeres analitikai módszerekkel (NMR, ESI-MS) igazoltuk.

Az általunk előállított, szakirodalomban ismeretlen szeránvázis vegyületek kétirányú farmakológiai vizsgálatra kerültek, és az egyes származékok *in vitro* sejtsztódásgátló hatását együttműködő partnerünknel, a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében határozták meg. A mérések különböző humán adherens ráksejtvonalakon történtek, és több származék is kiemelkedő antiproliferatív hatást mutatott.

Az abirateronnal és a galeteronnal szerkezeti rokonságban álló androsztánvázis heterociklusos vegyületek 3β -hidroxiszármazékainak $\text{C}_{17,20}$ -liáz enzimgátlási vizsgálatai a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriumával való kooperáció keretében valósultak meg, és néhány származék hatásos enzim inhibitornak bizonyult.

6. Summary

During my PhD work, we successfully fulfilled all our objectives, and synthesized 114 novel 17-*exo*-heterocyclic compounds in the estrone and Δ^5 -androstene series by various chemical routes.

In the initial stages, the copper(I)-catalysed 1,3-DCs of mestranol (**1**) with different aryl nitrile oxides (**5a–k**) were investigated. The hydroximidoyl chlorides (**4a–k**) (precursors of the 1,3-dipoles (**5a–k**)) were synthesized from benzaldehyde (**2a**) or substituted benzaldehydes (**2b–k**) in a two-step pathway (aldoxime formation followed by oxidative chlorination with NCS). During the reactions of aldoximes (**3a–k**) with NCS, *bis*-chlorination of the aromatic ring was observed for 2,4,6-trimethoxybenzaldehyde oxime (**3g**), due to the additive *ortho*-directing effects of the electron-donating methoxy substituents. The TLC plates revealed that both the aldoximes (**3a–k**) and the hydroximidoyl chlorides (**4a–k**) were formed as mixtures of *E* and *Z* isomers. During preliminary experiments on mestranol (**1**) with benzonitrile oxide (**5a**), it was necessary to add the amine base DIPEA to the reaction mixture terminally to ensure a low stationary concentration, in order to avoid the undesired side-reactions of the 1,3-dipoles (**5a–k**). Otherwise, the yield of the heterocyclic product (**6a**) was decreased significantly (~20%). During optimization of the reaction conditions, the best conversions were found on the use of a catalytic amount of CuI, with PPh₃ as stabilizing ligand and DIPEA as base. The regioselective Cu(I)-catalysed transformations in refluxing toluene afforded the 17 β -hydroxy-17 α -isoxazolyl derivatives (**6a–k**) within a short time. The yields of the heteroaromatic products (**6a–k**) were greatly influenced not only by the mode of addition of DIPEA, but also by the electronic features of the substituents on the aromatic ring of the 1,3-dipoles (**5a–k**). The subsequent E2-type elimination in the presence of POCl₃ and pyridine provided the corresponding Δ^{16} -isoxazoles (**7a–k**). During the two-step synthesis of the Δ^{16} analogues (**7a–k**), the sequence of the reaction steps is of crucial importance, since ring D in **8** obtained from mestranol (**1**) contains both C=C and C \equiv C bonds, which display similar reactivities towards nitrile oxides (**5a–k**). Accordingly, several side-reactions which can be attributed to the presence of the olefinic moiety can dramatically reduce the yields of the desired Δ^{16} -isoxazoles (**7a–k**).

In the next stage of our work, we investigated the chemical reactions of different synthon equivalents synthesized from the transformation of the methyl ketone side-chain of PA (**15**) and PDA (**16**). In accordance with the literature, the preparations of the amidoxime (**13a–e**) reagents (which were applied for the two-step synthetic procedure to obtain the 1,2,4-oxadiazolyl derivatives) were accompanied by the formation of carboxylic amides (**13a–e**) in small quantities (10–15%). The addition reactions were carried out both by conventional heating (2–5 h) and by MW irradiation. Under MW conditions, the reaction times were significantly shorter (15–20 min), but the chemoselectivity was unchanged. In order to determine the optimum reaction conditions, 3 β -acetoxy-17-carboxylic acids (**17** and **18**) prepared from PA (**15**) and PDA (**16**) were converted to the corresponding carboxylic acid derivatives.

Preliminary experiments were carried out by reacting the 17 β -methyl ester (**19**) with benzamidoxime (**13a**). Even under optimum reaction conditions (with MW irradiation), isolation of the open-chain *O*-acylamidoxime (**20a**) was unsuccessful and the heteroaromatic product (**22a**) was obtained in low yield. Apart from the low conversion, the other drawback of this synthetic route is that Δ^{16} counterparts are not accessible due to the unavailability of a suitable steroidal ester.

In the next step, the reactions of the more reactive acid chlorides (**24** and **25**) and benzamidoxime (**13a**) proved to be more effective, resulting in the phenyl-substituted 1,2,4-oxadiazoles (**22a** and **23a**) in moderate yields. However, under the applied conditions the *O*-acylamidoximes (**20a** and **21a**) formed as intermediates were completely converted by cyclocondensation and therefore could not be isolated.

The most suitable synthetic strategy for the synthesis of the steroidal *O*-acylamidoximes (**20** and **21**) and the heteroaromatic derivatives (**22** and **23**) was found to be *O*-acylamidoxime formation of the CDI-activated 3 β -acetoxy-17-carboxylic acids (**26** and **27**), followed by intramolecular TBAF-induced cyclization. As concerns the 1-h coupling reaction, both a solvent and a temperature dependence were noted, and complete conversions were achieved only in dichloromethane at room temperature. The application of temperatures higher than 30 °C led to decomposition of the activated carboxylic acids (**26** and **27**). Nucleophilic acyl substitution of the D-ring saturated and Δ^{16} counterparts resulted in the corresponding *O*-acylated amidoximes (**20a–e** and **21a–e**), and subsequent cyclocondensation in the presence of TBAF afforded the heteroaromatic products (**22a–e** and **23a–e**). Finally, the 3 β -

hydroxy analogues (**28a–e** and **29a–e**) were obtained by deacetylation of the heterocyclic steroids (**22a–e** and **23a–e**) in basic medium.

As a continuation of our work, intramolecular ring-closure reactions of *N*-acylhydrazones in the Δ^5 -androstene series were investigated. For the convergent synthetic pathway, 3 β -hydroxyandrost-5-ene-17 β -carbaldehyde (**32**) and its 3 β -acetoxy analogue (**33**) were used as starting compounds. Carboxylic acid hydrazides (**35a–d**) were obtained by hydrazinolysis of methyl benzoate (**34a**) or heteroaromatic esters (**34b–d**) under MW conditions. Condensation reactions of steroidal carbaldehydes (**32** and **33**) with acylhydrazines (**35a–e**) or semicarbazide hydrochloride (**35f**) were performed both by conventional heating and by MW irradiation. Under MW conditions, the yields were only slightly better than those with the thermally-induced method, but the reaction times were significantly shorter [the starting compounds (**32** and **33**) were consumed in 10 min instead of 3 h]. For the 3 β -hydroxy derivatives (**36a–f**), somewhat higher yields were achieved, which was attributed to the better solubility of the starting compound **33** in the applied solvent (EtOH). Apart from the unstable methyl-substituted analogues (**36e** and **37e**), the *N*-acylhydrazones (**36a–d**, **36f**, **37a–d** and **37f**) proved to be quite stable compounds.

The intermolecular ring-closure reaction of **37a** in the presence of Ac₂O (which served both as solvent and reagent) resulted in the 3-acyl-1,3,4-oxadiazoline epimers (**38-R** and **38-S**) in a ratio of ~1:1, and the absolute configurations of the C-2' chiral centres were determined through evaluation of the ¹H NMR spectra. The formation of a considerable amount of diacetate by-product (**39**) was explained by the regeneration of the parent 3 β -acetoxyaldehyde (**33**) and the subsequent addition of Ac₂O onto the formyl group at C-17 in the sterane framework under the applied conditions.

The oxidative cyclization of *N*-acylhydrazones (**36a–d**, **36f**, **37a–d** and **37f**) with DIB furnished the 17 β -1,3,4-oxadiazoles (**40a–d**, **41a–d**, **41f**) in good to excellent yields. The solubilities of the starting materials (**36a–d**, **36f**, **37a–d** and **37f**) in dichloromethane were found to exert a great influence on the yields of the products (**40a–f** and **41a–f**), and the most polar aminocarbohydrazide (**40f**) could be synthesized only by the deacetylation of **41f**, which can also be attributed to the lower solubility of **36f** in the applied solvent.

Surprisingly, the oxidative cyclization of acetylhydrazones **36e** and **37e** led to two different products; together with the desired heteroaromatic **40e** and **41e**, open-chain *N,N*-diacetyl

compounds (**42** and **43**) were also formed, in a ratio of nearly 1:3. However, **41e** was also synthesized by the reaction of **43** with POCl₃ and by the deacetylation of the heteroaromatic analogue **40e**. During the POCl₃-induced cyclodehydration of *N*-acetyl-3 β -hydroxyandrost-5-ene-17 β -carbohydrazide (**44**), obtained by the deacetylation of *N,N*-diacyl compounds (**42** and **43**), the 3 β -OH was replaced by a chlorine atom in an S_Ni reaction besides the formation of the 1,3,4-oxadiazole heteroring.

For the synthesis of novel 17-*exo*-1,3,4-oxadiazoles in the Δ^{16} series, the CDI-coupled 3 β -acetoxyandrosta-5,16-diene-17-carboxylic acid (**27**) was converted into *N,N'*-disubstituted hydrazines (**46a–f**) with acylhydrazines (**35a–e**) and semicarbazide hydrochloride (**35f**). The subsequent intramolecular cyclodehydration of **46a–f** with POCl₃ furnished the corresponding 1,3,4-oxadiazolyl derivatives (**47a–f**). Finally, the 3 β -OH analogues (**48a–f**) were prepared by deacetylation in methanolic KOH solution.

In the next stage of the work, we set out to introduce a 1,3,4-thiadiazole ring at position 17 of the androstane skeleton. In accordance with the literature, the reactions of *N,N'*-diacylhydrazines and the *Lawesson* reagent led to the corresponding 1,3,4-thiadiazoles. However, in a preliminary experiment on **46a** in the Δ^{16} series, a D-ring-condensed pyrazolidine-3-thione (**49**) was identified as the main product, formed *via* intramolecular 1,4-addition to the C=C bond. The 16 α ,17 α -*cis* junction of the heteroring was revealed by the NOESY spectrum of **49**, and the NMR and MS measurements on **49** and its deacetylated analogue (**50**) demonstrated that the *O*→*S* exchange occurred on both oxygen atoms of the carbonyl groups directly attached to the nitrogen atoms, whereas the ester group on C-3 (**49**) remained unchanged.

The reactions of 16,17-unsaturated *N,N'*-diacylhydrazines (**51a–e**) with the *Lawesson* reagent furnished the corresponding 17 β -1',3',4'-thiadiazoles (**52a–e**), but the attempted synthesis of the aminosubstituted analogue (**52f**) was unsuccessful. Although the sulfur-containing reagent was applied in excess, formation of the related 17 β -1',3',4'-oxadiazoles was also observed in some cases. Deacetylation of the 3 β -acetates (**52a–e**) in basic medium afforded **53a–e**.

In the final period of the experimental studies, hydrazones (**55a–h**) and a semicarbazone (**55i**) obtained from PDA (**16**) were converted to Δ^{16} -4'-formylpyrazolyl derivatives (**56a–i**) in the presence of the *Vilsmeier-Haack* reagent. The *N*-methyl-substituted derivative (**56h**) was isolated in only low yield after chromatographic purification, which could be ascribed to the side-reactions associated with hydrazone formation and to the low stability of the methylhydrazone (**55h**). In agreement with previous studies, the *Vilsmeier-Haack* reaction of semicarbazone (**55i**) resulted in the 1'-unsubstituted-4'-formylpyrazole (**56i**) instead of the 1'-aminocarbonyl-4'-formylpyrazole derivative. Subsequent deacetylation of 4'-formylpyrazoles (**56a–i**) in basic medium, followed by reduction with KBH_4 , was carried out to furnish the corresponding 3β -hydroxy-4'-hydroxymethylpyrazolyl derivatives (**58a–i**).

The 1:1 mixtures of *E/Z*-aldoximes (**59h** and **59i**) obtained from **56h** and **56i** were converted without separation to the corresponding 4'-cyanopyrazoles (**60h** and **60i**) with Ac_2O . It was observed, that in the case of **59i** containing an unsubstituted heteroring, besides the formation of a 4'-cyano group, the 1'-nitrogen of the pyrazolyl ring also underwent *N*-acylation. The 3β -hydroxy derivatives (**61h** and **61i**) of 4'-cyanopyrazoles (**60h** and **60i**) were prepared by deacetylation in basic medium, and in the case of **60i** hydrolysis of the 3β -acetate occurred immediately after the rapid *N*-deacylation.

Besides the determination of the physical data on all the synthesized compounds (melting points and retention factors), the structures were confirmed by NMR and ESI-MS measurements.

All of the novel synthesized steroids were subjected to two different *in vitro* pharmacological studies. Antiproliferative effects were determined by our cooperation partner at the Department of Pharmacodynamics and Biopharmacy (University of Szeged). The measurements on different malignant human adherent cell lines indicated that several derivatives proved to exert significant antiproliferative activities.

In view of the structural relationship of the corresponding 3β -hydroxy-17-*exo*-heterocyclic compounds in the androstane series to abiraterone and galeterone, the inhibitory effects of these derivatives on rat testicular $\text{C}_{17,20}$ -lyase were tested *in vitro* in collaboration with the 1st Department of Medicine (University of Szeged). Some derivatives proved to display efficient enzyme inhibition.

7. Irodalomjegyzék

- [1] Zeelen, F. J. *Pric. Med. Biol.* **1997**, *8*, 427–463.
- [2] Singh, R.; Panda, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2853–2884.
- [3] Abdelhalim, M. M.; El-Saidi, M. M. T.; Rabie, S. T.; Elmegeed, G. A. *Steroids* **2007**, *72*, 459–465.
- [4] Latta, K.; Krieg, R. G.; Hisano, S.; Veldhuis, J. D.; Chan, J. C. M. *Eur. J. Endocrinol.* **1999**, *140*, 441–446.
- [5] Amr, A.-G. E.; Abdulla, M. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4341–4352.
- [6] Frank, É.; Mucsi, Z.; Zupkó, I.; Réthy, B.; Falkay, G.; Schneider, Gy.; Wölfling, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3894–3904.
- [7] Frank, É.; Mucsi, Z.; Szécsi, M.; Zupkó, I.; Wölfling, J.; Schneider, Gy. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 2671–2681.
- [8] Kádár, Z.; Baji, Á.; Zupkó, I.; Wölfling, J.; Frank, É. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8051–8057.
- [9] Kádár, Z.; Kovács, D.; Frank, É.; Schneider, Gy.; Huber, J.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J. *Molecules* **2011**, *16*, 4786–4806.
- [10] Kádár, Z.; Molnár, J.; Schneider, Gy.; Zupkó, I.; Frank, É. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1396–1402.
- [11] Frank, É.; Kovács, D.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Bartók, T.; Zupkó, I. *Mol. Divers.* **2014**, *18*, 521–534.
- [12] Szabó, N.; Iványi, I.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Mernyák, E.; Huber, J.; Wölfling, J.; Minorics, R.; Zupkó, I.; Schneider, Gy. *Steroids* **2015**, *98*, 143–152.
- [13] Banday, H. A.; Mir, B. P.; Lone, I. H.; Suri, K. A.; Kumar, H. M. S. *Steroids* **2010**, *75*, 805–809.
- [14] Brossard, D.; Zhang, Y.; Haider, S. M.; Sgobba, M.; Khalid, M.; Legay, R.; Duterque-Coquillaud, M.; Galera, P.; Rault, S.; Dallemagne, P.; Moslemi, S.; El Kihel, L. *Chem. Biol. Drug. Dis.* **2013**, *82*, 620–629.
- [15] Bruno, R. D.; Vasaitas, T. S.; Gediya, L. K.; Purushottamachar, P.; Godbole, A. M.; Ates-Alagoz, Z.; Brodie, A. M. H.; Njar, V. C. O. *Steroids* **2011**, *76*, 1268–1279.
- [16] Ajduković, J. J.; Djurendić, E. A.; Petri, E. T.; Klisurić, O. R.; Čelić, A. S.; Sakač, M. N.; Jakimov, D. S.; Gaši, K. M. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7257–7266.

- [17] Frank, É.; Schneider, Gy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *137*, 301–315.
- [18] Owen, C. P. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 613–626.
- [19] Vasaitis, T. S.; Njar, V. C. O. *Future Med. Chem.* **2010**, *2*, 667–680.
- [20] Vasaitis, T. S.; Bruno, R. D.; Njar, V. C. O. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *125*, 23–31.
- [21] Salvador, J. A. R.; Pinto, R. M. A.; Silvestre, S. M. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *137*, 199–222.
- [22] Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2077–2087.
- [23] Frank, É.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Kádár, Z.; Wölfling, J. *Steroids* **2011**, *76*, 1141–1148.
- [24] Anstead, G. M.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *Steroids* **1997**, *62*, 268–303.
- [25] Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487–5497.
- [26] Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Herbst-Irmer, R.; Kubas, M.; Wölfling, J. *Steroids* **2006**, *71*, 558–564.
- [27] Wölfling, J.; Frank, É.; Mernyák, E.; Bunkóczi, G.; Seijo, J. A. C.; Schneider, Gy. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6851–6861.
- [28] Tapolcsányi, P.; Wölfling, J.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids* **2002**, *67*, 671–678.
- [29] Stulov, S. V.; Misharin, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1431–1472.
- [30] Schneider, Gy.; Wölfling, J. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1381–1403.
- [31] Singh, B.; Rastogi, R. P. *Phytochemistry* **1970**, *9*, 315–331.
- [32] Mijatovic, T.; van Quaquebeke, E.; Delest, B.; Debier, O.; Darro, F.; Kiss, R. *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1776*, 32–57.
- [33] Schatzmann, H. J. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* **1953**, *11*, 346–354.
- [34] Slingerland, M.; Cerella, C.; Guchelaar, H. J.; Diederich, M.; Gelderblom, H. *Invest. New Drugs* **2013**, *31*, 1087–1094.
- [35] Jarman, M.; Barrie, S. E.; Llera, J. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5375–5381.
- [36] DeVore, N. M.; Scott, E. E. *Nature* **2012**, *482*, 116–119.
- [37] Potter, G. A.; Barrie, S. E.; Jarman, M.; Rowlands, M. G. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2463–2471.
- [38] Drašar, P.; Turecek, F.; Havel, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1981**, *46*, 2906–2911.

- [39] Drašar, P.; Pouzar, V.; Cerny, I.; Pettit, G. R. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54*, 3339–3347.
- [40] Burkhardt, J. P.; Gates, C. A.; Laughlin, M. E.; Resvick, R. J.; Peet, N. P. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1411–1420.
- [41] Njar, V. C. O.; Klus, G. T.; Brodie, A. M. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *22*, 2777–2782.
- [42] Ling, Y. Z.; Li, J. S.; Liu, Y.; Kato, K.; Klus, G. T.; Brodie, A. M. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3297–3304.
- [43] Njar, V. C. O.; Klus, G. T.; Johnson, H. H.; Brodie, A. M. H. *Steroids* **1997**, *62*, 468–473.
- [44] Ling, Y.; Li, J.; Kato, K.; Liu, Y.; Wang, X.; Klus, G. T.; Marat, K.; Nnane, I. P.; Brodie, A. M. H. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1683–1693.
- [45] Njar, V. C. O.; Kato, K.; Nnane, I. P.; Grigoryev, D. N.; Long, B. J.; Brodie, A. M. H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 902–912.
- [46] Long, B. J.; Grigoryev, D. N.; Nnane, I. P.; Liu, Y.; Ling, Y.-Z.; Brodie, A. M. H. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 6630–6640.
- [47] Ru, C. J.; Lei, X. P.; Ling, Y.; Zhang, L. H.; Handratta, V.; Brodie, A. M. H. *J. Chin. Pharm. Sci.* **2001**, *10*, 3–8.
- [48] Zhu, N.; Zhao, N.; Xiaoping, L.; Yangzhi, L.; Handratta, V.; Brodie, A. M. H. *J. Chin. Pharm. Sci.* **2001**, *10*, 14–19.
- [49] Zhu, N.; Ling, Y.; Lei, X.; Handratta, V.; Brodie, A. M. H. *Steroids* **2003**, *68*, 603–611.
- [50] Handratta, V. D.; Vasaitis, T. S.; Njar, V. C. O.; Gediya, L. K.; Chopra, P.; Newman, D. Jr.; Farquhar, R.; Guo, Z.; Qui, Y.; Brodie, A. M. H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2972–2984.
- [51] Chao, J.; Ling, Y.; Liu, X.; Luo, X.; Brodie, A. M. H. *Steroids* **2006**, *71*, 585–590.
- [52] Urbanský, M.; Drašar, P. *Synthetic Commun.* **1993**, *23*, 829–845.
- [53] Ondré, D.; Wölfling, J.; Iványi, Z.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J. *Steroids* **2008**, *73*, 1375–1384.
- [54] Ondré, D.; Wölfling, J.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Schneider, Gy. *Steroids* **2009**, *74*, 1025–1032.

- [55] Iványi, Z.; Wölfling, J.; Görbe, T.; Szécsi, M.; Wittmann, T.; Schneider, Gy. *Steroids* **2010**, *75*, 450–456.
- [56] Iványi, Z.; Szabó, N.; Huber, J.; Wölfling, J.; Zupkó, I.; Szécsi, M.; Wittmann, T.; Schneider, Gy. *Steroids* **2012**, *77*, 566–574.
- [57] Iványi, Z.; Szabó, N.; Wölfling, J.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Schneider, Gy. *Steroids* **2012**, *77*, 1152–1159.
- [58] Schneider, Gy.; Görbe, T.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Sohár, P.; Minorics, R.; Zupkó, I. *Steroids* **2015**, *98*, 153–165.
- [59] Wölfling, J.; Hackler, L.; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Sohár, P.; Csámpai, A. *Steroids* **2004**, *69*, 451–460.
- [60] Wölfling, J.; Oravec, É. A.; Ondré, D.; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J. *Steroids* **2006**, *71*, 809–816.
- [61] Doorenbos, N. J.; Milewich, L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3193–3199.
- [62] Banday, H. A.; Mir, B. P.; Lone, I. H.; Suri, K. A.; Kumar, H. M. S. *Steroids* **2010**, *75*, 805–809.
- [63] Huisgen, R. *1,3-Dipolar cycloaddition chemistry* (Padwa, A.), John Wiley & Sons, New York, **1984**, Volume 1, Chapter 1, 1–176.
- [64] Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–909.
- [65] Belen'kii, L. I. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*, 2nd edition (Feuer, H.), John Wiley & Sons, New York, **2008**, Chapter 1, 1–128.
- [66] Grundmann C.; Grünanger P. *The nitrile oxides: Versatile Tools of Theoretical and Preparative Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, **1971**, 1–242.
- [67] Liu, K. C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916–3918.
- [68] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.
- [69] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [70] Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [71] Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [72] Hein, C. D.; Liu, X. M.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216–2230.
- [73] Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68.

- [74] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2005–2021.
- [75] Camoutsis, Ch.; Nikolaroupoulos, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 731–759.
- [76] Terakawa, N.; Ikegami, H.; Shimizu, I.; Aono, T.; Tanizawa, O.; Matsumoto, K. *J. Steroid Biochem.* **1987**, *28*, 571–574.
- [77] Baranovsky, A. V.; Groen, M. B.; de Groot, A.; Litvinovskaya, R. P.; Khripach, V. A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, *63*, 1564–1574.
- [78] Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817–1830.
- [79] Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Chang, K-H.; Shah, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3085–3092.
- [80] Kumar, D.; Patel, G.; Johnson, E. O.; Shah, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2739–2741.
- [81] Khatik, G. L.; Kaur, J.; Kumar, V.; Tikoo, K.; Nair, V. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1912–1916.
- [82] Kayukova, L. A. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 539–547.
- [83] Bell, C. L.; Nambury, C. N. V.; Bauer, L. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2873–2877.
- [84] Mishnev, A. F.; Bundule, M. F.; Bleidelis, Ya. Ya.; Adrianov, V. G.; Eremeev, A. V. *J. Struct. Chem.* **1984**, *25*, 769–772.
- [85] Stephenson, L.; Warburton, W. K.; Wilson, M. J. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 861–864.
- [86] Lukyanov, S. M.; Bliznets, I. V.; Shorshnev, S. V. *ARKIVOC* **2009**, *iv*, 21–45.
- [87] Sristava, R. M.; Pereira, M. C.; Faustino, W. W. M.; Coutinho, K.; dos Anjos, J. V.; de Melo, S. J. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 1319–1324.
- [88] Jousserandot, A.; Boucher, J. L.; Henry, Y.; Niklaus, B.; Clement, B.; Mansuy, D. *Biochemistry* **1998**, *37*, 17179–17191.
- [89] Clement, B.; Lopian, K. *Drug Metab. Dispos.* **2003**, *31*, 645–651.
- [90] Simanenko, Yu. S.; Prokop'eva, T. M.; Belousova, I. A.; Popov, A. F.; Karpichev, E. A. *Theor. Exp. Chem.* **2001**, *37*, 288–294.
- [91] Gangloff, A. R.; Litvak, J.; Shelton, E. J.; Sperandio, D.; Wang, V. R.; Rice, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1441–1443.
- [92] Bartsch, R. A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1023–1025.

- [93] Ferrara, G.; Vecchio, G.; Sportole, G.; Parini, C.; Ius, A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2461–2467.
- [94] de Oliveira, C. S.; Lira, B. F.; Barbosa-Filho, J. M.; Lorenzo, J. G. F.; de Athayde-Filho, P. F. *Molecules* **2012**, *17*, 10192–10231.
- [95] Bhatia, S.; Gupta, M. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 137–147.
- [96] Akhter, M.; Husain, A.; Azad, B.; Ajmal, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2372–2378.
- [97] Wang, Z.; Wang, M.; Yao, X.; Li, Y.; Qiao, W.; Geng, Y.; Liu, Y.; Wang, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 361–369.
- [98] Ouyang, X.; Piatnitski, E. L.; Pattaropong, V.; Chen, X.; He, H.-Y.; Kiselyov, A. S.; Velankar, A.; Kawakami, J.; Labelle, M.; Smith, L.; Lohman, J.; Lee, S. P.; Malikzay, A.; Fleming, J.; Gerlak, J.; Wang, Y.; Rosler, R. L.; Zhou, K.; Mitelman, S.; Camara, M.; Surguladze, D.; Doody, J. F.; Tuma, M. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1191–1196.
- [99] Kumar, D.; Sundaree, S.; Johnson, E. O.; Shah, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4492–4494.
- [100] Hu, Y.; Lu, X.; Chen, L. K.; Yan, R.; Li, Q.-S.; Zhu, H.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 903–909.
- [101] Fraga, C. A.; Barreiro, E. *J. Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 167–198.
- [102] Zhang, B.; Zhao, Y. F.; Zhai, X.; Fan, W. J.; Ren, J. L.; Wu, C. F.; Gong, P. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 915–918.
- [103] Zhang, H.; Drewe, J.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3649–3655.
- [104] Gu, W.; Wu, R.; Qi, S.; Gu, C.; Si, F.; Chen, Z. *Molecules* **2012**, *17*, 4634–4650.
- [105] Tamasi, G.; Chiasserini, L.; Savini, L.; Sega, A.; Cini, R. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1347–1359.
- [106] Li, A.-F.; He, H.; Ruan, Y.-B.; Wen, Z.-C.; Zhao, J.-S.; Jiang, Q.-J.; Jiang, Y.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 193–200.
- [107] Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbanzadeh, M.; Bahramnejad, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6983–6986.
- [108] Rostamizadeh, S.; Housaini, S. A. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8753–8756.

- [109] Dobrotă, C.; Paraschivescu, C. C.; Dumitru, I.; Matache, M.; Baci, I.; Ruță, L. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1886–1888.
- [110] Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benlifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773–4785.
- [111] Rao, V. S.; Sekhar, K. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2153–2157.
- [112] Yang, R.-Y.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3381–3383.
- [113] Padmavathi, V.; Reddy, G. S.; Mohan, A. V. N.; Mahesh, K. *ARKIVOC* **2008**, *xvii*, 48–60.
- [114] Zahid, M.; Yasin, K. A.; Akhtar, T.; Rama, N. H.; Hameed, S.; Al-Masoudi, N. A.; Loddo, R.; La Colla, P. *ARKIVOC* **2009**, *xi*, 85–93.
- [115] Amor, F.; Christiaens, O.; Bengochea, P.; Medina, P.; Rougé, P.; Viñuela, E.; Smaghe, G. *Pest. Manag. Sci.* **2012**, *68*, 1586–1594.
- [116] Li, Y.; Geng, J.; Liu, Y.; Yu, S.; Zhao, G. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 27–41.
- [117] Jain, A. K.; Sharma, S.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Agrawal, R. K. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 557–576.
- [118] Haider, S.; Alam, M. S.; Hamid, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 156–177.
- [119] Gupta, J. K.; Yadav, R. K.; Dudhe, R.; Sharma, P. K. *Int. J. PharmTech Res.* **2010**, *2*, 1493–1507.
- [120] Gierczyk, B.; Zalas, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 213–222.
- [121] Siddiqui, A. U.; Satyanarayana, Y.; Ahmed, I.; Siddiqui, A. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1385–1387.
- [122] Shamsuzzaman; Siddiqui, T.; Alam, M. G.; Dar, A. M. *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, doi: 10.1016/j.jscs.2012.04.009.
- [123] Szarka, Zs.; Skoda-Földes, R.; Horváth, J.; Tuba, Z.; Kollár, L. *Steroids* **2002**, *67*, 581–586.
- [124] Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119–122.
- [125] Rajput, A. P.; Girase, P. D. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2012**, *3*, 25–43.
- [126] Kumar, N. R.; Suresh, T.; Dhanabal, T.; Mohan, P. S. *Indian J. Chem.* **2004**, *43B*, 846–851.
- [127] Marson, C. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3659–3726.
- [128] Abdel-Wahab, B. F.; Khidre, R. E.; Farahat, A. A. *ARKIVOC* **2011**, *i*, 196–245.

- [129] Kira, M. A.; Abdel-Rahman, M. O.; Gadalla, K. Z. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *2*, 109–110.
- [130] Meesala, R.; Nagarajan, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7557–7561.
- [131] Prakash, O.; Pannu, K.; Kumar, A. *Molecules* **2006**, *11*, 43–48.
- [132] Rajput, A. P.; Rajput, S. S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2011**, *3*, 346–351.
- [133] Jadhav, S. Y.; Shirame, S. P.; Kulkarni, S. D.; Patil, S. B.; Pasale, S. K.; Bhosale, R. *B. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2575–2578.
- [134] Ivonin, S. P.; Kurpil, B. B.; Rusanov, E. B.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2187–2189.
- [135] Alam, M.; Mushfiq, M. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 133–136.
- [136] Barthakur, M. G.; Borthakur, M.; Boruah, R. C. *Steroids* **2008**, *73*, 1137–1142.
- [137] Ahmed, S.; Boruah, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8231–8232.
- [138] Boruah, R. C.; Ahmed, S.; Sharma, U.; Sandhu, J. S. *Indian J. Chem.* **1999**, *38B*, 274–282.
- [139] Siddiqui, A. U.; Rao, V. U. M.; Maimirani, M.; Siddiqui, A. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 353–354.
- [140] Moreira, V. M. A.; Vasaitis, T. S.; Njar, V. C. O.; Salvador, J. A. R. *Steroids* **2007**, *72*, 939–948.
- [141] Kovács, D.; Kádár, Z.; Mótyán, G.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Zupkó, I.; Frank, É. *Steroids* **2012**, *77*, 1075–1085.
- [142] Vincze, I.; Lökös, M.; Bakos, T.; Dancsi, A.; Mák, M. *Steroids* **1993**, *58*, 220–224.
- [143] Kanojia, R. M.; Yarmchuck, L.; Scheer, I. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2304–2306.
- [144] Kovács, D.; Wölfling, J.; Szabó, N.; Szécsi, M.; Kovács, I.; Zupkó, I.; Frank, É. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 649–660.
- [145] Amarshinghe, K. K. D.; Maier, M. B.; Srivastava, A.; Gray, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3629–3631.
- [146] Sharma, S.; Gangal, S.; Rauf, A. *Acta. Chim. Slov.* **2009**, *56*, 369–372.
- [147] de Freitas, J. J. R.; de Freitas, J. C. R.; da Silva, L. P.; de Freitas Filho, J. R.; Kimura, G. Y. V.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6195–6198.
- [148] Pal, S.; Pal, S. C. *Acta Chim. Slov.* **2011**, *58*, 596–599.
- [149] Rajapakse, H. A.; Zhu, H.; Young, M. B.; Mott, B. T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4827–4830.

- [150] Kovács, D.; Mótyán, G.; Wölfling, J.; Kovács, I.; Zupkó, I.; Frank, É. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1265–1268.
- [151] Kovács, D.; Wölfling, J.; Szabó, N.; Szécsi, M.; Minorics, R.; Zupkó, I.; Frank, É. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *98*, 13–29.
- [152] Gelbart, A.; Thomas, R. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 284–288.
- [153] Jain, A. K.; Gupta, P. K.; Ganesan, K.; Paude, A.; Malhotra, R. C. *Defence Sci. J.* **2007**, *57*, 267–270.
- [154] Peng, Y.; Song, G. *Green Chem.* **2001**, *3*, 302–304.
- [155] Gu, W.; Wu, R.; Qi, S.; Gu, C.; Si, F.; Chen, Z. *Molecules* **2012**, *17*, 4634–4650.
- [156] Hu, Y.; Lu, X.; Chen, K.; Yan, R.; Li, Q.-S.; Zhu, H.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 903–909.
- [157] Somogyi, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1235–1246.
- [158] Chen, D. W.; Chen, Z. C. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1617–1626.
- [159] Kotali, A.; Kotali, E.; Lafazanis, I. S.; Harris, P. A. *Advances in Organic Synthesis* (Rahman, A.-ur), Bentham Science Publishers, Cambridge, **2013**, Volume 4, Chapter 5, 267–306.
- [160] Anderson, E.; Jiang, X.; Liu, A.; Visnick, M. US Patent, **2010**, US 2010/0056777 A1.
- [161] Saha, P.; Debnath, C.; Bérubé, G. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *137*, 271–300.
- [162] Fischer, R.; Lardelli, G.; Jeger, O. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1335–1338.
- [163] Frank, É.; Wölfling, J.; Aukszi, B.; König, V.; Schneider, T. R.; Schneider, Gy. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6843–6849.
- [164] Mótyán, G.; Zupkó, I.; Minorics, R.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Frank, É. *Mol. Divers.* **2015**, *19*, 511–527.
- [165] Mosmann T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55–63.
- [166] Schering A.-G. Patent, **1968**, FR 1967-120141.
- [167] Reich, H.; Collins, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1374.

8. Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőimnek, Dr. Frank Éva adjunktusnak és Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi tanárnak, akik doktori tanulmányaim során lehetőséget biztosítottak az önálló munkavégzéshez, illetve köszönöm a disszertációm alapos áttanulmányozása során tett hasznos észrevételeiket. Hálával tartozom Dr. Frank Éva adjunktusnak végtelen türelméért, valamint a kísérleti munka során felmerült elméleti és gyakorlati problémák megoldásában, illetve a disszertáció alapját képező tudományos közlemények elkészítésében nyújtott nélkülözhetetlen szakmai segítségéért.

Köszönetet mondok Dr. Schneider Gyula professzor emeritusnak, aki értékes elméleti és gyakorlati tanácsaival alapvetően hozzájárult szakmai fejlődésemmhez és a kísérleti munkám sikeres elvégzéséhez.

Köszönettel tartozom a Szteroidkémiai Kutatócsoport tagjainak, de különösképpen Dr. Kádár Zalánnak, valamint Mótyán Gergő és Baji Ádám PhD hallgatóknak, akikhez bármikor fordulhattam a kísérleti munkám során felmerült problémáimmal.

Köszönet illeti Dr. Zupkó István egyetemi docenst (SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet) és Dr. Szécsi Mihály tudományos munkatársat (SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriuma), amiért lehetőséget biztosítottak a vegyületek biológiai hatásvizsgálatának elvégzéséhez.

A tömegspektrometriai méréseket Dr. Bartók Tibornak (SZTE Mérnöki Kar) köszönöm.

A disszertáció alapját képező tudományos közlemények, előadások és poszterek valamennyi társszerzőjének külön köszönöm a segítséget. Köszönettel tartozom az OTKÁ-nak (K109107 azonosító számú pályázat) az anyagi támogatásért.

Végül, de nem utolsósorban hálásan köszönöm Családomnak az áldozatvállalást, megértést és támogatást, amelyet a tanulmányaim során nyújtottak és nyújtanak mind a mai napig.

9. Melléklet

(Az előállított vegyületek NMR és MS adatai)

3-Metoxi-17 α -(3'-fenilizoxazol-5'-il)öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6a)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,36–1,64 (m, 4H), 1,72–1,79 (m, 2H), 1,91–2,01 (m, 2H), 2,05–2,15 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,86 (m, 2H, 6-H₂), 3,77 (s, 3H, 3-OMe), 6,52 (s, 1H, 4'-H), 6,62 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, 4-H), 6,68 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2-H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,47 (átfedő m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,84 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14,0 (C-18), 23,6 (CH₂), 26,2 (CH₂), 27,4 (CH₂), 29,7 (CH₂), 33,1 (CH₂), 37,3 (CH₂), 39,4 (CH), 43,2 (CH), 48,3 (C-13), 48,8 (CH), 55,2 (3-OMe), 83,8 (C-17), 100,1 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 126,2 (C-1), 126,8 (2C, C-2'' és C-6''), 128,9 (2C, C-3'' és C-5''), 129,0 (C-1''), 130,0 (C-4''), 132,4 (C-10), 137,8 (C-5), 157,4 (C-3), 161,9 (C-3'), 177,6 (C-5') ppm; ESI-MS: 430 [M+H]⁺.

3-Metoxi-17 α -[3'-(2''-metil)fenilizoxazol-5'-il]öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6b)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (m, 1H), 1,07 (s, 3H, 18-H₃), 1,35–1,64 (m, 4H), 1,72–1,80 (m, 2H), 1,91–2,00 (m, 2H), 2,05–2,16 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,53 (s, 3H, 2''-Me), 2,87 (m, 2H, 6-H₂), 3,77 (s, 3H, 3-OMe), 6,39 (s, 1H, 4'-H), 6,63 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, 4-H), 6,69 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2-H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,27–7,36 (átfedő m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,54 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (C-18), 21,2 (2''-Me), 23,6 (CH₂), 26,2 (CH₂), 27,4 (CH₂), 29,8 (CH₂), 33,1 (CH₂), 37,3 (CH₂), 39,4 (CH), 43,2 (CH), 48,3 (C-13), 48,8 (CH), 55,2 (3-OMe), 83,8 (C-17), 102,7 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 125,9 (C-5''), 126,2 (C-1), 128,7 (C-1''), 129,4, 129,5, 131,1 (3C, C-3'', C-4'' és C-6''), 132,3 (C-10), 136,9 (C-2''), 137,8 (C-5), 157,4 (C-3), 162,5 (C-3'), 176,6 (C-5') ppm; ESI-MS: 444 [M+H]⁺.

3-Metoxi-17 α -[3'-(3''-metil)fenilizoxazol-5'-il]öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6c)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,35–1,66 (m, 4H), 1,71–1,78 (m, 2H), 1,91–2,02 (m, 2H), 2,04–2,16 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (s, 3H, 3''-Me), 2,50 (m, 1H), 2,87 (m, 2H, 6-H₂), 3,77 (s, 3H, 3-OMe), 6,50 (s, 1H, 4'-H), 6,62 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, 4-H), 6,68 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 2-H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,27 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, 4''-H), 7,35 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, 5''-H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6''-H), 7,67 (s, 1H, 2''-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (C-18), 21,4 (3''-Me), 23,6 (CH₂), 26,2 (CH₂), 27,3 (CH₂), 29,8 (CH₂), 33,1 (CH₂), 37,3 (CH₂), 39,4 (CH), 43,2 (CH), 48,3 (C-13), 48,8 (CH), 55,2 (3-OMe), 83,8 (C-17), 100,2 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 123,9 (C-6''), 126,2 (C-1), 127,4 (C-2''), 128,8 (CH), 128,9 (C-1''), 130,8 (CH), 132,4 (C-10), 137,8 (C-5), 138,6 (C-3''), 157,4 (C-10), 162,0 (C-3'), 177,5 (C-5') ppm; ESI-MS: 444 [M+H]⁺.

3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-metil)fenilizoxazol-5'-il]öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6d)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,36–1,66 (m, 4H), 1,71–1,79 (m, 2H), 1,90–2,00 (m, 2H), 2,04–2,14 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,41 (s, 3H, 4''-Me), 2,53 (m, 1H), 2,86 (m, 2H, 6-H₂), 3,77 (s, 3H, 3-OMe), 6,49 (s, 1H, 4'-H), 6,62 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, 4-H), 6,68 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 2-H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,27 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,72 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14,0 (C-18), 21,4 (4''-Me), 23,6 (CH₂), 26,2 (CH₂), 27,3 (CH₂), 29,8 (CH₂), 33,1 (CH₂), 37,2 (CH₂), 39,4 (CH), 43,2 (CH), 48,3 (C-13), 48,8 (CH), 55,2 (3-OMe), 83,7 (C-17), 100,1 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 126,1 (C-1''), 126,2 (C-1), 126,7 (2C, C-2'' és C-6''), 129,6 (2C, C-3'' és C-5''), 132,4 (C-10), 137,8 (C-5), 140,1 (C-4''), 157,4 (C-3), 161,8 (C-3'), 177,4 (C-5') ppm; ESI-MS: 444 [M+H]⁺.

3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-metoxi)fenilizoxazol-5'-il]öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6e)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,35–1,66 (m, 4H), 1,71–1,79 (m, 2H), 1,90–1,99 (m, 2H), 2,04–2,15 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,87 (m, 2H, 6-H₂), 3,76 (s, 3H, 3-OMe), 3,86 (s, 3H, 4''-OMe), 6,46 (s, 1H, 4'-H), 6,62 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, 4-H), 6,68 (dd, 1H, $J =$

8,5 Hz, $J = 2,3$ Hz, 2-H), 6,98 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 3"-H és 5"-H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,76 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2"-H és 6"-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14,0 (C-18), 23,6 (CH_2), 26,2 (CH_2), 27,3 (CH_2), 29,8 (CH_2), 33,1 (CH_2), 37,2 (CH_2), 39,4 (CH), 43,2 (CH), 48,3 (C-13), 48,8 (CH), 55,2 és 55,3 (2C, 3-OMe és 4"-Ome), 83,7 (C-17), 100,0 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 114,3 (2C, C-3" és C-5"), 121,5 (C-1"), 126,2 (C-1), 128,2 (2C, C-2" és C-6"), 132,4 (C-10), 137,8 (C-5), 157,4 (C-3), 161,0 (C-4"), 161,5 (C-3'), 177,4 (C-5') ppm; ESI-MS: 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Metoxi-17 α -[3'-(3'',4''-dimetoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6f)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,35–1,64 (m, 4H), 1,70–1,80 (m, 2H), 1,90–1,99 (m, 2H), 2,02–2,15 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,86 (m, 2H, 6-H₂), 3,77 (s, 3H, 3-OMe), 3,93 (s, 3H) és 3,96 (s, 3H, 3"-OMe és 4"-OMe), 6,47 (s, 1H, 4'-H), 6,62 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, 4-H), 6,68 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 2-H), 6,93 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, 5"-H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,33 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 6"-H), 7,44 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz, 2"-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (C-18), 23,6 (CH_2), 26,2 (CH_2), 27,4 (CH_2), 29,7 (CH_2), 33,1 (CH_2), 37,3 (CH_2), 39,4 (CH), 43,2 (CH), 48,3 (C-13), 48,8 (CH), 55,2 (3-OMe), 55,9 és 56,0: 3"-OMe és 4"-OMe, 83,8 (C-17), 100,0 (C-4'), 109,3 és 111,1 (2C, C-2" és C-5"), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 119,9 (C-6"), 121,7 (C-1"), 126,2 (C-1), 132,3 (C-10), 137,8 (C-5), 149,3 és 150,6 (2C, C-3" és C-4"), 157,4 (C-3), 161,6 (C-3'), 177,5 (C-5') ppm; ESI-MS: 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Metoxi-17 α -[3'-(3'',5''-diklór-2'',4'',6''-trimetoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6g)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (m, 1H), 1,07 (s, 3H, 18-H₃), 1,35–1,69 (m, 4H), 1,76–1,82 (m, 2H), 1,90–1,97 (m, 2H), 2,00–2,06 (m, 1H), 2,11–2,17 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,86 (m, 2H, 6-H₂), 3,74 (s, 6H, 2 \times OMe), 3,77 (s, 3H, 3-OMe), 3,96 (s, 3H, OMe), 6,37 (s, 1H, 4'-H), 6,63 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, 4-H), 6,69 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 2-H), 7,14 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14,0 (C-18), 23,5 (CH_2), 26,2 (CH_2), 27,4 (CH_2), 29,7 (CH_2), 33,2 (CH_2), 37,3 (CH_2), 39,4 (CH), 43,5 (CH), 48,4 (C-13), 48,9 (CH), 55,2 (3-OMe), 60,9 (OMe), 62,1 (2C, 2 \times OMe), 83,7 (C-17), 104,2 (C-4'), 111,5 (C-2), 113,8 (C-4), 116,9 (2C, C-3" és C-5"), 120,2 (C-1"), 126,2 (C-1), 132,1 (C-10), 137,8 (C-5), 154,3 (2C, C-2" és C-6"), 154,9 (C-3'), 155,6 (C-4"), 157,5 (C-3), 176,5 (C-5') ppm; ESI-MS: 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-fluor)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6h)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,36–1,64 (m, 4H), 1,71–1,78 (m, 2H), 1,90–2,00 (m, 2H), 2,05–2,14 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,86 (m, 2H, 6-H₂), 3,77 (s, 3H, 3-OMe), 6,48 (s, 1H, 4'-H), 6,62 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, 4-H), 6,68 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 2-H), 7,11–7,18 (átfedő m, 3H, 1-H, 3"-H és 5"-H), 7,82 (dd, 2H, $J = 8,2$ Hz, $J = 4,9$ Hz, 2"-H és 6"-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (C-18), 23,6 (CH_2), 26,2 (CH_2), 27,3 (CH_2), 29,8 (CH_2), 33,1 (CH_2), 37,3 (CH_2), 39,4 (CH), 43,2 (CH), 48,3 (C-13), 48,8 (CH), 55,2 (3-OMe), 83,8 (C-17), 100,0 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 116,0 (2C, $J = 21,8$ Hz, C-3" és C-5"), 125,2 (C-1"), 126,2 (C-1), 128,7 (2C, $J = 8,4$ Hz, C-2" és C-6"), 132,3 (C-10), 137,8 (C-5), 157,4 (C-3), 161,0 (C-3'), 163,8 (C-4", $J = 24,8$ Hz), 177,8 (C-5') ppm; ESI-MS: 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-klór)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6i)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,36–1,65 (m, 4H), 1,71–1,79 (m, 2H), 1,91–2,00 (m, 2H), 2,05–2,15 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,86 (m, 2H, 6-H₂), 3,77 (s, 3H, 3-OMe), 6,49 (s, 1H, 4'-H), 6,62 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, 4-H), 6,68 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 2-H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,44 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 3"-H és 5"-H), 7,77 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2"-H és 6"-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (C-18), 23,6 (CH_2), 26,2 (CH_2), 27,3 (CH_2), 29,7 (CH_2), 33,1 (CH_2), 37,3 (CH_2), 39,4 (CH), 43,2 (CH), 48,3 (C-13), 48,8 (CH), 55,2 (3-OMe), 83,8 (C-17), 100,0 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 126,2 (C-1), 127,5 (C-1"), 128,1 (2C, C-2" és C-6"), 129,2 (2C, C-3" és C-5"), 132,3 (C-10), 136,0 (C-4"), 137,8 (C-5), 157,4 (C-3), 160,9 (C-3'), 178,0 (C-5') ppm; ESI-MS: 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-bróm)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6j)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 18- H_3), 1,35–1,65 (m, 4H), 1,71–1,78 (m, 2H), 1,91–2,00 (m, 2H), 2,04–2,15 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,86 (m, 2H, 6- H_2), 3,77 (s, 3H, 3-OMe), 6,49 (s, 1H, 4'-H), 6,62 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, 4-H), 6,68 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2-H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,59 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 2''-H és 6''-H), 7,70 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 3''-H és 5''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (C-18), 23,6 (CH_2), 26,2 (CH_2), 27,4 (CH_2), 29,7 (CH_2), 33,1 (CH_2), 37,4 (CH_2), 39,4 (CH), 43,2 (CH), 48,3 (C-13), 48,8 (CH), 55,2 (3-OMe), 83,8 (C-17), 100,0 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 124,3 (C-4''), 126,2 (C-1), 127,9 (C-1''), 128,3 (2C, C-2'' és C-6''), 132,1 (2C, C-3'' és C-5''), 132,3 (C-10), 137,8 (C-5), 157,5 (C-3), 161,0 (C-3'), 178,1 (C-5') ppm; ESI-MS: 509 [M+H] $^+$.

3-Metoxi-17 α -[3'-(4''-nitro)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (6k)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (m, 1H), 1,07 (s, 3H, 18- H_3), 1,36–1,67 (m, 4H), 1,72–1,79 (m, 2H), 1,92–2,02 (m, 2H), 2,04–2,16 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,86 (m, 2H, 6- H_2), 3,76 (s, 3H, 3-OMe), 6,60 (s, 1H, 4'-H), 6,62 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, 4-H), 6,68 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 2-H), 7,11 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 8,02 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2''-H és 6''-H), 8,33 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 3''-H és 5''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (C-18), 23,6 (CH_2), 26,2 (CH_2), 27,4 (CH_2), 29,7 (CH_2), 33,2 (CH_2), 37,4 (CH_2), 39,4 (CH), 43,2 (CH), 48,4 (C-13), 48,9 (CH), 55,2 (3-OMe), 83,9 (C-17), 100,2 (C-4'), 111,5 (C-2), 113,8 (C-4), 124,2 (2C, C-3'' és C-5''), 126,2 (C-1), 127,6 (2C, C-2'' és C-6''), 132,2 (C-10), 135,2 (C-1''), 137,8 (C-5), 148,7 (C-4''), 157,5 (C-3), 160,1 (C-3'), 178,9 (C-5') ppm; ESI-MS: 475 [M+H] $^+$.

3-Metoxi-17-(3'-fenilizoxazol-5'-il)ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7a)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (s, 3H, 18- H_3), 1,50 (m, 1H), 1,65–1,85 (m, 4H), 1,96 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,32–2,40 (m, 2H), 2,42–2,49 (m, 2H), 2,92 (m, 2H, 6- H_2), 3,80 (s, 3H, 3-OMe), 6,52 (átfedő m, 2H, 4'-H és 16-H), 6,67 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, 4-H), 6,74 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 2-H), 7,23 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,47 (átfedő m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,84 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 16,5 (C-18), 26,5 (CH_2), 27,7 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,7 (CH_2), 35,2 (CH_2), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 (3-OMe), 55,9 (CH), 97,4 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 126,0 (C-1), 126,7 (2C, C-2'' és C-6''), 128,8 (2C, C-3'' és C-5''), 129,3 (C-1''), 129,8 (C-4'') 132,5 (C-10), 133,0 (C-16), 137,8 (C-5), 141,9 (C-17), 157,5 (C-3), 162,4 (C-3'), 167,4 (C-5') ppm; ESI-MS: 412 [M+H] $^+$.

3-Metoxi-17-[3'-(2''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7b)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,06 (s, 3H, 18- H_3), 1,52 (m, 1H), 1,64–1,86 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,32–2,38 (m, 2H), 2,41–2,48 (m, 2H), 2,52 (s, 3H, 2''-Me), 2,92 (m, 2H, 6- H_2), 3,80 (s, 3H, 3-OMe), 6,40 és 6,53 (bs, 2H, 4'-H és 16-H), 6,67 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, 4-H), 6,74 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 2-H), 7,23 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,27–7,36 (átfedő m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,54 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, 6''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 16,5 (C-18), 21,1 (2''-Me), 26,5 (CH_2), 27,7 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,8 (CH_2), 35,2 (CH_2), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 (3-OMe), 56,0 (CH), 100,2 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 125,9 (C-5''), 126,0 (C-1), 129,0 (C-1''), 129,3, 129,4, 131,0 (3C, C-3'', C-4'' és C-6''), 132,5 (C-10), 132,9 (C-16), 136,8 (C-2''), 137,8 (C-5), 141,9 (C-17), 157,5 (C-3), 163,0 (C-3'), 166,5 (C-5') ppm; ESI-MS: 426 [M+H] $^+$.

3-Metoxi-17-[3'-(3''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7c)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (s, 3H, 18- H_3), 1,51 (m, 1H), 1,65–1,85 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,32–2,39 (m, 2H), 2,42 (s, 3H, 3''-Me), 2,43–2,50 (m, 2H), 2,92 (m, 2H, 6- H_2), 3,80 (s, 3H, 3-OMe), 6,51 (átfedő m, 2H, 4'-H és 16-H), 6,67 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, 4-H), 6,74 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 2-H), 7,23 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,27 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, 4''-H), 7,36 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, 5''-H), 7,63 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, 6''-H), 7,67 (s, 1H, 2''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 16,5 (C-18), 21,4 (3''-Me), 26,5 (CH_2), 27,7 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,8 (CH_2), 35,2 (CH_2), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 (3-OMe), 55,9 (CH), 97,5 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 123,9 (C-6''),

126,0 (C-1), 127,4 (C-2''), 128,7 (CH), 129,1 (C-1''), 130,6 (CH), 132,5 (C-10), 132,9 (C-16), 137,8 (C-5), 138,6 (C-3''), 141,9 (C-17), 157,5 (C-3), 162,5 (C-3'), 167,3 (C-5') ppm; ESI-MS: 426 [M+H]⁺.

3-Metoxi-17-[3'-(4''-metil)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7d)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,03 (s, 3H, 18-H₃), 1,49 (m, 1H), 1,62–1,84 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,31–2,38 (m, 2H), 2,39 (s, 3H, 4''-Me), 2,40–2,48 (m, 2H), 2,90–2,91 (m, 2H, 6-H₂), 3,78 (s, 3H, 3-OMe), 6,46–6,51 (átfedő m, 2H, 4'-H és 16-H), 6,66 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, 4-H), 6,73 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2-H), 7,21 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1-H), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,72 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 16,5 (C-18), 21,4 (4''-Me), 26,5 (CH₂), 27,7 (CH₂), 29,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 35,2 (CH₂), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 (3-OMe), 55,9 (CH), 97,4 (C-4'), 111,5 (C-2), 113,8 (C-4), 126,0 (C-1), 126,4 (C-1''), 126,6 (2C, C-2'' és C-6''), 129,5 (2C, C-3'' és C-5''), 132,5 (C-10), 132,8 (C-16), 137,8 (C-5), 139,9 (C-4''), 141,9 (C-17), 157,5 (C-3), 162,3 (C-3'), 167,2 (C-5') ppm; ESI-MS: 426 [M+H]⁺.

3-Metoxi-17-[3'-(4''-metoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7e)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (s, 3H, 18-H₃), 1,50 (m, 1H), 1,63–1,84 (m, 4H), 1,96 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,31–2,39 (m, 2H), 2,40–2,48 (m, 2H), 2,91 (m, 2H, 6-H₂), 3,79 (s, 3H, 3-OMe), 3,86 (s, 3H, 4''-OMe), 6,46–6,50 (átfedő m, 2H, 4'-H és 16-H), 6,67 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, 4-H), 6,73 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,1 Hz, 2-H), 6,99 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,22 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1-H), 7,78 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 16,5 (C-18), 26,5 (CH₂), 27,7 (CH₂), 29,6 (CH₂), 31,7 (CH₂), 35,2 (CH₂), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 és 55,3 (2C, 3-OMe és 4''-OMe), 55,9 (CH), 97,2 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 114,2 (2C, C-3'' és C-5''), 121,8 (C-1''), 126,0 (C-1), 128,1 (2C, C-2'' és C-6''), 132,5 (C-10), 132,8 (C-16), 137,8 (C-5), 142,0 (C-17), 157,5 (C-3), 160,8 (C-4''), 162,0 (C-3'), 167,2 (C-5') ppm; ESI-MS: 442 [M+H]⁺.

3-Metoxi-17-[3'-(3'',4''-dimetoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7f)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (s, 3H, 18-H₃), 1,50 (m, 1H), 1,65–1,84 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,31–2,39 (m, 2H), 2,41–2,48 (m, 2H), 2,92 (m, 2H, 6-H₂), 3,79 (s, 3H, 3-OMe), 3,94 (s, 3H) és 3,97 (s, 3H): 3''-OMe és 4''-OMe, 6,47 és 6,51 (bs, 2H, 4'-H és 16-H), 6,66 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, 4-H), 6,74 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,3 Hz, 2-H), 6,94 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, 5''-H), 7,22 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1-H), 7,33 (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,6 Hz, 6''-H), 7,45 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz, 2''-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 16,5 (C-18), 26,5 (CH₂), 27,7 (CH₂), 29,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 35,2 (CH₂), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 (3-OMe), 55,8 és 55,9 (2C, 2×OMe), 56,0 (CH), 97,3 (C-4'), 109,3 és 111,0 (2C, C-2'' és C-5''), 111,5 (C-2), 113,8 (C-4), 119,8 (C-6''), 122,0 (C-1''), 126,0 (C-1), 132,4 (C-10), 132,9 (C-16), 137,8 (C-5), 141,9 (C-17), 149,3 és 150,5 (2C, C-3'' és C-4''), 157,5 (C-3), 162,1 (C-3'), 167,3 (C-5') ppm; ESI-MS: 472 [M+H]⁺.

3-Metoxi-17-[3'-(3'',5''-diklór-2'',4'',6''-trimetoxi)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7g)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (s, 3H, 18-H₃), 1,51 (m, 1H), 1,64–1,86 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,28–2,37 (m, 2H), 2,40–2,50 (m, 2H), 2,92 (m, 2H, 6-H₂), 3,76 (s, 6H, 2×OMe), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,97 (s, 3H, OMe), 6,42 és 6,54 (bs, 2H, 4'-H és 16-H), 6,66 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz, 4-H), 6,73 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,6 Hz, 2-H), 7,22 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 16,5 (C-18), 26,5 (CH₂), 27,7 (CH₂), 29,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 35,1 (CH₂), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 (3-OMe), 56,0 (CH), 60,9 (OMe), 62,1 (2C, 2×OMe), 101,5 (C-4'), 111,5 (C-2), 113,9 (C-4), 117,2 (2C, C-3'' és C-5''), 120,2 (C-1''), 126,0 (C-1), 132,5 (C-10), 133,0 (C-16), 137,8 (C-5), 141,7 (C-17), 154,3 (2C, C-2'' és C-6''), 154,8 (C-3'), 156,1 (C-4''), 157,5 (C-3), 166,5 (C-5') ppm; ESI-MS: 571 [M+H]⁺.

3-Metoxi-17-[3'-(4''-fluor)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7h)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (s, 3H, 18-H₃), 1,51 (m, 1H), 1,65–1,85 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,32–2,40 (m, 2H), 2,42–2,49 (m, 2H), 2,92 (m, 2H, 6-H₂), 3,80 (s, 3H, 3-OMe), 6,48 és 6,53 (bs, 2H, 4'-H és 16-H), 6,67 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, 4-H), 6,74 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,8 Hz, 2-H),

7,16 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz, 3''-H és 5''-H) ppm, 7,23 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,83 (dd, 2H, $J = 8,1$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 16,5 (C-18), 26,5 (CH_2), 27,7 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,8 (CH_2), 35,2 (CH_2), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 (3-OMe), 55,9 (CH), 97,3 (C-4'), 111,4 (C-2), 113,8 (C-4), 116,0 (2C, $J = 21,8$ Hz, C-3'' és C-5''), 125,5 (C-1'', $J = 3,1$ Hz), 126,1 (C-1), 128,7 (2C, $J = 8,3$ Hz, C-2'' és C-6''), 132,4 (C-10), 133,2 (C-16), 137,8 (C-5), 141,8 (C-17), 157,5 (C-3), 161,5 (C-3'), 163,7 (C-4'', $J = 248,1$ Hz), 167,6 (C-5') ppm; ESI-MS: 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Metoxi-17-[3'-(4''-klór)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7i)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (s, 3H, 18- H_3), 1,50 (m, 1H), 1,65–1,85 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,31–2,38 (m, 2H), 2,40–2,48 (m, 2H), 2,92 (m, 2H, 6- H_2), 3,79 (s, 3H, 3-OMe), 6,48–6,53 (átfedő m, 2H, 4'-H és 16-H), 6,67 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, 4-H), 6,74 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 2-H), 7,22 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,44 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,78 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 16,5 (C-18), 26,5 (CH_2), 27,7 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,8 (CH_2), 35,2 (CH_2), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 (3-OMe), 55,9 (CH), 97,3 (C-4'), 111,5 (C-2), 113,8 (C-4), 126,0 (C-1), 127,8 (C-1''), 128,0 (2C, C-2'' és C-6''), 129,1 (2C, C-3'' és C-5''), 132,4 (C-10), 133,3 (C-16), 135,8 (C-4''), 137,8 (C-5), 141,8 (C-17), 157,5 (C-3), 161,4 (C-3'), 167,7 (C-5') ppm; ESI-MS: 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Metoxi-17-[3'-(4''-bróm)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7j)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (s, 3H, 18- H_3), 1,50 (m, 1H), 1,64–1,84 (m, 4H), 1,96 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,31–2,38 (m, 2H), 2,41–2,48 (m, 2H), 2,92 (m, 2H, 6- H_2), 3,79 (s, 3H, 3-OMe), 6,48 és 6,53 (bs, 2H, 4'-H és 16-H), 6,66 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, 4-H), 6,74 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2-H), 7,22 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 7,60 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 2''-H és 6''-H), 7,71 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 3''-H és 5''-H) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 16,5 (C-18), 26,5 (CH_2), 27,7 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,8 (CH_2), 35,2 (CH_2), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 (3-OMe), 56,0 (CH), 97,3 (C-4'), 111,5 (C-2), 113,8 (C-4), 124,1 (C-4''), 126,0 (C-1), 128,3 (2C, C-2'' és C-6''), 132,1 (2C, C-3'' és C-5''), 132,5 (C-10), 133,4 (C-16), 137,8 (C-5), 141,8 (C-17), 157,5 (C-3), 161,5 (C-3'), 167,7 (C-5') ppm; ESI-MS: 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Metoxi-17-[3'-(4''-nitro)fenilizoxazol-5'-il]ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (7k)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (s, 3H, 18- H_3), 1,50 (m, 1H), 1,66–1,85 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,32–2,40 (m, 2H), 2,42–2,50 (m, 2H), 2,92 (m, 2H, 6- H_2), 3,79 (s, 3H, 3-OMe), 6,58 (átfedő m, 2H, 4'-H és 16-H), 6,66 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, 4-H), 6,74 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 2-H), 7,22 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H), 8,02 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 2''-H és 6''-H), 8,33 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 3''-H és 5''-H) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 16,5 (C-18), 26,5 (CH_2), 27,7 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,8 (CH_2), 35,2 (CH_2), 37,1 (CH), 44,1 (CH), 47,1 (C-13), 55,2 (3-OMe), 56,0 (CH), 97,4 (C-4'), 111,5 (C-2), 113,8 (C-4), 124,1 (2C, C-3'' és C-5''), 126,0 (C-1), 127,6 (2C, C-2'' és C-6''), 132,3 (C-10), 134,1 (C-16), 135,4 (C-1''), 137,8 (C-5), 141,5 (C-17), 148,6 (C-4''), 157,5 (C-3), 160,6 (C-3'), 168,4 (C-5') ppm; ESI-MS: 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonil)benzamidoxim (20a)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,79 (s, 3H, 18- H_3), 1,01 (m, 1H), 1,02 (s, 3H, 19- H_3), 1,14 (m, 2H), 1,28–1,43 (átfedő m, 3H), 1,45–1,62 (átfedő m, 5H), 1,73 (m, 1H), 1,87 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac- H_3), 2,04 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,49 (t, 1H, $J = 9,4$ Hz, 17-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,06 (s, 2H, NH_2), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,39 (m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7,46 (m, 1H, 4'-H), 7,71 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 2'-H és 6'-H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9 (CH_2), 21,4 (Ac- CH_3), 23,9 (CH_2), 24,6 (CH_2), 27,7 (CH_2), 31,8 (CH_2), 31,9 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH_2), 38,0 (CH_2), 38,3 (CH_2), 44,1 (C-13), 50,0 (CH), 54,3 (CH), 56,2 (CH), 73,8 (C-3), 122,3 (C-6), 126,7 (2C, C-2' és C-6'), 128,6 (2C, C-3' és C-5'), 130,9 (C-4'), 131,2 (C-1'), 139,7 (C-5), 156,1 (C-21), 170,5 (Ac-CO), 170,7 (C-20); ESI-MS 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***O*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonil)-*p*-toluamidoxim (20b)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,80 (s, 3H, 18-H₃), 1,01 (m, 1H), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,14 (m, 2H), 1,28–1,42 (átfedő m, 3H), 1,45–1,62 (átfedő m, 5H), 1,73 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,05 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,37 (s, 3H, 4'-CH₃), 2,49 (t, 1H, $J = 9,4$ Hz, 17-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,01 (bs, 2H, NH₂), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,20 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7,60 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, 2'-H és 6'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (2C, Ac-CH₃ és 4'-CH₃), 23,9 (CH₂), 24,6 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,0 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 38,0 (CH₂), 38,3 (CH₂), 44,1 (C-13), 50,0 (CH), 54,4 (CH), 56,2 (CH), 73,8 (C-3), 122,3 (C-6), 126,5 (2C, C-2' és C-6'), 128,3 (C-1'), 129,3 (2C, C-3' és C-5'), 139,7 (C-5), 141,1 (C-4'), 156,0 (C-21), 170,5 (Ac-CO), 170,7 (C-20); ESI-MS 494 [M+H]⁺.

***O*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonil)-*p*-metoxibenzamidoxim (20c)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,79 (s, 3H, 18-H₃), 1,01 (m, 1H), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,14 (m, 2H), 1,28–1,42 (átfedő m, 3H), 1,44–1,62 (átfedő m, 5H), 1,73 (m, 1H), 1,87 (m, 3H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,05 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,48 (t, 1H, $J = 9,4$ Hz, 17-H), 3,82 (s, 3H, 4'-OMe), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,01 (bs, 2H, NH₂), 5,37 (m, 1H, 6-H), 6,89 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7,64 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 2'-H és 6'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 23,9 (CH₂), 24,6 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 31,9 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 38,0 (CH₂), 38,3 (CH₂), 44,1 (C-13), 50,0 (CH), 54,4 (CH), 55,3 (4'-OMe), 56,2 (CH), 73,8 (C-3), 113,9 (2C, C-3' és C-5'), 122,3 (C-6), 123,4 (C-1'), 128,1 (2C, C-2' és C-6'), 139,7 (C-5), 155,8 (C-21), 161,7 (C-4'), 170,5 (Ac-CO), 170,8 (C-20); ESI-MS 532 [M+Na]⁺.

***O*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonil)-*p*-brómbenzamidoxim (20d)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,79 (s, 3H, 18-H₃), 1,01 (m, 1H), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,14 (m, 2H), 1,29–1,41 (átfedő m, 3H), 1,44–1,62 (átfedő m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,87 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,05 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,48 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz, 17-H), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,07 (bs, 2H, NH₂), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,53 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz) és 7,58 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz): 3'-H, 5'-H és 2'-H és 6'-H; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 23,9 (CH₂), 24,6 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 31,9 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 38,0 (CH₂), 38,3 (CH₂), 44,2 (C-13), 50,0 (CH), 54,3 (CH), 56,2 (CH), 73,8 (C-3), 122,3 (C-6), 125,3 (C-4'), 128,2 (2C, C-2' és C-6'), 130,1 (C-1'), 131,8 (2C, C-3' és C-5'), 139,7 (C-5), 155,2 (C-21), 170,5 (Ac-CO), 170,7 (C-20); ESI-MS 559 [M+H]⁺.

***O*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbonil)acetamidoxim (20e)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,74 (s, 3H, 18-H₃), 0,98 (m, 1H), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,11 (m, 2H), 1,25–1,34 (átfedő m, 3H), 1,41–1,58 (átfedő m, 5H), 1,70 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,95 (s, 3H, CH₃), 1,97 (m, 2H), 2,01 (s, 3H, Ac-H₃), 2,19 (m, 1H), 2,39 (t, 1H, $J = 9,4$ Hz, 17-H), 4,57 (m, 1H, 3-H), 4,80 (bs, 2H, NH₂), 5,36 (m, 1H, 6-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,3 (C-18), 17,0 (CH₃), 19,2 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 23,8 (CH₂), 24,5 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,7 (CH₂), 31,9 (CH), 36,6 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,0 (CH₂), 38,3 (CH₂), 44,0 (C-13), 49,9 (CH), 54,2 (CH), 56,1 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 139,7 (C-5), 154,8 (C-21), 170,5 (Ac-CO), 170,7 (C-20); ESI-MS 417 [M+H]⁺.

***O*-(3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonil)benzamidoxim (21a)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,01 (s, 3H, 18-H₃), 1,06 (s, 3H, 19-H₃), 1,07 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,47–1,76 (átfedő m, 8H), 1,86 (m, 2H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,07 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,11 (s, 2H, NH₂), 5,38 (m, 1H, 6-H), 6,84 (m, 1H, 16-H), 7,38 (m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7,45 (m, 1H, 4'-H), 7,71 (m, 2H, 2'-H és 6'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,1 (C-18), 19,2 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,2 (CH), 31,4 (CH₂), 32,1 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,2 (C-13), 50,3 (CH), 56,4 (CH), 73,8 (C-3), 122,0 (C-6), 126,7 (2C, C-2' és C-6'), 128,6 (2C, C-3' és C-5'), 130,8 (C-4'), 131,2 (C-1'), 140,1 (C-5), 143,4 (C-16), 145,6 (C-17), 156,5 (C-21), 162,1 (C-20), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 478 [M+H]⁺.

***O*-(3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonil)-*p*-toluamidoxim (21b)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,07 (s, 3H, 19-H₃), 1,08 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,47–1,76 (átfedő m, 8H), 1,86 (m, 2H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,06 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 2,37 (s, 3H, 4'-CH₃), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,04 (bs, 2H, NH₂), 5,39 (m, 1H, 6-H), 6,84 (m, 1H, 16-H), 7,20 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7,61 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 2'-H és 6'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,1 (C-18), 19,2 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (4'-CH₃), 30,2 (CH), 31,4 (CH₂), 32,2 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,2 (C-13), 50,4 (CH), 56,4 (CH), 62,1 (CH), 73,8 (C-3), 122,0 (C-6), 126,5 (2C, C-2' és C-6'), 128,3 (C-1'), 129,3 (2C, C-3' és C-5'), 140,2 (C-5), 141,1 (C-17), 143,3 (C-16), 145,7 (C-4'), 156,4 (C-21), 162,1 (C-20), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 492 [M+H]⁺.

***O*-(3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonil)-*p*-metoxibenzamidoxim (21c)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,01 (s, 3H, 18-H₃), 1,06 (s, 3H, 19-H₃), 1,08 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,47–1,75 (átfedő m, 8H), 1,86 (m, 2H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,05 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 3,81 (s, 3H, 4'-OMe), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,05 (bs, 2H, NH₂), 5,38 (m, 1H, 6-H), 6,83 (bs, 1H, 16-H), 6,88 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7,66 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 2'-H és 6'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,1 (C-18), 19,2 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,2 (CH), 31,4 (CH₂), 32,1 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,2 (C-13), 50,4 (CH), 55,3 (4'-OMe), 56,4 (CH), 73,8 (C-3), 113,9 (2C, C-3' és C-5'), 122,0 (C-6), 123,4 (C-1'), 128,1 (2C, C-2' és C-6'), 140,1 (C-5), 143,3 (C-16), 145,7 (C-17), 156,3 (C-21), 161,7 (C-4'), 162,2 (C-20), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 530 [M+Na]⁺.

***O*-(3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonil)-*p*-brómbenzamidoxim (21d)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,07 (s, 3H, 19-H₃), 1,08 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,47–1,76 (átfedő m, 8H), 1,87 (m, 2H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,06 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,08 (bs, 2H, NH₂), 5,39 (m, 1H, 6-H), 6,85 (bs, 1H, 16-H), 7,53 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz) és 7,60 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz): 2'-H, 6'-H és 3'-H, 5'-H; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,1 (C-18), 19,2 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,2 (CH), 31,4 (CH₂), 32,2 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,2 (C-13), 50,4 (CH), 56,4 (CH), 73,8 (C-3), 122,0 (C-6), 125,4 (C-4'), 128,2 (2C, C-2' és C-6'), 130,1 (C-1'), 131,9 (2C, C-3' és C-5'), 140,2 (C-5), 143,7 (C-16), 145,5 (C-17), 155,5 (C-21), 162,0 (C-20), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 557 [M+H]⁺.

***O*-(3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbonil)acetamidoxim (21e)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,97 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (m, 1H), 1,04 (s, 3H, 19-H₃), 1,12 (m, 1H), 1,39–1,50 (átfedő m, 2H), 1,53–1,72 (átfedő m, 5H), 1,84 (m, 2H), 1,98 (s, 3H, CH₃), 2,00 (m, 2H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,29 (m, 4H), 4,58 (m, 1H, 3-H), 4,81 (bs, 2H, NH₂), 5,37 (m, 1H, 6-H), 6,78 (m, 1H, 16-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,1 (C-18), 17,0 (CH₃), 19,2 (C-19), 20,6 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,2 (CH), 31,4 (CH₂), 32,1 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,7 (C-10), 36,8 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,0 (C-13), 50,3 (CH), 56,4 (CH), 73,8 (C-3), 122,0 (C-6), 140,1 (C-17), 143,3 (C-16), 145,7 (C-5), 155,2 (C-21), 162,2 (C-20), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 415 [M+H]⁺.

3 β -Acetoxi-17 β -[5'-(3'-fenil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (22a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,65 (s, 3H, 18-H₃), 1,03 (s, 3H, 19-H₃), 1,05 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,40–1,66 (átfedő m, 7H), 1,87 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,08 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,96 (t, 1H, $J = 9,5$ Hz, 17-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,47 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 8,09 (m, 2H, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,7 (CH₂), 25,3 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,7 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,6 (CH₂), 38,1 (CH₂), 45,3 (C-13), 48,5 (C-17), 49,9 (CH), 56,0 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 127,2 (C-1''), 127,4 (2C, C-2'' és C-6''), 128,7 (2C, C-3'' és C-5''), 130,9 (C-4''), 139,8 (C-5), 167,9 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 180,9 (C-5'); ESI-MS 462 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-{5'-[3'-(4''-tolil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (22b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,64 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,05 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,40–1,66 (átfedő m, 7H), 1,87 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,08 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,40 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,45 (m, 1H), 2,94 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,27 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,97 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 21,5 (4''-CH₃), 24,7 (CH₂), 25,3 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,7 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,6 (CH₂), 38,1 (CH₂), 45,2 (C-13), 48,5 (C-17), 49,9 (CH), 56,0 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 124,3 (C-1''), 127,3 (2C, C-2'' és C-6''), 129,4 (2C, C-3'' és C-5''), 139,8 (C-5), 141,2 (C-4''), 168,0 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 180,7 (C-5'); ESI-MS 498 [M+Na]⁺.

3β-Acetoxi-17β-{5'-[3'-(4''-metoxifenil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (22c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,64 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,05 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,39–1,67 (átfedő m, 7H), 1,87 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,08 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,93 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,86 (s, 3H, 4''-OMe), 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 6,97 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 3''-H és 5''-H), 8,02 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,2 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,6 (CH₂), 25,2 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,0 (CH), 36,7 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,6 (CH₂), 38,1 (CH₂), 45,2 (C-13), 48,5 (C-17), 49,9 (CH), 55,3 (4''-OMe), 56,0 (CH), 73,8 (C-3), 114,1 (2C, C-3'' és C-5''), 119,7 (C-1''), 122,2 (C-6), 129,0 (2C, C-2'' és C-6''), 139,8 (C-5), 161,7 (C-4''), 167,6 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 180,6 (C-5'); ESI-MS 514 [M+Na]⁺.

3β-Acetoxi-17β-{5'-[3'-(4''-brómfenil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (22d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,64 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,06 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,39–1,66 (átfedő m, 7H), 1,87 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,07 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,95 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, 2''-H és 6''-H), 7,96 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, 3''-H és 5''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,7 (CH₂), 25,3 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,7 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,6 (CH₂), 38,1 (CH₂), 45,3 (C-13), 48,5 (C-17), 49,9 (CH), 56,0 (CH), 73,8 (C-3), 122,1 (C-6), 124,4 és 126,1 (2C, C-1'' és C-4''), 128,9 (2C, C-2'' és C-6''), 132,0 (2C, C-3'' és C-5''), 139,8 (C-5), 167,2 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 181,2 (C-5'); ESI-MS 541 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-[5'-(3'-metil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (22e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,59 (s, 3H, 18-H₃), 1,01 (s, 3H, 19-H₃), 1,03 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,35–1,64 (átfedő m, 7H), 1,85 (m, 3H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,05 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,37 (s, 3H, 3'-CH₃), 2,86 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 11,6 (3'-CH₃), 13,2 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,6 (CH₂), 25,2 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,6 (CH₂), 38,1 (CH₂), 45,1 (C-13), 48,4 (C-17), 49,9 (CH), 56,0 (CH), 73,8 (C-3), 122,1 (C-6), 139,8 (C-5), 166,6 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 180,6 (C-5'); ESI-MS 399 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17-[5'-(3'-fenil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (23a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,08 (s, 3H) és 1,10 (s, 3H): 18-H₃ és 19-H₃, 1,15 (m, 2H), 1,51–1,81 (átfedő m, 7H), 1,89 (m, 2H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,08 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,41 (m, 1H, 6-H), 6,98 (m, 1H, 16-H), 7,48 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 8,11 (m, 2H, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,2 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 32,6 (CH₂), 34,7 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,3 (CH), 56,6 (CH), 73,8 (C-3), 122,0 (C-6), 127,1 (C-1''), 127,4 (2C, C-2'' és C-6''), 128,7 (2C, C-3'' és C-5''), 130,9 (C-4''), 139,8 (C-5), 140,2 (C-17), 141,4 (C-16), 168,4 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 173,2 (C-5'); ESI-MS 481 [M+Na]⁺.

3β-Acetoxi-17-[5'-(3'-(4''-tolil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (23b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,07 (s, 3H) és 1,10 (s, 3H): 18-H₃ és 19-H₃, 1,17 (m, 2H), 1,51–1,79 (átfedő m, 7H), 1,88 (m, 2H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,08 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,41 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,43 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,41 (m, 1H, 6-H), 6,96 (m, 1H, 16-H), 7,27 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,99 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,2 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 21,5 (4''-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 32,6 (CH₂), 34,7 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,3 (CH), 56,6 (CH), 73,8 (C-3), 122,0 (C-6), 124,4 (C-1''), 127,4 (2C, C-2'' és C-6''), 129,4 (2C, C-3'' és C-5''), 139,8 (C-5), 140,2 (C-17), 141,1 (C-4''), 141,2 (C-16), 168,4 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 173,0 (C-5'); ESI-MS 496 [M+Na]⁺.

3β-Acetoxi-17-[5'-(3'-(4''-metoxifenil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (23c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,07 (s, 3H) és 1,10 (s, 3H): 18-H₃ és 19-H₃, 1,16 (m, 2H), 1,53–1,78 (átfedő m, 7H), 1,87 (m, 2H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,06 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 3,86 (s, 3H, 4''-OMe), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,41 (m, 1H, 6-H), 6,97 (m, 3H, 16-H, 3''-H és 5''-H), 8,04 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,2 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 32,6 (CH₂), 34,7 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,3 (CH), 55,3 (4''-OMe), 56,6 (CH), 73,8 (C-3), 114,1 (2C, C-3'' és C-5''), 119,7 (C-1''), 122,0 (C-6), 129,0 (2C, C-2'' és C-6''), 139,8 (C-5), 140,2 (C-17), 141,2 (C-16), 161,7 (C-3'), 168,1 (C-4'') 170,5 (Ac-CO), 173,4 (C-5'); ESI-MS 511 [M+Na]⁺.

3β-Acetoxi-17-[5'-(3'-(4''-brómfenil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (23d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,07 (s, 3H) és 1,10 (s, 3H): 18-H₃ és 19-H₃, 1,17 (m, 2H), 1,50–1,80 (átfedő m, 7H), 1,89 (m, 2H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,08 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,41 (m, 1H, 6-H), 6,98 (m, 1H, 16-H), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 2''-H és 6''-H), 7,98 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 3''-H és 5''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 32,7 (CH₂), 34,6 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,3 (CH), 56,6 (CH), 73,8 (C-3), 122,0 (C-6), 125,5 és 126,2 (2C, C-1'' és C-4''), 129,0 (2C, C-2'' és C-6''), 132,0 (2C, C-3'' és C-5''), 139,6 (C-5), 140,2 (C-17), 141,8 (C-16), 167,7 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 173,4 (C-5'); ESI-MS 538 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17-[5'-(3'-metil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (23e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,02 (s, 3H) és 1,07 (s, 3H): 18-H₃ és 19-H₃, 1,15 (m, 2H), 1,45–1,78 (átfedő m, 7H), 1,87 (m, 2H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,05 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,39 (s, 3H, 3'-CH₃), 2,42 (m, 2H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 6,88 (m, 1H, 16-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 11,7 (3'-CH₃), 16,0 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,2 (CH), 31,4 (CH₂), 32,6 (CH₂), 34,6 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,7 (C-13), 50,3 (CH), 56,6 (CH), 73,8 (C-3), 122,0 (C-6), 139,7 (C-17), 140,2 (C-5), 141,2 (C-16), 167,1 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 173,0 (C-5'); ESI-MS 397 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-[5'-(3'-fenil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (28a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,65 (s, 3H, 18-H₃), 1,01 (s, 3H, 19-H₃), 1,03 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,40–1,70 (átfedő m, 7H), 1,85 (m, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,13–2,33 (átfedő m, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,95 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,47 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 8,09 (m, 2H, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8 (CH₂), 24,7 (CH₂), 25,3 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,3 (CH₂), 37,7 (CH₂), 42,2 (CH₂), 45,3 (C-13), 48,6 (C-17), 50,0 (CH), 56,1 (CH), 71,7 (C-3), 121,2 (C-6), 127,1 (C-1''), 127,4 (2C, C-2'' és C-6''), 128,7 (2C, C-3'' és C-5''), 130,9 (C-4''), 140,9 (C-5), 167,9 (C-3'), 180,9 (C-5'); ESI-MS 419 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-{5'-[3'-(4''-tolil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (28b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,64 (s, 3H, 18-H₃), 1,01 (s, 3H, 19-H₃), 1,03 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,39–1,69 (átfedő m, 7H), 1,85 (m, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,13–2,33 (átfedő m, 3H), 2,40 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,44 (m, 1H), 2,94 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,27 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,97 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,5 (4''-CH₃), 24,7 (CH₂), 25,3 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,3 (CH₂), 37,7 (CH₂), 42,2 (CH₂), 45,3 (C-13), 48,6 (C-17), 50,0 (CH), 56,1 (CH), 71,7 (C-3), 121,2 (C-6), 124,3 (C-1''), 127,3 (2C, C-2'' és C-6''), 129,4 (2C, C-3'' és C-5''), 140,9 és 141,2 (2C, C-5 és C-4''), 167,9 (C-3'), 180,7 (C-5'); ESI-MS 433 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-{5'-[3'-(4''-metoxifenil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (28c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,64 (s, 3H, 18-H₃), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,03 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,40–1,66 (átfedő m, 7H), 1,85 (m, 3H), 2,03–2,45 (átfedő m, 6H), 2,92 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 3,85 (s, 3H, 4''-OMe), 5,36 (m, 1H, 6-H), 6,97 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 3''-H és 5''-H), 8,02 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,2 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8 (CH₂), 24,7 (CH₂), 25,2 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,2 (CH₂), 37,7 (CH₂), 42,2 (CH₂), 45,2 (C-13), 48,5 (C-17), 50,0 (CH), 55,3 (4''-OMe), 56,1 (CH), 71,7 (C-3), 114,1 (2C, C-3'' és C-5''), 119,6 (C-1''), 121,2 (C-6), 129,0 (2C, C-2'' és C-6''), 140,9 (C-5), 161,7 (C-4''), 167,6 (C-3'), 180,6 (C-5'); ESI-MS 449 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-{5'-[3'-(4''-brómfenil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (28d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,64 (s, 3H, 18-H₃), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,03 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,39–1,68 (átfedő m, 7H), 1,85 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 2,13–2,32 (átfedő m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,94 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, 2''-H és 6''-H), 7,96 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, 3''-H és 5''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8 (CH₂), 24,7 (CH₂), 25,3 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,3 (CH₂), 37,7 (CH₂), 42,2 (CH₂), 45,3 (C-13), 48,5 (C-17), 50,0 (CH), 56,1 (CH), 71,7 (C-3), 121,2 (C-6), 125,4 és 126,1 (2C, C-1'' és C-4''), 128,9 (2C, C-2'' és C-6''), 132,0 (2C, C-3'' és C-5''), 140,9 (C-5), 167,2 (C-3'), 181,2 (C-5'); ESI-MS 497 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-[5'-(3'-metil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (28e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,58 (s, 3H, 18-H₃), 0,99 (s, 3H, 19-H₃), 1,02 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,32–1,83 (átfedő m, 10H), 2,02 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 2,37 (s, 3H, 3'-CH₃), 2,85 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,51 (m, 1H, 3-H), 5,35 (m, 1H, 6-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 11,6 (3'-CH₃), 13,2 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8 (CH₂), 24,6 (CH₂), 25,2 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,5 (C-10), 37,2 (CH₂), 37,6 (CH₂), 42,2 (CH₂), 45,2 (C-13), 48,4 (C-17), 50,0 (CH), 56,1 (CH), 71,6 (C-3), 121,2 (C-6), 140,9 (C-5), 166,6 (C-3'), 180,6 (C-5'); ESI-MS 357 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[5'-(3'-fenil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (29a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,09 (s, 6H): 18-H₃ és 19-H₃, 1,11 (m, 2H), 1,48–1,87 (átfedő m, 9H), 2,07 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 6,98 (m, 1H, 16-H), 7,48 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 8,11 (m, 2H, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 31,6 (CH₂), 32,7 (CH₂), 34,7 (CH₂), 36,7 (C-10), 37,1 (CH₂), 42,3 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 56,7 (CH), 71,7 (C-3), 121,0 (C-6), 127,2 (C-1''), 127,4 (2C, C-2'' és C-6''), 128,7 (2C, C-3'' és C-5''), 130,9 (C-4''), 139,8 (C-5), 141,3 (C-17), 141,5 (C-16), 168,4 (C-3'), 173,2 (C-5'); ESI-MS 417 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[5'-[3'-(4''-tolil)]-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (29b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,08 (s, 3H) és 1,09 (s, 3H): 18-H₃ és 19-H₃, 1,11 (m, 2H), 1,48–1,88 (átfedő m, 9H), 2,07 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,41 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,43 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 6,97 (m, 1H, 16-H), 7,28 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz,

3''-H és 5''-H), 8,00 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 2''-H és 6''-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH_2), 21,5 (4''- CH_3), 30,3 (CH), 31,5 (CH_2), 31,6 (CH_2), 32,6 (CH_2), 34,7 (CH_2), 36,7 (C-10), 37,1 (CH_2), 42,3 (CH_2), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 56,7 (CH), 71,7 (C-3), 121,0 (C-6), 124,4 (C-1''), 127,4 (2C, C-2'' és C-6''), 129,4 (2C, C-3'' és C-5''), 139,8 (C-5), 141,2 (2C, C-17 és C-4''), 141,3 (C-16), 168,4 (C-3'), 173,0 (C-5'); ESI-MS 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3 β -Hidroxi-17-{5'-[3'-(4''-metoxifenil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (29c)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,07 (s, 3H) és 1,08 (s, 3H): 18- H_3 és 19- H_3 , 1,11 (m, 2H), 1,51–1,87 (átfedő m, 9H), 2,06 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,28–2,33 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 3,86 (s, 3H, 4''-OMe), 5,37 (m, 1H, 6-H), 6,97 (m, 3H, 16-H, 3''-H és 5''-H), 8,04 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2''-H és 6''-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH_2), 30,3 (CH), 31,5 (CH_2), 31,6 (CH_2), 32,6 (CH_2), 34,7 (CH_2), 36,7 (C-10), 37,1 (CH_2), 42,3 (CH_2), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 55,3 (4''-OMe), 56,7 (CH), 71,6 (C-3), 114,1 (2C, C-3'' és C-5''), 119,7 (C-1''), 121,0 (C-6), 129,0 (2C, C-2'' és C-6''), 139,8 (C-5), 141,2 (C-16), 141,3 (C-17), 161,7 (C-3'), 168,1 (C-4''), 173,4 (C-5'); ESI-MS 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3 β -Hidroxi-17-{5'-[3'-(4''-brómfenil)]-1',2',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (29d)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,07 (s, 3H) és 1,08 (s, 3H): 18- H_3 és 19- H_3 , 1,11 (m, 2H), 1,49–1,87 (átfedő m, 9H), 2,06 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,24–2,34 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 6,98 (m, 1H, 16-H), 7,61 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2''-H és 6''-H), 7,98 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 3''-H és 5''-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH_2), 30,3 (CH), 31,4 (CH_2), 31,6 (CH_2), 32,7 (CH_2), 34,7 (CH_2), 36,7 (C-10), 37,1 (CH_2), 42,3 (CH_2), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 56,6 (CH), 71,6 (C-3), 121,0 (C-6), 125,5 és 126,1 (2C, C-1'' és C-4''), 128,9 (2C, C-2'' és C-6''), 132,0 (2C, C-3'' és C-5''), 139,6 (C-5), 141,3 (C-17), 141,8 (C-16), 167,7 (C-3'), 173,4 (C-5'); ESI-MS 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3 β -Hidroxi-17-[5'-(3'-metil)-1',2',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (29e)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,02 (s, 3H) és 1,06 (s, 3H): 18- H_3 és 19- H_3 , 1,10 (m, 2H), 1,44–1,77 (átfedő m, 7H), 1,86 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,39 (s, 3H, 3'- CH_3), 2,42 (m, 2H), 3,52 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 6,88 (m, 1H, 16-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 11,7 (3'- CH_3), 16,0 (C-18), 19,3 (C-19), 20,6 (CH_2), 30,3 (CH), 31,2 (CH_2), 31,6 (CH_2), 32,6 (CH_2), 34,6 (CH_2), 36,7 (C-10), 37,1 (CH_2), 42,2 (CH_2), 46,7 (C-13), 50,4 (CH), 56,7 (CH), 71,6 (C-3), 121,0 (C-6), 141,2 (2C, C-5 és C-17), 141,3 (C-16), 167,1 (C-3'), 173,0 (C-5'); ESI-MS 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N'-(3 β -Hidroxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)benzhidrazid (36a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,73 (s, 1H, 18- H_3), 1,00 (s, 1H, 19- H_3), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,41 (m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7,50 (m, 1H, 4'-H), 7,57 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, 20-H), 7,81 (m, 2H, 2'-H és 6'-H), 9,22 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 13,5 (C-18), 19,4 (C-19), 20,6 (CH_2), 25,1 (CH_2), 25,5 (CH_2), 31,6 (CH_2), 31,8 (2C, CH és CH_2), 36,6 (C-10), 37,3 (CH_2), 37,6 (CH_2), 42,2 (CH_2), 44,6 (C-13), 50,1 (CH), 53,1 (CH), 55,9 (CH), 71,6 (C-3), 121,4 (C-6), 127,2 (2C, C-2' és C-6'), 128,6 (2C, C-3' és C-5'), 131,8 (C-4'), 133,4 (C-1') 140,8 (C-5), 154,6 (C-20), 163,9 (C-21); ESI-MS 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N'-(3 β -Hidroxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)piridin-3-karbohidrazid (36b)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ 0,69 (s, 1H, 18- H_3), 0,95 (s, 1H, 19- H_3), 3,25 (m, 1H, 3-H), 4,60 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz, OH), 5,27 (m, 1H, 6-H), 7,52 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 4,9$ Hz, 5'-H), 7,74 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz, 20-H), 8,19 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 4'-H), 8,72 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 6'-H), 9,00 (s, 1H, 2'-H), 11,58 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,1 (C-19), 20,1 (CH_2), 24,5 (2C, $2\times\text{CH}_2$), 31,2 (CH), 31,3 (CH_2), 36,1 (CH_2), 36,9 (CH_2), 37,1 (C-10), 39,1 (CH_2), 42,1 (CH_2), 43,8 (C-13), 49,7 (CH), 52,8 (CH), 55,2 (CH), 69,9 (C-3), 120,2 (C-6), 123,4

(C-5'), 129,2 (C-3'), 135,2 (C-4'), 141,2 (C-5), 148,3 (C-6'), 152,0 (C-2'), 154,4 (C-20), 161,0 (C-21); ESI-MS 422 [M+H]⁺.

***N'*-(3β-Hidroxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)piridin-4-karbohidrazid (36c)**

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,69 (s, 3H, 18-H₃), 0,91 (m, 1H), 0,95 (s, 3H, 19-H₃), 0,99 (m, 1H), 1,07–1,58 (m, 9H), 1,67–1,98 (m, 7H), 2,07–2,17 (m, 2H), 3,26 (m, 1H, 3-H), 4,61 (s, 1H, 3-OH), 5,28 (s, 1H, 6-H), 7,76 (m, 3H, 3'-H, 5'-H és 20-H), 8,74 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz, 2'-H és 6'-H), 11,6 (bs, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,1 (C-19), 20,1 (CH₂), 24,5 (2C, 2×CH₂), 31,3 (CH₂), 36,1 (CH₂), 36,9 (CH), 37,1 (CH₂), 42,1 (CH₂), 43,8 (C-13), 49,6 (CH), 52,8 (C-17), 55,2 (CH), 69,9 (C-3), 120,2 (C-6), 121,3 (2C, C-3' és C-5'), 140,5 (C-5), 141,2 (C-4'), 150,1 (2C, C-2' és C-6'), 155,1 (C-20), 160,9 (C-21); ESI-MS 422 [M+H]⁺.

***N'*-(3β-Hidroxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)furán-2-karbohidrazid (36d)**

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,67 (s, 1H, 18-H₃), 0,95 (s, 1H, 19-H₃), 3,26 (m, 1H, 3-H), 4,59 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, OH), 5,28 (m, 1H, 6-H), 6,65 (m, 1H, 4'-H), 7,20 (s, 1H, 3'-H), 7,73 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, 20-H), 7,88 (bs, 1H, 5'-H), 11,38 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,1 (C-19), 20,1 (CH₂), 24,5 (CH₂), 31,2 (CH₂), 31,3 (CH), 31,4 (CH₂), 36,1 (CH₂), 36,9 (CH₂), 37,1 (C-10), 42,1 (2C, 2×CH₂), 43,7 (C-13), 49,7 (CH), 52,8 (CH), 55,1 (CH), 69,9 (C-3), 111,8 (C-4'), 114,3 (C-3'), 120,2 (C-6), 141,2 (C-5), 145,3 (C-5'), 146,7 (C-2'), 153,8 (C-20), 165,4 (C-21); ESI-MS 411 [M+H]⁺.

***N'*-(3β-Hidroxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)metilkarbohidrazid (36e)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,68 (s, 3H, 18-H₃), 0,96 (m, 1H), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,06 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,39–1,59 (m, 5H), 1,72–2,02 (m, 9H), 2,20 (m, 1H), 2,24 (s, 3H, 21-CH₃), 2,28 (m, 1H), 3,51 (m, 1H, 3-H), 5,34 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, 6-H), 7,12 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, 20-H), 9,43 (bs, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,3 (21-CH₃), 20,6 (CH₂), 24,8 (CH₂), 25,1 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,8 (2C, CH és CH₂), 36,6 (C-10), 37,3 (CH₂), 37,7 (CH₂), 42,2 (CH₂), 44,2 (C-13), 50,2 (CH), 53,0 (C-17), 56,0 (CH), 71,6 (C-3), 121,3 (C-6), 140,8 (C-5), 148,9 (C-20), 173,3 (C-21); ESI-MS 359 [M+H]⁺.

***N'*-(3β-Hidroxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)aminokarbohidrazid (36f)**

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,61 (s, 3H, 18-H₃), 0,95 (s, 3H, 19-H₃), 1,02 (m, 1H), 1,14–1,23 (m, 3H), 1,31–1,82 (m, 12H), 1,94 (m, 1H), 2,06–2,17 (m, 3H), 3,25 (m, 1H, 3-H), 4,60 (m, 1H, 3-OH), 5,27 (m, 1H, 6-H), 6,07 (bs, 2H, NH₂), 7,15 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, 20-H), 9,73 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,1 (C-19), 20,1 (CH₂), 24,3 (CH₂), 24,4 (CH₂), 31,3 (3C, CH és 2×CH₂), 36,1 (CH₂), 36,9 (CH₂), 37,2 (CH₂), 42,1 (CH₂), 43,4 (C-13), 49,7 (CH), 52,5 (C-17), 55,2 (CH), 69,9 (C-3), 120,2 (C-6), 141,2 (C-5), 144,5 (C-20), 156,6 (C-21); ESI-MS 382 [M+Na]⁺.

***N'*-(3β-Acetoxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)benzhydrazid (37a)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,72 (s, 1H, 18-H₃), 1,01 (s, 1H, 19-H₃), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,41 (m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7,49 (m, 1H, 4'-H), 7,59 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, 20-H), 7,81 (m, 2H, 2'-H és 6'-H), 9,35 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,5 (C-18), 19,3 (C-19), 20,5 (CH₂), 21,0 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 25,0 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,7 (CH), 31,8 (CH₂), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,6 (CH₂), 38,1 (CH₂), 44,5 (C-13), 50,0 (CH), 53,1 (CH), 55,8 (CH), 73,8 (C-3), 122,3 (C-6), 127,2 (2C, C-2' és C-6'), 128,6 (2C, C-3' és C-5'), 131,8 (C-4'), 133,4 (C-1') 139,7 (C-5), 154,6 (C-20), 163,9 (C-21), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 463 [M+H]⁺.

***N'*-(3β-Acetoxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)piridin-3-karbohidrazid (37b)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,68 (s, 1H, 18-H₃), 1,00 (s, 1H, 19-H₃), 2,01 (s, 3H, Ac-H₃), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,35 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 4,9 Hz, 5'-H), 7,65 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, 20-H), 8,19 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, 4'-H), 8,67 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 6'-H), 9,01 (s, 1H, 2'-H), 10,16 (s, 1H,

NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 13,5 (C-18), 19,3 (C-19), 20,5 (CH_2), 21,4 (Ac- CH_3), 25,0 (CH_2), 25,3 (CH_2), 27,7 (CH_2), 31,7 (CH), 31,8 (CH_2), 36,6 (C-10), 36,9 (CH_2), 37,6 (CH_2), 38,0 (CH_2), 44,6 (C-13), 49,9 (CH), 53,2 (CH), 55,7 (CH), 73,8 (C-3), 122,3 (C-6), 123,6 (C-5'), 129,2 (C-3'), 135,8 (C-4'), 139,6 (C-5), 147,9 (C-6'), 152,2 (C-2'), 155,9 (C-20), 162,2 (C-21), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N'*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)piridin-4-karbohidrazid (37c)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,69 (s, 3H, 18- H_3), 0,94 (m, 1H), 1,00 (s, 3H, 19- H_3), 1,08–1,28 (m, 4H), 1,38–1,58 (m, 5H), 1,72–1,85 (m, 6H), 1,97 (m, 1H), 2,01 (s, 3H, Ac- H_3), 2,36 (m, 3H), 4,58 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,66 (m, 3H, 3'-H, 5'-H és 20-H), 8,70 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz, 2'-H és 6'-H), 9,91 (bs, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 13,5 (C-18), 19,3 (C-19), 20,5 (CH_2), 21,4 (Ac- CH_3), 25,1 (CH_2), 25,3 (CH_2), 27,7 (CH_2), 31,7 (CH), 31,8 (CH_2), 36,6 (C-10), 37,0 (CH_2), 37,6 (CH_2), 38,0 (CH_2), 44,7 (C-13), 49,9 (CH), 53,2 (C-17), 55,8 (CH), 73,8 (C-3), 121,2 (C-6), 122,3 (2C, C-3' és C-5'), 139,6 (C-5), 140,6 (C-4'), 150,5 (2C, C-2' és C-6'), 156,5 (C-20), 162,0 (C-21), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N'*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)furán-2-karbohidrazid (37d)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,76 (s, 1H, 18- H_3), 1,03 (s, 1H, 19- H_3), 2,03 (s, 3H, Ac- H_3), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 6,53 (bs, 1H, 4'-H), 7,26 (s, 1H, 3'-H), 7,46 (bs, 1H, 5'-H), 7,52 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, 20-H), 9,11 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 13,5 (C-18), 19,3 (C-19), 20,5 (CH_2), 21,0 (CH_2), 21,4 (Ac- CH_3), 25,0 (CH_2), 27,7 (CH_2), 31,7 (CH), 31,8 (CH_2), 36,6 (C-10), 36,9 (CH_2), 37,5 (CH_2), 38,0 (CH_2), 44,6 (C-13), 49,9 (CH), 53,0 (CH), 55,8 (CH), 73,8 (C-3), 112,3 (C-4'), 115,7 (C-3'), 122,3 (C-6), 139,6 (C-5), 144,1 (C-5'), 154,3 (C-2'), 154,6 (C-20), 170,4 (2C, Ac-CO és C-21); ESI-MS 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N'*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)metilkarbohidrazid (37e)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,68 (s, 3H, 18- H_3), 0,98 (m, 1H), 1,02 (s, 3H, 19- H_3), 1,08–1,59 (m, 11H), 1,73–1,87 (m, 6H), 1,99 (m, 1H), 2,02 (s, 3H, Ac- H_3), 2,24 (s, 3H, 21- CH_3), 2,32 (m, 1H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (s, 1H, 6-H), 7,12 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, 20-H), 9,32 (bs, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,3 (21- CH_3), 20,5 (CH_2), 21,4 (Ac- CH_3), 24,8 (CH_2), 27,7 (CH_2), 29,7 (CH_2), 31,7 (CH), 31,8 (CH_2), 36,7 (C-10), 37,0 (CH_2), 37,6 (CH_2), 38,1 (CH_2), 44,2 (C-13), 50,1 (CH), 52,9 (C-17), 55,9 (CH), 73,8 (C-3), 122,3 (C-6), 139,7 (C-5), 148,7 (C-20), 170,5 (Ac-CO), 173,2 (C-21); ESI-MS 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N'*-(3 β -Acetoxiandroszt-5-én-17 β -il-metilidén)aminokarbohidrazid (37f)**

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ 0,62 (s, 3H, 18- H_3), 0,94 (m, 1H), 0,98 (s, 3H, 19- H_3), 1,03–1,11 (m, 2H), 1,16–1,23 (m, 2H), 1,35–1,47 (m, 2H), 1,55 (m, 3H), 1,65–1,86 (m, 8H), 1,94 (m, 1H), 1,98 (s, 3H, Ac- H_3), 2,12 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 4,45 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 6,08 (bs, 2H, NH_2), 7,15 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, 20-H), 9,74 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 18,9 (C-19), 20,0 (CH_2), 21,0 (Ac- CH_3), 24,3 (2C, 2 \times CH_2), 27,3 (CH_2), 31,2 (2C, 2 \times CH_2), 36,1 (CH_2), 36,4 (CH_2), 37,1 (CH_2), 37,6 (CH_2), 43,4 (C-13), 49,5 (CH), 52,5 (C-17), 55,1 (CH), 73,1 (C-3), 121,9 (C-6), 139,4 (C-5), 144,4 (C-20), 156,5 (C-21), 169,6 (Ac-CO); ESI-MS 424 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(2*R*)-2,17 β -[3-Acetil-5-fenil-1,3,4-(2*H*)-oxadiazolil]-3 β -acetoxiandroszt-5-én (38-*R*)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,90 (s, 1H, 18- H_3), 1,04 (s, 1H, 19- H_3), 2,02 (s, 3H, 3-Ac- H_3), 2,29 (*N*-Ac- H_3), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 6,40 (s, 1H, 5'-H), 7,43 (m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,48 (m, 1H, 4''-H), 7,84 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, 2'-H és 6'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 13,2 (C-18), 19,3 (C-19), 19,8 (CH_2), 20,4 (CH_2), 21,4 és 21,6 (2C, 3-Ac- CH_3 és *N*-Ac- CH_3), 24,0 (CH_2), 27,7 (CH_2), 31,4 (CH), 31,7 (CH_2), 36,7 (C-10), 37,0 (CH_2), 37,2 (CH_2), 38,1 (CH_2), 41,6 (C-13), 50,2 (CH), 52,8 (CH), 55,6 (CH), 73,9 (C-3), 91,6 (C-5'), 122,3 (C-6), 124,6 (C-1''), 126,8 (2C, C-2'' és C-6''), 128,6 (2C, C-3'' és C-5''), 131,5 (C-4''), 139,8 (C-5), 156,3 (C-2'), 168,0 (*N*-Ac-CO), 170,4 (3-Ac-CO); ESI-MS 528 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(2S)-2,17β-[3-Acetil-5-fenil-1,3,4-(2H)-oxadiazolil]-3β-acetoxiandroszt-5-én (38-S)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,93 (s, 1H, 18-H₃), 1,02 (s, 1H, 19-H₃), 2,02 (s, 3H, 3-Ac-H₃), 2,29 (N-Ac-CH₃), 4,58 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 6,40 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, 5'-H), 7,43 (m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,49 (m, 1H, 4''-H), 7,86 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz, 2'-H és 6'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 12,8 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 és 21,6 (2C, 3-Ac-CH₃ és N-Ac-CH₃), 23,2 (CH₂), 24,4 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,4 (CH), 31,7 (CH₂), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 38,1 (CH₂), 38,8 (CH₂), 42,6 (C-13), 50,0 (CH), 54,4 (CH), 55,9 (CH), 73,8 (C-3), 93,4 (C-5'), 122,4 (C-6), 124,9 (C-1''), 126,9 (2C, C-2'' és C-6''), 128,6 (2C, C-3'' és C-5''), 131,5 (C-4''), 139,6 (C-5), 156,4 (C-2'), 169,0 (N-Ac-CO), 170,4 (3-Ac-CO); ESI-MS 528 [M+Na]⁺.

3β-Acetoxiandroszt-5-én-17β-metándiil-diacetát (39)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,75 (s, 1H, 18-H₃), 1,00 (s, 1H, 19-H₃), 2,02 (s, 3H, 3β-Ac-H₃), 2,03 (s, 3H, az egyik 20-OAc), 3,07 (s, 3H, a másik 20-OAc), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 8,86 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, C-20); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 12,6 (C-18), 19,3 (C-19), 20,6 (CH₂), 20,8 (az egyik 20-OAc-CH₃), 21,0 (a másik 20-OAc-CH₃), 21,4 (3-Ac-CH₃), 23,3 (CH₂), 24,0 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,5 (CH), 31,7 (CH₂), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 38,1 (CH₂), 38,4 (CH₂), 41,8 (C-13), 50,0 (CH), 52,7 (CH), 56,1 (CH), 73,8 (C-3), 91,3 (C-20), 122,3 (C-6), 139,7 (C-5), 168,7 (az egyik 20-Ac-CO), 168,8 (a másik 20-Ac-CO), 170,5 (3-Ac-CO); ESI-MS 447 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (40a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,65 (s, 1H, 18-H₃), 1,01 (s, 1H, 19-H₃), 2,92 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,34 (m, 1H, 6-H), 7,49 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 8,03 (m, 2H, 2'-H és 6'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8 (CH₂), 24,6 (CH₂), 24,7 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,2 (CH₂), 37,8 (CH₂), 42,2 (CH₂), 44,8 (C-13), 47,5 (CH), 50,0 (CH), 55,9 (CH), 71,6 (C-3), 121,2 (C-6), 124,1 (C-1''), 126,7 (2C, C-2'' és C-6''), 128,9 (2C, C-3'' és C-5''), 131,4 (C-4''), 140,9 (C-5), 164,6 és 167,9 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 419 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (40b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,66 (s, 1H, 18-H₃), 1,01 (s, 1H, 19-H₃), 2,94 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, 17-H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,45 (dd, 1H, *J* = 7,9 Hz, *J* = 4,9 Hz, 5''-H), 8,34 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, 6''-H), 8,75 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 4''-H), 9,24 (s, 1H, 2''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8 (CH₂), 24,6 (CH₂), 24,8 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,3 (CH₂), 37,8 (CH₂), 42,2 (CH₂), 44,9 (C-13), 47,5 (CH), 50,0 (CH), 56,0 (CH), 71,6 (C-3), 120,7 (C-1''), 121,2 (C-6), 123,8 (C-5''), 134,0 (C-6''), 140,9 (C-5), 147,7 (C-4''), 152,2 (C-2''), 162,6 és 168,5 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 420 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (40c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,66 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,13 (m, 1H), 1,25–1,30 (m, 3H), 1,44–1,58 (m, 5H), 1,65 (m, 1H), 1,87 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,17–2,34 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,95 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 5,38 (s, 1H, 6-H), 7,89 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz, 3''-H és 5''-H), 8,81 (s, 2H, 2''-H és 6''-H); ESI-MS 420 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-{2'-[5'-(2''-fural)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (40d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,64 (s, 1H, 18-H₃), 1,00 (s, 1H, 19-H₃), 2,89 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz, 17-H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 6,57 (m, 1H, 4''-H), 7,11 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz, 3''-H), 7,61 (s, 1H, 5''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8 (CH₂), 24,6 (CH₂), 24,8 (CH₂), 31,5 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,1 (CH), 36,5 (C-10), 37,2 (CH₂), 37,7 (CH₂), 42,2 (CH₂), 44,9 (C-13), 47,4 (CH), 49,9 (CH), 55,9 (CH), 71,6 (C-3), 112,0 és 113,5 (2C, C-3'' és C-4''), 121,2 (C-6), 139,6 (C-5), 145,4 (C-5''), 157,6 (C-2''), 164,2 és 167,3 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 409 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-[2'-(5'-metil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (40e)

¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 0,62 (s, 3H, 18-H₃), 1,03 (s, 3H, 19-H₃), 1,19 (m, 3H), 1,28–1,59 (m, 7H), 1,69–2,22 (m, 9H), 2,51 (s, 3H, 5'-CH₃), 2,89 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,41 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H); ESI-MS 379 [M+Na]⁺.

3β-Hidroxi-17β-[2'-(5'-amino)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (40f)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,52 (s, 3H, 18-H₃), 0,94 (s, 3H, 19-H₃), 0,99 (m, 1H), 1,13–1,45 (m, 6H), 1,53–1,99 (m, 9H), 2,06–2,17 (m, 3H), 2,66 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,26 (m, 1H, 3-H), 4,61 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, 3-OH), 5,28 (m, 1H, 6-H), 6,81 (bs, 2H, NH₂); ESI-MS 358 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (41a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,67 (s, 1H, 18-H₃), 1,02 (s, 1H, 19-H₃), 2,03 (s, 3H, 3-Ac-H₃), 2,92 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, 17-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,49 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 8,02 (m, 2H, 2'-H és 6'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,6 (CH₂), 24,7 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,7 (CH₂), 38,1 (CH₂), 44,8 (C-13), 47,5 (CH), 49,9 (CH), 55,8 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 124,2 (C-1''), 126,7 (2C, C-2'' és C-6''), 128,9 (2C, C-3'' és C-5''), 131,4 (C-4''), 139,7 (C-5), 164,6 és 167,8 (2C, C-2' és C-5'), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 462 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (41b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,65 (s, 1H, 18-H₃), 1,02 (s, 1H, 19-H₃), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,94 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,44 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 4,9 Hz, 5''-H), 8,33 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, 6''-H), 8,74 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 4''-H), 9,23 (s, 1H, 2''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,6 (CH₂), 24,8 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,7 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,9 (C-13), 47,5 (CH), 49,9 (CH), 55,8 (CH), 73,8 (C-3), 120,7 (C-1''), 122,1 (C-6), 123,7 (C-5''), 134,0 (C-6''), 139,7 (C-5), 147,7 (C-4''), 152,1 (C-2''), 162,5 és 168,5 (2C, C-2' és C-5'), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 463 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (41c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,65 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,06 (m, 1H), 1,24–1,30 (m, 3H), 1,41–1,66 (m, 7H), 1,87 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,07 (m, 1H), 2,15–2,36 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,94 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,88 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, 3''-H és 5''-H), 8,79 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,6 (CH₂), 24,8 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,7 (CH₂), 38,0 (CH₂), 45,0 (C-13), 47,5 (CH), 49,9 (C-17), 55,9 (CH), 73,7 (C-3), 120,2 (C-6), 122,1 (2C, C-3'' és C-5''), 131,2 (C-4''), 139,7 (C-5), 150,8 (2C, C-2'' és C-6''), 162,8 és 169,0 (2C, C-5' és C-2'), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 462 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-{2'-[5'-(2''-fural)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszt-5-én (41d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,64 (s, 1H, 18-H₃), 1,02 (s, 1H, 19-H₃), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,90 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, 17-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 6,57 (m, 1H, 4''-H), 7,11 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz, 3''-H), 7,62 (bs, 1H, 5''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,6 (CH₂), 24,8 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,1 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,7 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,9 (C-13), 47,4 (CH), 49,9 (CH), 55,8 (CH), 73,8 (C-3), 112,0 és 113,4 (2C, C-3'' és C-4''), 122,2 (C-6), 139,7 (C-5), 145,3 (C-5''), 157,6 (C-2''), 164,2 és 167,2 (2C, C-2' és C-5'), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 451[M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-[2'-(5'-metil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (41e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,59 (s, 3H, 18-H₃), 1,01 (s, 3H, 19-H₃), 1,03 (m, 1H), 1,12–1,63 (m, 10H), 1,78–1,87 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,04 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,49 (s, 3H, 5'-CH₃), 2,79 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,37 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 6-H); ¹³C-NMR

(CDCl₃, 125 MHz): δ 11,0 (C-18), 13,3 (C-19), 19,3 (5'-CH₃), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,5 (CH₂), 24,7 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,0 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,6 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,5 (C-13), 47,3 (CH), 49,9 (C-17), 55,8 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 139,7 (C-5), 163,5 és 168,0 (2C, C-2' és C-5'), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 399 [M+H]⁺.

3 β -Acetoxi-17 β -[2'-(5'-amino)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (41f)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,53 (s, 3H, 18-H₃), 0,86 (m, 1H), 0,98 (s, 3H, 19-H₃), 1,08–1,87 (m, 16H), 1,98 (s, 3H, Ac-H₃), 2,11 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 4,45 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 6,81 (bs, 2H, NH₂); ESI-MS 400 [M+H]⁺.

***N,N*-Diacetil-3 β -hidroxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (42)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,76 (s, 3H, 18-H₃), 1,00 (m, 1H), 1,01 (s, 3H, 19-H₃), 1,07–1,17 (m, 2H), 1,25–1,66 (m, 7H), 1,72–1,87 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 2,19–2,34 (m, 5H), 2,42 (s, 6H, 2 \times Ac-H₃), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,23 (s, 1H, NH); ESI-MS 439 [M+Na]⁺.

***N,N*-Diacetil-3 β -acetoxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (43)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,75 (s, 3H, 18-H₃), 0,98 (m, 1H), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,09–1,16 (m, 2H), 1,28–1,36 (m, 2H), 1,48–1,87 (m, 9H), 2,00 (s, 3H, Ac-H₃), 2,03 (m, 1H), 2,17–2,34 (m, 5H), 2,40 (s, 6H, 2 \times Ac-H₃), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,69 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 12,9 (C-18), 19,2 (C-19), 21,0 (CH₂), 21,4 (3-Ac-CH₃), 23,7 (CH₂), 24,5 (CH₂), 25,1 (2C, 2 \times Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 31,7 (CH₂), 31,8 (CH), 36,6 (C-10), 37,1 (CH₂), 38,0 (2C, 2 \times CH₂), 44,5 (C-13), 49,9 (CH), 54,9 (C-17), 56,6 (CH), 74,0 (C-3), 122,2 (C-6), 139,7 (C-5), 170,8 (Ac-CO), 171,6 és 173,8 (3C, C-20 és 2 \times Ac-CO); ESI-MS 481 [M+Na]⁺.

***N*-Acetil-3 β -hidroxiandroszt-5-én-17 β -karbohidrazid (44)**

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,60 (s, 3H, 18-H₃), 0,90 (m, 1H), 0,94 (s, 3H, 19-H₃), 1,06–0,98 (m, 2H), 1,17–1,79 (m, 11H), 1,83 (s, 3H, 21-CH₃), 1,91–2,17 (m, 5H), 3,16 (m, 1H), 3,25 (m, 1H, 3-H), 4,60 (s, 1H, 3-OH), 5,27 (m, 1H, 6-H), 9,29 (bs, 1H, NH), 9,63 (s, 1H, NH); ESI-MS 397 [M+Na]⁺.

3 α -Klór-17 β -[2'-(5'-metil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszt-5-én (45)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,60 (s, 3H, 18-H₃), 1,00 (m, 1H), 1,03 (s, 3H, 19-H₃), 1,15–1,64 (m, 8H), 1,78–2,14 (m, 8H), 2,49 (m, 1H), 2,50 (s, 3H, 5'-CH₃), 2,54 (m, 1H), 2,80 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,76 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 11,0 (C-18), 13,3 (C-19), 19,3 (5'-CH₃), 20,7 (CH₂), 24,5 (CH₂), 24,7 (CH₂), 29,7 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,0 (CH), 33,3 (CH₂), 36,4 (C-10), 37,6 (CH₂), 39,1 (CH₂), 43,3 (C-13), 47,4 (CH), 49,9 (CH), 55,8 (CH), 60,1 (C-3), 122,1 (C-6), 140,9 (C-5), 163,6 és 168,0 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 375 [M+H]⁺.

***N*-Benzoil-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (46a)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,99 (s, 3H, 18-H₃), 1,05 (s, 3H, 19-H₃), 1,12 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,52–1,71 (m, 5H), 1,85 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,04 (m, 1H), 2,19–2,33 (m, 4H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 6,61 (s, 1H, 16-H), 7,40 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, 3'-H és 5'-H), 7,50 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, 4'-H), 7,84 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz, 2'-H és 6'-H), 9,19 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, NH), 9,70 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,1 (CH), 31,4 (CH₂), 32,1 (CH₂), 34,5 (CH₂), 36,7 (C-10), 36,8 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,6 (C-13), 50,3 (CH), 56,3 (CH), 73,8 (C-3), 121,9 (C-6), 127,3 (2C, C-2' és C-6'), 128,6 (2C, C-3' és C-5'), 131,4 (C-1'), 132,2 (C-4'), 138,7 (C-16), 140,1 (C-5), 147,1 (C-17), 163,0 (C-21), 164,5 (C-20), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 477 [M+H]⁺.

***N*-(Piridil-3-karbonil)-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (46b)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,97 (s, 3H, 18-H₃), 1,04 (s, 3H, 19-H₃), 1,12 (m, 1H), 1,38–1,69 (m, 8H), 1,82–1,87 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,02 (s, 4H, Ac-H₃ és 1H), 2,15–2,33 (m, 4H), 4,58 (m, 1H,

3-H), 5,37 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz, 6-H), 6,61 (s, 1H, 16-H), 7,33 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz és $J = 7,5$ Hz, 5'-H), 8,14 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 4'-H), 8,70 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, 6'-H), 9,05 (s, 1H, 2'-H), 9,14 (bs, 1H, NH), 10,34 (bs, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 16,2 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (CH_2), 21,4 (Ac- CH_3), 27,6 (CH_2), 30,1 (CH), 31,4 (CH_2), 32,1 (CH_2), 34,5 (CH_2), 36,7 (C-10), 36,9 (CH_2), 38,0 (CH_2), 46,6 (C-13), 50,3 (CH), 56,3 (CH), 73,7 (C-3), 121,9 (C-6), 123,3 (C-5'), 127,3 (C-3'), 135,0 (C-4'), 139,1 (C-16), 140,1 (C-5), 147,0 (C-17), 148,7 (C-6'), 152,8 (C-2'), 163,2 (C-20), 163,6 (C-21), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-(Piridil-4-karbonil)-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (46c)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,99 (s, 3H, 18- H_3), 1,05 (s, 3H, 19- H_3), 1,13 (m, 1H), 1,24–1,70 (m, 7H), 1,83–1,88 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 2,02 (s, 3H, Ac- H_3), 2,06 (m, 1H), 2,15–2,33 (m, 4H), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,38 (s, 1H, 6-H), 6,61 (s, 1H, 16-H), 7,67 (d, 2H, $J = 4,0$ Hz, 3'-H és 5'-H), 8,69 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz, 2'-H és 6'-H), 9,03 (bs, 1H, NH), 10,36 (bs, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 16,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (CH_2), 21,4 (Ac- CH_3), 27,7 (CH_2), 30,1 (CH), 31,4 (CH_2), 32,1 (CH_2), 34,5 (CH_2), 36,7 (C-10), 36,9 (CH_2), 38,1 (CH_2), 46,6 (C-13), 50,3 (CH), 56,4 (CH), 73,7 (C-3), 121,0 (2C, C-3' és C-5'), 121,9 (C-6), 138,4 (C-17), 139,4 (C-16), 140,1 (C-5), 147,0 (C-4'), 150,5 (2C, C-2' és C-6'), 162,8 (C-20), 163,6 (C-21), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-(Furil-2-karbonil)-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (46d)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,01 (s, 3H, 18- H_3), 1,05 (s, 3H, 19- H_3), 1,15 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,58–1,69 (m, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,03 (s, 3H, Ac- H_3), 2,06 (m, 1H), 2,22–2,36 (m, 4H), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 6,51 (s, 1H, 4'-H), 6,60 (s, 1H, 16-H), 7,18 (s, 1H, 3'-H), 7,47 (s, 1H, 5'-H), 8,84 (bs, 1H, NH), 9,11 (bs, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 16,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (CH_2), 21,4 (Ac- CH_3), 27,7 (CH_2), 30,1 (CH), 31,4 (CH_2), 32,1 (CH_2), 34,5 (CH_2), 36,8 (C-10), 36,9 (CH_2), 38,1 (CH_2), 46,7 (C-13), 50,3 (CH), 56,4 (CH), 73,8 (C-3), 112,2 (C-4'), 115,8 (C-3'), 121,9 (C-6), 138,6 (C-16), 140,2 (C-5), 144,9 (C-5'), 145,7 (C-2'), 147,2 (C-17), 155,6 (C-21), 163,0 (C-20), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-Acetil-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (46e)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,99 (s, 3H, 18- H_3), 1,04 (s, 3H, 19- H_3), 1,10–1,15 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,53–1,71 (m, 5H), 1,82–1,88 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,02 (s, 3H, Ac- H_3), 2,05 (s, 3H, 21- CH_3), 2,17–2,34 (m, 4H), 4,58 (m, 1H, 3-H), 5,37 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, 6-H), 6,54 (s, 1H, 16-H), 9,02 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, NH), 9,55 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 16,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (CH_2), 20,7 (21- CH_3), 21,4 (Ac- CH_3), 27,6 (CH_2), 30,1 (CH), 31,4 (CH_2), 32,1 (CH_2), 34,6 (CH_2), 36,7 (C-10), 36,9 (CH_2), 38,0 (CH_2), 46,6 (C-13), 50,3 (CH), 56,4 (CH), 73,8 (C-3), 121,9 (C-6), 138,5 (C-16), 140,1 (C-5), 147,1 (C-17), 162,8 (C-20), 167,4 (C-21), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-Aminokarbonil-3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién-17-karbohidrazid (46f)**

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ 0,91 (s, 3H, 18- H_3), 1,01 (s, 3H, 19- H_3), 1,08 (m, 1H), 1,29–1,33 (m, 2H), 1,49–1,63 (m, 5H), 1,77–1,84 (m, 3H), 1,98 (s, 5H, Ac- H_3 és 2H), 2,14–2,28 (m, 4H), 4,45 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 5,84 (s, 2H, NH_2), 6,50 (s, 1H, 16-H), 7,67 (bs, 1H, NH), 9,42 (bs, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz): δ 15,9 (C-18), 18,8 (C-19), 20,1 (CH_2), 20,9 (Ac- CH_3), 27,3 (CH_2), 29,6 (CH), 30,9 (CH_2), 31,4 (CH_2), 34,0 (CH_2), 36,2 (CH_2), 36,3 (CH_2), 37,6 (CH_2), 46,2 (C-13), 49,8 (CH), 55,8 (CH), 73,1 (C-3), 114,9 (C-21), 121,7 (C-6), 135,7 (C-16), 139,8 (C-5), 147,3 (C-17), 164,7 (C-20), 169,6 (Ac-CO); ESI-MS 438 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3 β -Acetoxi-17-[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (47a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,08 (s, 3H, 18- H_3), 1,09 (s, 3H, 19- H_3), 1,25 (m, 1H), 1,56–1,80 (m, 8H), 1,90 (m, 2H), 2,03 (s, 3H, Ac- H_3), 2,06 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,33–2,44 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,40 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz, 6-H), 6,74 (s, 1H, 16-H), 7,50 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 8,06 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, 2''-H és 6''-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,2

(C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 32,5 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,8 (C-10), 38,1 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 56,7 (CH), 73,8 (C-3), 121,9 (C-6), 124,1 (C-1''), 126,8 (2C, C-2'' és C-6''), 128,9 (2C, C-3'' és C-5''), 131,5 (C-4''), 137,4 (C-16), 139,1 (C-5), 140,2 (C-17), 161,9 és 163,7 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 459 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17-{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (47b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,07 (s, 3H, 18-H₃), 1,08 (s, 3H, 19-H₃), 1,10–1,18 (m, 2H), 1,52–1,79 (m, 7H), 1,88 (m, 2H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,07 (m, 1H), 2,14–2,20 (m, 1H), 2,29–2,45 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,40 (s, 1H, 6-H), 6,78 (s, 1H, 16-H), 7,44 (dd, 1H, *J* = 5,0 Hz és *J* = 7,5 Hz, 5''-H), 8,35 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, 4''-H), 8,75 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz, 6''-H), 9,26 (s, 1H, 2''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,2 (CH), 31,4 (CH₂), 32,5 (CH₂), 34,7 (CH₂), 36,8 (2C, C-10 és CH₂), 38,0 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,3 (CH), 56,7 (CH), 73,8 (C-3), 120,5 (C-3''), 121,9 (C-6), 123,7 (C-5''), 134,0 (C-4''), 138,4 (C-16), 138,8 (C-5), 140,2 (C-17), 147,8 (C-6''), 152,2 (C-2''), 161,6 és 162,3 (2C, C-2' és C-5'), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 460 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17-{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (47c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,08 (s, 3H, 18-H₃), 1,09 (s, 3H, 19-H₃), 1,14 (m, 1H), 1,53–1,81 (m, 8H), 1,89 (m, 2H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,08 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,40 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz, 6-H), 6,81 (s, 1H, 16-H), 7,91 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz, 3''-H és 5''-H), 8,80 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,2 (CH), 31,4 (CH₂), 32,6 (CH₂), 34,7 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,9 (C-13), 50,3 (CH), 56,7 (CH), 73,8 (C-3), 120,2 (2C, C-3'' és C-5''), 121,9 (C-6), 131,1 (C-4''), 138,8 (C-17), 138,9 (C-16), 140,2 (C-5), 150,8 (2C, C-2'' és C-6''), 161,9 és 162,7 (2C, C-2' és C-5'), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 460 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17-{2'-[5'-(2''-furyl)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (47d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,09 (s, 3H, 19-H₃), 1,24 (m, 1H), 1,51–1,79 (m, 8H), 1,89 (m, 2H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,07 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,32–2,43 (m, 3H), 2,57 (m, 1H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,40 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, 6-H), 6,58 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz, 4''-H), 6,73 (s, 1H, 16-H), 7,15 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz, 3''-H), 7,63 (s, 1H, 5''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 29,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 32,5 (CH₂), 34,7 (CH₂), 36,9 (C-10), 38,1 (CH₂), 46,8 (CH₂), 50,3 (CH), 56,7 (CH), 73,8 (C-3), 112,1 (C-4''), 113,8 (C-3''), 121,9 (C-6), 137,9 (C-16), 138,7 (C-17), 139,7 (C-2''), 140,2 (C-5), 145,5 (C-5''), 147,2 és 161,2 (2C, C-2' és C-5'), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 449 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17-{2'-(5'-metil)-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (47e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,07 (s, 3H, 19-H₃), 1,14 (m, 1H), 1,45–1,88 (m, 10H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,10 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 2,51 (s, 4H, 5'-CH₃ és 1H), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,38 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz, 6-H), 6,57 (s, 1H, 16-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 10,9 (C-18), 15,9 (C-19), 19,2 (5'-CH₃), 20,6 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,2 (CH), 31,5 (CH₂), 32,3 (CH₂), 34,7 (CH₂), 36,8 (2C, C-10 és CH₂), 38,1 (CH₂), 46,6 (C-13), 50,3 (CH), 56,6 (CH), 73,8 (C-3), 121,9 (C-6), 136,7 (C-16), 139,1 (C-17), 140,2 (C-5), 162,1 és 162,7 (2C, C-2' és C-5'), 170,4 (Ac-CO); ESI-MS 397 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17-{2'-(5'-amino)-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (47f)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,94 (s, 3H, 18-H₃), 1,03 (s, 3H, 19-H₃), 1,08 (m, 1H), 1,17–1,67 (m, 8H), 1,77–1,85 (m, 2H), 1,98 (s, 3H, Ac-H₃), 2,07 (m, 2H), 2,28 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 4,46 (m, 1H, 3-H), 5,37 (s, 1H, 6-H), 6,24 (s, 1H, 16-H), 7,10 (s, 2H, NH₂); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 15,8 (C-18), 18,8 (C-19), 20,1 (CH₂), 21,0 (Ac-CH₃), 27,3 (CH₂), 29,7 (CH), 30,8 (CH₂), 31,5 (CH₂), 34,4 (CH₂), 36,2 (CH₂), 36,3 (CH₂), 37,6 (CH₂), 46,0 (C-13), 49,7 (CH), 56,0 (CH), 73,1 (C-3), 121,7 (C-6), 132,0 (C-16), 138,6 (C-17), 139,8 (C-5), 154,9 és 163,0 (2C, C-2' és C-5'), 169,6 (Ac-CO); ESI-MS 398 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (48a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,08 (s, 6H, 18-H₃ és 19-H₃), 1,24 (m, 1H), 1,51–1,87 (m, 10H), 2,04–2,42 (m, 5H), 2,58 (m, 1H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,37 (s, 1H, 6-H), 6,74 (s, 1H, 16-H), 7,49 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 8,05 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 31,6 (CH₂), 32,5 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,7 (C-10), 37,1 (CH₂), 42,2 (CH₂), 46,8 (CH₂), 50,4 (CH), 56,8 (CH), 71,6 (C-3), 120,9 (C-6), 124,0 (C-1''), 126,8 (2C, C-2'' és C-6''), 128,9 (2C, C-3'' és C-5''), 131,5 (C-4''), 137,5 (C-16), 139,1 (C-5), 141,3 (C-17), 161,9 és 163,7 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 417 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (48b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,08 (s, 6H, 18-H₃ és 19-H₃), 1,09 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,48–1,87 (m, 8H), 2,04–2,58 (m, 6H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,37 (s, 1H, 6-H), 6,79 (s, 1H, 16-H), 7,45 (m, 1H, 5''-H), 8,36 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, 4''-H), 8,75 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, 6''-H), 9,26 (s, 1H, 2''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 29,6 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 32,6 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,7 (C-10), 37,1 (CH₂), 42,2 (CH₂), 46,8 (CH₂), 50,4 (CH), 56,8 (CH), 71,6 (C-3), 120,6 (C-3''), 120,9 (C-6), 123,8 (C-5''), 134,1 (C-4''), 138,5 (C-16), 138,8 (C-5), 141,4 (C-17), 147,8 (C-6''), 152,2 (C-2''), 161,6 és 162,4 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 418 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (48c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,07 (s, 3H, 18-H₃), 1,08 (s, 3H, 19-H₃), 1,24 (m, 1H), 1,48–1,88 (m, 10H), 2,06 (m, 1H), 2,15–2,34 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,37 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz, 6-H), 6,81 (s, 1H, 16-H), 7,91 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz, 3''-H és 5''-H), 8,79 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 31,6 (CH₂), 32,6 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,7 (C-10), 37,1 (CH₂), 42,2 (CH₂), 46,9 (CH₂), 50,4 (CH), 56,8 (CH), 71,6 (C-3), 120,3 (2C, C-3'' és C-5''), 120,9 (C-6), 131,1 (C-4''), 138,8 (C-17), 139,0 (C-16), 141,4 (C-5), 150,7 (2C, C-2'' és C-6''), 161,9 és 162,8 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 418 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-{2'-[5'-(2''-fural)]-1',3',4'-oxadiazolil}androszta-5,16-dién (48d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,07 (s, 3H, 19-H₃), 1,09 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,50–1,87 (m, 9H), 2,03–2,42 (m, 5H), 2,56 (m, 1H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,37 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz, 6-H), 6,58 (t, 1H, *J* = 1,5 Hz, 4''-H), 6,73 (s, 1H, 16-H), 7,15 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz, 3''-H), 7,62 (s, 1H, 5''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,0 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 31,6 (CH₂), 32,5 (CH₂), 34,7 (CH₂), 36,7 (C-10), 37,1 (CH₂), 42,2 (CH₂), 46,8 (CH₂), 50,4 (CH), 56,8 (CH), 71,6 (C-3), 112,1 (C-4''), 113,8 (C-3''), 120,9 (C-6), 137,9 (C-16), 138,7 (C-17), 141,3 (C-2''), 141,3 (C-5), 145,5 (C-5''), 156,6 és 161,2 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 407 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[2'-(5'-metil)-1',3',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (48e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,06 (s, 3H, 19-H₃), 1,09 (m, 1H), 1,45–1,87 (m, 11H), 2,02–2,14 (m, 2H), 2,22–2,38 (m, 3H), 2,51 (s, 3H, 5'-CH₃), 3,52 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 6,58 (s, 1H, 16-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 10,9 (C-18), 15,9 (C-19), 19,3 (5'-CH₃), 20,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 31,6 (CH₂), 32,3 (CH₂), 34,7 (CH₂), 36,7 (C-10), 37,1 (CH₂), 42,2 (CH₂), 46,6 (C-13), 50,4 (CH), 56,8 (CH), 71,6 (C-3), 121,0 (C-6), 136,8 (C-16), 139,1 (C-17), 141,3 (C-5), 162,1 és 162,7 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 355 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[2'-(5'-amino)-1',3',4'-oxadiazolil]androszta-5,16-dién (48f)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,94 (s, 3H, 18-H₃), 1,00 (s, 5H, 19-H₃ és 2H), 1,32–1,78 (m, 9H), 1,97–2,18 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,26 (m, 1H, 3-H), 4,60 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, 3-OH), 5,29 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz, 6-H), 6,24 (s, 1H, 16-H), 7,10 (s, 2H, NH₂); ESI-MS 356 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-(16R,17S)-1'-fenilkarbotioil-3'-tioilpirazolidino[4',5':17,16]androszt-5-én (49)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,66 (s, 3H, 18-H₃), 1,01 (s, 3H, 19-H₃), 1,08–1,19 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,52–1,70 (m, 5H), 1,80–1,88 (m, 3H), 1,94–2,00 (m, 1H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,12 (m, 1H), 2,28–2,37 (m, 2H), 3,14 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,18 (m, 1H, 16-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,47 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,96 (m, 2H, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,5 (C-18), 19,3 (C-19), 20,4 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 31,5 (CH₂), 31,7 (CH), 36,4 (CH₂), 36,6 (C-10), 36,9 (CH₂), 37,3 (CH₂), 38,0 (CH₂), 38,7 (CH), 46,4 (C-13), 49,9 (CH), 54,3 (CH), 64,8 (CH), 73,7 (C-3), 122,0 (C-6), 127,8 (2C, C-2'' és C-6''), 129,1 (2C, C-3'' és C-5''), 130,1 (C-1''), 131,0 (C-4''), 139,8 (C-5), 167,3 és 168,4 (2C, 2×C=S), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 509 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-(16R,17S)-1'-fenilkarbotioil-3'-tioilpirazolidino[4',5':17,16]androszt-5-én (50)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,66 (s, 3H, 18-H₃), 0,99 (s, 3H, 19-H₃), 1,04–1,11 (m, 2H), 1,40–1,66 (m, 5H), 1,83 (m, 4H), 1,92–2,31 (m, 6H), 3,13 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, 17-H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 4,17 (m, 1H, 16-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,47 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,95 (m, 2H, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,5 (CH₂), 31,4 (CH₂), 31,5 (CH₂), 31,7 (CH), 36,4 (CH₂), 36,5 (C-10), 37,1 (CH₂), 37,3 (CH₂), 38,7 (CH), 42,1 (CH₂), 46,3 (C-13), 49,9 (CH), 54,4 (CH), 64,8 (CH), 71,5 (C-3), 120,9 (C-6), 127,8 (2C, C-2'' és C-6''), 129,1 (2C, C-3'' és C-5''), 130,1 (C-1''), 131,0 (C-4''), 140,9 (C-5), 167,3 és 168,4 (2C, 2×C=S); ESI-MS 467 [M+H]⁺.

N-Benzoil-3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbohidrazid (51a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,72 (s, 3H, 18-H₃), 0,85 (m, 1H), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,28 (m, 4H), 1,43–1,59 (m, 6H), 1,71 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,18 (m, 1H), 2,31 (m, 3H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,36 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, 3'-H és 5'-H), 7,48 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz, 4'-H), 7,81 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz, 2'-H és 6'-H), 8,78 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, NH), 9,91 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 23,5 (CH₂), 24,6 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 31,9 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,9 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,3 (C-13), 49,9 (CH), 54,7 (C-17), 56,2 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 127,3 (2C, C-2' és C-6'), 128,5 (2C, C-3' és C-5'), 131,4 (C-1'), 132,1 (C-4'), 139,7 (C-5), 164,6 (C-21), 170,6 (Ac-CO), 171,1 (C-20); ESI-MS 479 [M+H]⁺.

N-(Piridil-3-karbonil)-3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbohidrazid (51b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,72 (s, 3H, 18-H₃), 0,98 (m, 1H), 1,01 (s, 3H, 19-H₃), 1,12 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,45–1,59 (m, 5H), 1,73 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,08 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,31 (m, 1H, 5'-H), 8,10 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, 4'-H), 8,62 (bs, 1H, NH), 8,69 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz, 6'-H), 9,01 (s, 1H, 2'-H), 10,39 (bs, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 23,5 (CH₂), 24,6 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 31,9 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,9 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,4 (C-13), 49,9 (CH), 54,8 (C-17), 56,3 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 123,3 (C-5'), 127,2 (C-3'), 135,0 (C-4'), 139,7 (C-5), 148,7 (C-6'), 152,7 (C-2'), 163,2 (C-21), 170,6 (Ac-CO), 171,9 (C-20); ESI-MS 480 [M+H]⁺.

N-(Piridil-4-karbonil)-3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbohidrazid (51c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,72 (s, 3H, 18-H₃), 0,99 (m, 1H), 1,01 (s, 3H, 19-H₃), 1,10–1,14 (m, 2H), 1,24–1,33 (m, 3H), 1,42–1,86 (m, 10H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,17 (m, 1H), 2,31 (m, 3H), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,61 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz, 3'-H és 5'-H), 8,60 (bs, 1H, NH), 8,64 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz, 2'-H és 6'-H), 10,57 (bs, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 23,5 (CH₂), 24,6 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,7 (CH₂), 31,9 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,9 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,5 (C-13), 49,9 (CH), 54,8 (C-17), 56,3 (CH), 73,8 (C-3), 121,0 (2C, C-3' és C-5'), 122,2 (C-6), 138,4 (C-4'), 139,7 (C-5), 150,3 (2C, C-2' és C-6'), 163,0 (C-21), 170,6 (Ac-CO), 172,2 (C-20); ESI-MS 480 [M+H]⁺.

***N*-(Furil-2-karbonil)-3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbohidrazid (51d)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,74 (s, 3H, 18-H₃), 0,98 (m, 1H), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,12 (m, 2H), 1,29–1,74 (m, 10H), 1,86 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,10 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 6,48 (s, 1H, 4'-H), 7,15 (s, 1H, 3'-H), 7,44 (s, 1H, 5'-H), 8,54 (bs, 1H, NH), 9,42 (bs, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,0 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 23,5 (CH₂), 24,6 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 31,9 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,9 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,3 (C-13), 49,9 (CH), 54,7 (C-17), 56,3 (CH), 73,8 (C-3), 112,0 (C-4'), 115,7 (C-3'), 122,2 (C-6), 139,7 (C-5), 144,9 (C-5'), 145,7 (C-2'), 155,8 (C-21), 170,6 (Ac-CO), 171,2 (C-20); ESI-MS 469 [M+H]⁺.

***N*-Acetil-3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbohidrazid (51e)**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,69 (s, 3H, 18-H₃), 0,98 (m, 1H), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,12 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,40–1,59 (m, 5H), 1,70–1,86 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,03 (s, 3H, 21-CH₃), 2,15–2,31 (m, 4H), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 8,58 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, NH), 9,57 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,3 (C-19), 20,6 (21-CH₃), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 23,5 (CH₂), 24,6 (CH₂), 27,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 31,9 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,9 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,3 (C-13), 49,9 (CH), 54,6 (C-17), 56,3 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 139,7 (C-5), 167,5 (C-21), 170,5 (Ac-CO), 170,7 (C-20); ESI-MS 417 [M+H]⁺.

***N*-Aminokarbonil-3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-karbohidrazid (51f)**

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,60 (s, 3H, 18-H₃), 0,97 (s, 3H, 19-H₃), 1,05 (m, 2H), 1,17–1,44 (m, 6H), 1,53–1,90 (m, 9H), 1,98 (s, 3H, Ac-H₃), 2,14 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 4,45 (m, 1H, 3-H), 5,34 (m, 1H, 6-H), 5,77 (bs, 2H, NH₂), 7,69 (bs, 1H, NH), 9,13 (bs, 1H, NH); ESI-MS 440 [M+Na]⁺.

3β-Acetoxi-17β-[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (52a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,64 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,06 (m, 1H), 1,13–1,30 (m, 2H), 1,39–1,45 (m, 3H), 1,53–1,66 (m, 4H), 1,88 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,06 (m, 2H), 2,25–2,41 (m, 4H), 3,14 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,40 (s, 1H, 6-H), 7,46 (m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,95 (d, 2H, *J* = 3,5 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,7 (CH₂), 27,7 (CH₂), 27,9 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,2 (CH), 36,7 (C-10), 36,9 (CH₂), 37,5 (CH₂), 38,1 (CH₂), 44,7 (C-13), 50,0 (CH), 52,1 (C-17), 56,2 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 127,8 (2C, C-2'' és C-6''), 129,0 (2C, C-3'' és C-5''), 130,4 (C-1''), 130,7 (C-4''), 139,8 (C-5), 167,7 (1C, C-2' vagy C-5'), 170,5 (Ac-CO), 170,7 (1C, C-2' vagy C-5'); ESI-MS 477 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-{2'-[5'-(3''-piridil)]-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (52b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,64 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,05–1,66 (m, 11H), 1,87 (m, 3H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,06 (m, 1H), 2,25–2,41 (m, 4H), 3,16 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (s, 1H, 6-H), 7,42 (dd, 1H, *J* = 5,0 Hz és *J* = 8,0 Hz, 5''-H), 8,31 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, 4''-H), 8,69 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz, 6''-H), 9,10 (s, 1H, 2''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,7 (CH₂), 27,7 (CH₂), 28,0 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,2 (CH), 36,6 (C-10), 36,9 (CH₂), 37,4 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,8 (C-13), 50,0 (CH), 52,1 (C-17), 56,2 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 123,9 (C-5''), 126,8 (C-3''), 134,7 (C-4''), 139,7 (C-5), 148,7 (C-6''), 151,4 (C-2''), 164,3 (1C, C-2' vagy C-5'), 170,5 (Ac-CO), 171,5 (1C, C-2' vagy C-5'); ESI-MS 478 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-{2'-[5'-(4''-piridil)]-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (52c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,63 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,06 (m, 1H), 1,14–1,66 (m, 10H), 1,87 (m, 3H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,07 (m, 1H), 2,26–2,43 (m, 4H), 3,17 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,82 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz, 3''-H és 5''-H), 8,74 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz, 2''-H és 6''-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4

(Ac-CH₃), 24,7 (CH₂), 27,7 (CH₂), 28,1 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,2 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,4 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,9 (C-13), 50,0 (CH), 52,2 (C-17), 56,2 (CH), 73,8 (C-3), 121,5 (2C, C-3" és C-5"), 122,2 (C-6), 137,5 (C-4"), 139,8 (C-5), 150,6 (2C, C-2" és C-6"), 165,3 (1C, C-2' vagy C-5'), 170,5 (Ac-CO), 172,5 (1C, C-2' vagy C-5'); ESI-MS 478 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-{2'-[5'-(2"-fúril)]-1',3',4'-tiadiazolil}androszt-5-én (52d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,62 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,06 (m, 1H), 1,13–1,18 (m, 1H), 1,23–1,29 (m, 1H), 1,38–1,65 (m, 7H), 1,86 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,06 (m, 1H), 2,22–2,41 (m, 4H), 3,13 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 6-H), 6,55 (dd, 1H, *J* = 1,5 Hz és *J* = 3,5 Hz, 4"-H), 7,12 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz, 3"-H), 7,56 (s, 1H, 5"-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,7 (CH₂), 27,7 (CH₂), 28,0 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,2 (CH), 36,6 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,4 (CH₂), 38,0 (CH₂), 44,7 (C-13), 50,0 (CH), 51,8 (C-17), 56,1 (CH), 73,8 (C-3), 110,9 és 112,3 (2C, C-3" és C-4"), 122,2 (C-6), 139,7 (C-5), 144,5 (C-5"), 145,9 (C-2"), 157,9 és 169,9 (2C, C-2' és C-5'), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 467 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17β-[2'-(5'-metil)-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (52e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,59 (s, 3H, 18-H₃), 1,01 (s, 3H, 19-H₃), 1,06 (m, 1H), 1,13–1,64 (m, 9H), 1,80–1,87 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,02 (s, 3H, Ac-H₃), 2,05 (m, 1H), 2,19–2,32 (m, 4H), 2,73 (s, 3H, 5'-CH₃), 3,06 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, 6-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,0 (C-18), 15,6 (C-19), 19,3 (5'-CH₃), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 24,6 (CH₂), 27,7 (CH₂), 27,9 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,2 (CH), 36,7 (C-10), 37,0 (CH₂), 37,4 (CH₂), 38,1 (CH₂), 44,4 (C-13), 50,0 (CH), 52,0 (C-17), 56,1 (CH), 73,8 (C-3), 122,2 (C-6), 139,7 (C-5), 164,2 (1C, C-2' vagy C-5'), 170,5 (Ac-CO), 171,3 (1C, C-2' vagy C-5'); ESI-MS 415 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-[2'-(5'-fenil)-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (53a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,65 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,26–1,62 (m, 10H), 1,86 (m, 3H), 2,02–2,08 (m, 2H), 2,22–2,43 (m, 4H), 3,14 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 5,38 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz, 6-H), 7,46 (t, 3H, *J* = 3,0 Hz, 3"-H, 4"-H és 5"-H), 7,96 (2H, t, *J* = 3,0 Hz, 2"-H és 6"-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8 (CH₂), 24,7 (CH₂), 28,0 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 32,3 (CH), 36,6 (C-10), 37,3 (CH₂), 37,5 (CH₂), 42,2 (CH₂), 44,7 (C-13), 50,2 (CH), 52,1 (C-17), 56,3 (CH), 71,7 (C-3), 121,3 (C-6), 127,8 (2C, C-2" és C-6"), 129,1 (2C, C-3" és C-5"), 130,4 (C-1"), 130,8 (C-4"), 140,9 (C-5), 167,7 és 170,8 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 435 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-{2'-[5'-(3"-piridil)]-1',3',4'-tiadiazolil}androszt-5-én (53b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,66 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,25–1,67 (m, 8H), 1,88 (m, 4H), 2,04 (m, 3H), 2,22–2,42 (m, 4H), 3,18 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,49 (dd, 1H, *J* = 5,0 Hz és *J* = 7,5 Hz, 5"-H), 8,39 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, 4"-H), 8,72 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz, 6"-H), 9,13 (s, 1H, 2"-H); ESI-MS 436 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-{2'-[5'-(4"-piridil)]-1',3',4'-tiadiazolil}androszt-5-én (53c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,65 (s, 3H, 18-H₃), 0,86 (m, 3H), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,42–2,09 (m, 11H), 2,22–2,41 (m, 5H), 3,20 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,82 (bs, 2H, 3"-H és 5"-H), 8,74 (bs, 2H, 2"-H és 6"-H); ESI-MS 436 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-{2'-[5'-(3"-fúril)]-1',3',4'-tiadiazolil}androszt-5-én (53d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,62 (s, 3H, 18-H₃), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,23–1,64 (m, 10H), 1,85 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,22–2,37 (m, 4H), 3,12 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 5,36 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz, 6-H), 6,55 (dd, 1H, *J* = 1,5 Hz és *J* = 3,5 Hz, 4"-H), 7,12 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz, 3"-H), 7,56 (s, 1H, 5"-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,1 (C-18), 19,4 (C-19), 20,7 (CH₂), 24,7 (CH₂), 28,0 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,2 (CH), 36,6 (C-10), 37,2 (CH₂), 37,4 (CH₂), 42,2 (CH₂), 44,7

(C-13), 50,1 (CH), 51,9 (C-17), 56,2 (CH), 71,6 (C-3), 110,9 és 112,3 (2C, C-3'' és C-4''), 121,2 (C-6), 140,9 (C-5), 144,5 (C-5''), 145,9 (C-2''), 157,9 és 169,9 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 425 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17β-[2'-(5'-metil)-1',3',4'-tiadiazolil]androszt-5-én (53e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,58 (s, 3H, 18-H₃), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,02 (m, 1H), 1,19–1,63 (m, 7H), 1,83–2,06 (m, 7H), 2,19–2,32 (m, 4H), 2,73 (s, 3H, 5'-CH₃), 3,05 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, 17-H), 3,52 (m, 1H, 3-H), 5,35 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, 6-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 13,0 (C-18), 15,6 (C-19), 19,4 (5'-CH₃), 20,7 (CH₂), 24,6 (CH₂), 27,9 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,7 (CH₂), 32,2 (CH), 36,6 (C-10), 37,2 (CH₂), 37,4 (CH₂), 42,2 (CH₂), 44,4 (C-13), 50,1 (CH), 52,0 (C-17), 56,1 (CH), 71,6 (C-3), 121,2 (C-6), 140,9 (C-5), 164,3 és 171,3 (2C, C-2' és C-5'); ESI-MS 373 [M+H]⁺.

3β-Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-fenilhidrazon (55a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,07 (s, 3H, 18-H₃), 1,16 (m, 2H), 1,10 (s, 3H, 19-H₃), 1,44–1,50 (m, 2H), 1,56–1,76 (m, 6H), 1,86–1,90 (m, 2H), 1,99 (s, 3H, 20-CH₃), 2,02 (m, 1H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,21–2,26 (m, 1H), 2,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,76 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,41 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 6-H), 5,94 (s, 1H, 16-H), 6,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, 4'-H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, 3'-H és 5'-H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, 2'-H és 6'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 11,8 (C-21), 16,1 (C-18), 19,2 (C-19), 21,1 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,8 (CH₂), 30,3 (CH), 31,6 (2C, 2×CH₂), 35,9 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 57,0 (CH), 74,0 (C-3), 113,0 (2C, C-2' és C-6'), 119,7 (C-16), 122,3 (C-6), 129,2 (2C, C-3' és C-5'), 129,4 (C-4'), 140,1 (C-5), 140,7 (C-17), 145,3 (C-1'), 154,1 (C-20), 170,5 (Ac-CO).

3β-Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-metilfenilhidrazon (55b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,09 (s, 3H, 19-H₃), 1,16 (m, 1H), 1,43–1,49 (m, 2H), 1,57–1,76 (m, 6H), 1,89 (m, 3H), 1,96 (s, 3H, 20-CH₃), 2,01 (m, 1H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,23 (m, 1H), 2,28 (s, 3H, 4'-CH₃), 2,35 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,76 (m, 1H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,40 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 6-H), 5,90 (s, 1H, 16-H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2'-H és 6'-H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 3'-H és 5'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 11,7 (C-21), 16,1 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 (4'-CH₃), 21,1 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,8 (CH₂), 30,3 (CH), 31,6 (2C, 2×CH₂), 36,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,2 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 57,0 (CH), 74,0 (C-3), 113,0 (2C, C-2' és C-6'), 122,3 (C-6), 128,6 (C-16), 128,9 (C-4'), 129,7 (2C, C-3' és C-5'), 139,8 (C-17), 140,1 (C-5), 143,2 (C-1'), 154,3 (C-20), 170,5 (Ac-CO).

3β-Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-klórfenilhidrazon (55d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,05 (s, 3H, 18-H₃), 1,06 (m, 1H), 1,09 (s, 3H, 19-H₃), 1,15 (m, 1H), 1,42–1,49 (m, 2H), 1,56–1,67 (m, 4H), 1,70–1,77 (m, 1H), 1,86–1,94 (m, 3H), 1,97 (s, 3H, 20-CH₃), 2,00 (m, 1H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,24 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,70 (dd, *J* = 3,5 Hz, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,40 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 6-H), 5,94 (s, 1H, 16-H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2'-H és 6'-H), 7,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 3'-H és 5'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 11,8 (C-21), 16,1 (C-18), 19,3 (C-19), 21,1 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,8 (CH₂), 30,3 (CH), 31,6 (2C, 2×CH₂), 36,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,2 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 57,0 (CH), 74,0 (C-3), 114,1 (2C, C-2' és C-6'), 122,3 (C-6), 124,2 (C-4'), 129,1 (2C, C-3' és C-5'), 129,7 (C-16), 140,1 (C-5), 141,0 (C-17), 144,0 (C-1'), 154,0 (C-20), 170,5 (Ac-CO).

3β-Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-brómfenilhidrazon (55e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,05 (s, 3H, 18-H₃), 1,06 (m, 1H), 1,09 (s, 3H, 19-H₃), 1,15 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,56–1,75 (m, 6H), 1,85–1,89 (m, 2H), 1,96 (s, 3H, 20-CH₃), 2,01 (m, 1H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,20–2,26 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,68 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,40 (m, 1H, 6-H), 5,94 (s, 1H, 16-H), 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2'-H és 6'-H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 3'-H és 5'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 11,8 (C-21), 16,1 (C-18), 19,3 (C-19), 21,1 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,8 (CH₂), 30,3 (CH), 31,6 (2C, 2×CH₂), 36,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,2 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 57,0 (CH), 74,0 (C-3), 111,3 (C-4'), 114,6 (2C, C-2' és C-6'), 122,3 (C-6),

129,7 (C-16), 132,0 (2C, C-3' és C-5'), 140,1 (C-5), 141,0 (C-17), 144,5 (C-1'), 154,0 (C-20), 170,6 (Ac-CO).

3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-cianofenilhidrazon (55f)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,01 (m, 2H), 1,05 (s, 3H, 18-H₃), 1,08 (s, 3H, 19-H₃), 1,42–1,50 (m, 2H), 1,56–1,77 (m, 6H), 1,84–1,89 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,00 (s, 3H, 20-CH₃), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,24 (m, 1H), 2,33 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (d, J = 4,0 Hz, 1H, 6-H), 6,02 (s, 1H, 16-H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H, 2'-H és 6'-H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 2H, 3'-H és 5'-H), 7,55 (bs, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 12,0 (C-21), 16,1 (C-18), 19,2 (C-19), 21,1 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,8 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 31,7 (CH₂), 35,9 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 57,0 (CH), 73,9 (C-3), 101,3 (4'-CN), 112,8 (2C, C-2' és C-6'), 120,1 (C-4'), 122,2 (C-6), 131,5 (C-16), 133,6 (2C, C-3' és C-5'), 140,1 (C-5), 143,1 (C-17), 148,4 (C-1'), 153,7 (C-20), 170,6 (Ac-CO).

3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-4'-nitrofenilhidrazon (55g)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,05 (s, 3H, 18-H₃), 1,08 (s, 3H, 19-H₃), 1,13 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,59–1,72 (m, 5H), 1,85 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,03 (s, 6H, Ac-H₃ és 20-CH₃), 2,24–2,33 (m, 3H), 2,65 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 6,01 (s, 1H, 16-H), 7,04 (d, J = 6,0 Hz, 2H, 2'-H és 6'-H), 7,77 (bs, 1H, NH), 8,15 (d, J = 7,0 Hz, 2H, 3'-H és 5'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 12,1 (C-21), 16,1 (C-18), 19,2 (C-19), 21,0 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,5 (CH₂), 31,8 (CH₂), 35,9 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 57,0 (CH), 73,9 (C-3), 111,9 (2C, C-2' és C-6'), 122,2 (C-6), 126,2 (2C, C-3' és C-5'), 132,3 (C-16), 139,9 (C-17), 140,1 (C-5), 144,3 (C-1' vagy C-4'), 150,1 (C-1' vagy C-4'), 153,6 (C-20), 170,6 (Ac-CO).

3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-metilhidrazon (55h)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,97 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 19-H₃), 1,14 (m, 1H), 1,32–1,45 (m, 2H), 1,56–1,73 (m, 5H), 1,85 (s, 3H, 20-CH₃), 1,96 (m, 4H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,18 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,98 (s, 3H, *N*-Me), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H, 6-H), 5,84 (s, 1H, 16-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 12,1 (C-21), 15,9 (C-18), 19,2 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,8 (CH₂), 30,3 (CH), 31,4 (CH₂), 31,6 (CH₂), 35,7 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (*N*-Me), 38,2 (CH₂), 46,8 (C-13), 50,4 (CH), 57,1 (CH), 74,0 (C-3), 122,4 (C-6), 128,5 (C-16), 140,1 (C-5), 144,2 (C-17), 154,1 (C-20), 170,5 (Ac-CO).

3 β -Acetoxiandroszta-5,16-dién-20-on-szemikarbazon (55i)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,93 (s, 3H, 18-H₃), 0,98 (m, 1H), 1,01 (s, 3H, 19-H₃), 1,06 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,51–1,68 (m, 5H), 1,74–1,84 (m, 2H), 1,91 (s, 3H, 20-CH₃), 1,94 (m, 2H), 1,98 (s, 3H, Ac-H₃), 2,15 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,38 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H, 3-H), 5,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H, 6-H), 6,09 (s, 1H, 16-H), 9,08 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 13,4 (C-21), 15,9 (C-18), 18,8 (C-19), 20,4 (CH₂), 21,0 (Ac-CH₃), 27,3 (CH₂), 29,7 (CH), 30,9 (CH₂), 31,0 (CH₂), 35,5 (CH₂), 36,2 (C-10), 36,3 (CH₂), 37,6 (CH₂), 46,0 (C-13), 49,7 (CH), 56,4 (CH), 73,1 (C-3), 121,8 (C-6), 131,8 (C-16), 139,8 (C-5), 143,3 (C-17), 152,9 (C-20), 156,9 (CO-NH₂), 169,6 (Ac-CO).

3 β -Acetoxi-17-(1'-fenil-4'-formil-1'*H*-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (56a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,09 (s, 3H, 18-H₃), 1,13 (m, 2H), 1,17 (s, 3H, 19-H₃), 1,49 (m, 1H), 1,59–1,80 (m, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,10 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,36–2,40 (m, 4H), 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,43 (m, 1H, 6-H), 6,37 (s, 1H, 16-H), 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H, 4''-H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,44 (s, 1H, 5'-H), 9,97 (s, 1H, CHO); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (OAc), 27,8 (CH₂), 30,4 (CH), 31,6 (CH₂), 32,5 (CH₂), 35,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 48,1 (C-13), 50,5 (CH), 56,8 (CH), 73,9 (C-3), 119,3 (2C, C-2'' és C-6''), 122,3 (C-6), 123,9 (C-4'), 127,5 (C-5'), 129,6

(2C, C-3'' és C-5''), 130,1 (C-4''), 134,3 (C-16), 139,1 (C-1''), 140,1 (C-5), 145,6 (C-17), 151,0 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 185,1 (CHO); ESI-MS 485 [M+H]⁺.

3β-Acetoxy-17-[4'-formil-1'-(4''-metilfenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,10 (s, 3H, 18-H₃), 1,11–1,14 (m, 2H), 1,16 (s, 3H, 19-H₃), 1,48 (m, 1H), 1,56–1,81 (m, 6H), 1,88 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,06–2,18 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,40 (s, 3H, 4''-CH₃), 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,42 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 6-H), 6,35 (s, 1H, 16-H), 7,27 és 7,60 (2 d, *J* = 7,0 Hz, *J* = 8,5 Hz, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H), 8,40 (s, 1H, 5'-H), 9,96 (s, 1H, CHO); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,0 (4''-CH₃), 21,4 (Ac-CH₃), 27,8 (CH₂), 30,4 (CH), 31,6 (CH₂), 32,5 (CH₂), 35,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 48,1 (C-13), 50,5 (CH), 56,8 (CH), 73,9 (C-3), 119,2 (2C, C-2'' és C-6''), 122,3 (C-6), 123,7 (C-4'), 129,9 (C-5'), 130,0 (2C, C-3'' és C-5''), 134,1 (C-16), 136,9 (C-1''), 137,5 (C-4''), 140,1 (C-5), 145,6 (C-17), 150,9 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 185,2 (CHO); ESI-MS 499 [M+H]⁺.

3β-Acetoxy-17-[4'-formil-1'-(4''-metoxifenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,09 (s, 3H, 18-H₃), 1,12 (m, 2H), 1,15 (s, 3H, 19-H₃), 1,44–1,50 (m, 1H), 1,56–1,81 (m, 6H), 1,87 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,09–2,17 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 3,85 (2, 3H, 4''-OMe), 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,42 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 6-H), 6,33 (s, 1H, 16-H), 6,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,34 (s, 1H, 5'-H), 9,95 (s, 1H, CHO); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,4 (CH), 31,6 (CH₂), 32,5 (CH₂), 35,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 48,1 (C-13), 50,5 (CH), 55,6 (4''-OMe), 56,8 (CH), 73,9 (C-3), 114,6 (2C, C-3'' és C-5''), 120,8 (2C, C-2'' és C-6''), 122,3 (C-6), 123,6 (C-4'), 129,7 (C-5'), 132,7 (C-1''), 134,0 (C-16), 140,0 (C-5), 145,6 (C-17), 150,9 (C-3'), 159,0 (C-4''), 170,5 (Ac-CO), 185,2 (CHO); ESI-MS 515 [M+H]⁺.

3β-Acetoxy-17-[4'-formil-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,09 (s, 3H, 18-H₃), 1,11 (m, 1H), 1,15 (s, 3H, 19-H₃), 1,18 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,59–1,80 (m, 6H), 1,87 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,07 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,41 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 6-H), 6,36 (s, 1H, 16-H), 7,44 és 7,67 (2 d, *J* = 8,5 Hz, *J* = 9,0 Hz, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H), 8,41 (s, 1H, 5'-H), 9,96 (s, 1H, CHO); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,4 (CH), 31,6 (CH₂), 32,5 (CH₂), 35,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 48,1 (C-13), 50,5 (CH), 56,7 (CH), 73,9 (C-3), 120,4 (2C, C-2'' és C-6''), 122,3 (C-6), 124,1 (C-4'), 129,7 (2C, C-3'' és C-5''), 130,0 (C-5'), 133,1 (C-4''), 134,6 (C-16), 137,6 (C-1''), 140,0 (C-5), 145,4 (C-17), 151,2 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 185,0 (CHO); ESI-MS 519 [M+H]⁺.

3β-Acetoxy-17-[1'-(4''-brómfenil)-4'-formil-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,09 (s, 3H, 18-H₃), 1,11 (m, 1H), 1,15 (s, 3H, 19-H₃), 1,18 (m, 1H), 1,43–1,49 (m, 1H), 1,56–1,73 (m, 5H), 1,75–1,80 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,09 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,42 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 6-H), 6,36 (s, 1H, 16-H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 8,41 (s, 1H, 5'-H), 9,96 (s, 1H, CHO); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,4 (CH), 31,6 (CH₂), 32,5 (CH₂), 35,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 48,1 (C-13), 50,5 (CH), 56,7 (CH), 73,9 (C-3), 120,7 (2C, C-2'' és C-6''), 120,9 (C-4'), 122,3 (C-6), 124,1 (C-4''), 130,0 (C-5'), 132,6 (2C, C-3'' és C-5''), 134,7 (C-16), 138,1 (C-1''), 140,0 (C-5), 145,4 (C-17), 151,2 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 185,0 (CHO); ESI-MS 563 [M+H]⁺.

3β-Acetoxy-17-[1'-(4''-cianofenil)-4'-formil-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56f)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,09 (s, 3H, 18-H₃), 1,14 (m, 2H), 1,16 (s, 3H, 19-H₃), 1,44–1,50 (m, 1H), 1,57–1,73 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,09 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,42 (m, 1H, 6-H), 6,42 (s, 1H, 16-H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 8,52 (s, 1H, 5'-H), 10,0 (s, 1H, CHO); ¹³C-NMR

(CDCl₃, 125 MHz): δ 16,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,9 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,4 (CH), 31,5 (CH₂), 32,6 (CH₂), 35,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 48,1 (C-13), 50,4 (CH), 56,7 (CH), 73,8 (C-3), 110,8 (4''-CN), 118,0 (C-4''), 119,3 (2C, C-2'' és C-6''), 122,2 (C-6), 124,7 (C-4'), 130,4 (C-5'), 133,7 (2C, C-3'' és C-5''), 135,5 (C-16), 140,1 (C-5), 141,9 (C-1''), 145,1 (C-17), 151,7 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 184,9 (CHO); ESI-MS 510 [M+H]⁺.

3 β -Acetoxi-17-[4'-formil-1'-(4''-nitrofenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (56g)

¹H-NMR (Pyr-*d*₅, 500 MHz): δ 1,08 (m, 2H), 1,11 (s, 3H, 18-H₃), 1,29 (s, 3H, 19-H₃), 1,65–1,81 (m, 6H), 1,93–2,04 (m, 3H), 2,08 (s, 3H, Ac-H₃), 2,11–2,23 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,42–2,55 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 4,84 (m, 1H, 3-H), 5,44 (m, 1H, 6-H), 6,90 (s, 1H, 16-H), 8,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 9,43 (s, 1H, 5'-H), 10,29 (s, 1H, CHO); ESI-MS 530 [M+H]⁺.

3 β -Acetoxi-17-(4'-formil-1'-metil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (56h)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,07 (s, 6H, 18-H₃ és 19-H₃), 1,17 (m, 2H), 1,37–1,42 (m, 2H), 1,55–1,77 (m, 6H), 1,86 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H, Ac-H₃), 2,07–2,18 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 3,90 (s, 3H, *N*-CH₃), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,40 (m, 1H, 6-H), 6,16 (s, 1H, 16-H), 7,87 (s, 1H, 5'-H), 9,81 (s, 1H, CHO); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,2 (C-18), 19,2 (C-19), 20,7 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,4 (CH), 31,6 (CH₂), 32,3 (CH₂), 34,8 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 39,5 (*N*-CH₃), 48,0 (C-13), 50,4 (CH), 56,8 (CH), 73,9 (C-3), 122,3 (C-6), 122,5 (C-4'), 133,3 (C-5'), 133,6 (C-16), 140,0 (C-5), 145,6 (C-17), 150,9 (C-3'), 170,5 (Ac-CO), 185,2 (CHO); ESI-MS 423 [M+H]⁺.

3 β -Acetoxi-17-(4'-formil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (56i)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,04 (s, 3H, 18-H₃), 1,07 (s, 3H, 19-H₃), 1,09–1,18 (m, 2H), 1,55–1,78 (m, 7H), 1,84–1,89 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,04 (s, 3H, Ac-H₃), 2,08 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,32–2,42 (m, 3H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,41 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 6-H), 6,36 (s, 1H, 16-H), 8,09 (s, 1H, 5'-H), 9,53 (bs, 1H, 1'-H), 9,84 (s, 1H, CHO); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,6 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,4 (CH₂), 32,5 (CH₂), 35,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,0 (CH₂), 48,0 (C-13), 50,3 (CH), 56,9 (CH), 73,8 (C-3), 121,5 (C-4'), 122,1 (C-6), 137,0 (C-16), 138,5 (C-5'), 140,0 (C-3'), 141,7 (C-5), 145,7 (C-17), 170,7 (Ac-CO), 184,9 (CHO); ESI-MS 409 [M+H]⁺.

3 β -Hidroxi-17-(1'-fenil-4'-formil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (57a)

¹H-NMR (Pyr-*d*₅, 500 MHz): δ 1,14 (m, 2H), 1,17 (s, 3H, 18-H₃), 1,31 (s, 3H, 19-H₃), 1,64–1,88 (m, 8H), 2,04–2,18 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,67–2,81 (m, 3H), 3,88 (m, 1H, 3-H), 5,48 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 3-OH), 6,23 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 6-H), 6,85 (s, 1H, 16-H), 7,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, 4''-H), 7,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 9,18 (s, 1H, 5'-H), 10,27 (s, 1H, CHO); ESI-MS 443 [M+H]⁺.

3 β -Hidroxi-17-[4'-formil-1'-(4''-metilfenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57b)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,98 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,09 (s, 3H, 19-H₃), 1,33–1,42 (m, 2H), 1,49–1,55 (m, 1H), 1,59–1,72 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,08–2,19 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,36 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,45 (m, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,61 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 3-OH), 5,32 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, 6-H), 6,70 (s, 1H, 16-H), 7,35 és 7,79 (2 d, *J* = 8,0 Hz, *J* = 8,5 Hz, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H), 9,15 (s, 1H, 5'-H), 9,90 (s, 1H, CHO); ESI-MS 457 [M+H]⁺.

3 β -Hidroxi-17-[4'-formil-1'-(4''-metoxifenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57c)

¹H-NMR (Pyr-*d*₅, 500 MHz): δ 1,13 (m, 3H), 1,16 (s, 3H, 18-H₃), 1,32 (s, 3H, 19-H₃), 1,64–1,87 (m, 8H), 2,02–2,18 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H, 4''-OMe), 3,89 (m, 1H, 3-H), 5,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 3-OH), 6,23 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 6-H), 6,82 (s, 1H, 16-H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 9,09 (s, 1H, 5'-H), 10,27 (s, 1H, CHO); ESI-MS 473 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[4'-formil-1'-(4''-klórfeńil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57d)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,98 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,10 (s, 3H, 19-H₃), 1,33–1,40 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,58–1,72 (m, 5H), 1,79 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,09–2,19 (m, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,61 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, 3-OH), 5,32 (m, 1H, 6-H), 6,73 (s, 1H, 16-H), 7,63 és 7,95 (2 d, *J* = 8,5 Hz, *J* = 8,5 Hz, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H), 9,24 (s, 1H, 5'-H), 9,92 (s, 1H, CHO); ESI-MS 477 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[1'-(4''-brómfeńil)-4'-formil-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57e)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,98 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,09 (s, 3H, 19-H₃), 1,38 (m, 2H), 1,48–1,55 (m, 1H), 1,58–1,72 (m, 5H), 1,77 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,08–2,20 (m, 2H), 2,31–2,36 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,61 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 3-OH), 5,32 (m, 1H, 6-H), 6,73 (s, 1H, 16-H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 9,24 (s, 1H, 5'-H), 9,91 (s, 1H, CHO); ESI-MS 521 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[1'-(4''-cianofeńil)-4'-formil-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57f)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 1,00 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,10 (s, 3H, 19-H₃), 1,34–1,43 (m, 2H), 1,50–1,57 (m, 1H), 1,59–1,73 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,09–2,20 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,61 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 3-OH), 5,32 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 6-H), 6,77 (s, 1H, 16-H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 9,38 (s, 1H, 5'-H), 9,94 (s, 1H, CHO); ESI-MS 468 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[4'-formil-1'-(4''-nitrofeńil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (57g)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,98 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,11 (s, 3H, 19-H₃), 1,33–1,44 (m, 2H), 1,50–1,73 (m, 6H), 1,78 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,10–2,20 (m, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,61 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 3-OH), 5,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, 6-H), 6,79 (s, 1H, 16-H), 8,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 9,44 (s, 1H, 5'-H), 9,95 (s, 1H, CHO); ESI-MS 488 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-(4'-formil-1'-metil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (57h)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,96 (m, 1H), 0,99 (m, 1H), 1,00 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 1,26–1,39 (m, 2H), 1,45–1,69 (m, 6H), 1,76 (m, 1H), 1,99–2,19 (m, 4H), 2,23–2,31 (m, 2H), 3,26 (m, 1H, 3-H), 3,86 (s, 3H, N-CH₃), 4,60 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 3-OH), 5,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, 6-H), 6,46 (s, 1H, 16-H), 8,35 (s, 1H, 5'-H), 9,75 (s, 1H, CHO); ESI-MS 381 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-(4'-formil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (57i)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,97 (m, 2H), 1,00 (s, 6H, 18-H₃ és 19-H₃), 1,36 (m, 2H), 1,47–1,69 (m, 6H), 1,76 (m, 1H), 1,98–2,19 (m, 5H), 2,27 (m, 1H), 3,25 (m, 1H, 3-H), 4,60 (bs, 1H, 3-OH), 5,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, 6-H), 6,44 (s, 1H, 16-H), 8,26 (bs, 1H, 5'-H), 9,76 (s, 1H, CHO); ESI-MS 367 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-(1'-feńil-4'-hidroximetil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (58a)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,98 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,08 (s, 3H, 19-H₃), 1,34–1,41 (m, 2H), 1,43–1,52 (m, 1H), 1,57–1,73 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 1,99–2,20 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,61 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,40 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J* = 12,5 Hz, 1H, az egyik 4'-CH₂OH), 4,47 (dd, *J* = 4,0 Hz, *J* = 12,5 Hz, 1H, a másik 4'-CH₂OH), 4,60 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 3-OH), 5,01 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H, 4'-CH₂OH), 5,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 6-H), 6,14 (s, 1H, 16-H), 7,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, 4''-H), 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,33 (s, 1H, 5'-H); ESI-MS 445 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[4'-hidroximetil-1'-(4''-metilfenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58b)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,98 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,07 (s, 3H, 19-H₃), 1,33–1,40 (m, 2H), 1,43–1,49 (m, 1H), 1,58–1,71 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 1,99–2,20 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,32 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,59 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,39 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J* = 12,5 Hz, 1H, az egyik 4'-CH₂OH), 4,46 (dd, *J* = 4,0 Hz, *J* = 12,5 Hz, 1H, a másik 4'-CH₂OH), 4,60 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 3-OH), 4,98 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H, 4'-CH₂OH), 5,31 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, 6-H), 6,12 (s, 1H, 16-H), 7,28 és 7,67 (2 d, *J* = 8,0 Hz, *J* = 8,5 Hz, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H), 8,27 (s, 1H, 5'-H); ESI-MS 459 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[4'-hidroximetil-1'-(4''-metoxifenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58c)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,99 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,06 (s, 3H, 19-H₃), 1,32–1,49 (m, 3H), 1,58–1,71 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 1,99–2,19 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 3,78 (s, 3H, 4''-OMe), 4,39 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J* = 12,5 Hz, 1H, az egyik 4'-CH₂OH), 4,46 (dd, *J* = 4,0 Hz, *J* = 12,5 Hz, 1H, a másik 4'-CH₂OH), 4,60 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 3-OH), 4,97 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H, 4'-CH₂OH), 5,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 6-H), 6,10 (s, 1H, 16-H), 7,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,22 (s, 1H, 5'-H); ESI-MS 475 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[4'-hidroximetil-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58d)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 1,00 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,07 (s, 3H, 19-H₃), 1,35 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,58–1,79 (m, 6H), 1,99–2,19 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,58 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,40 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J* = 13,0 Hz, 1H, az egyik 4'-CH₂OH), 4,46 (dd, *J* = 4,0 Hz, *J* = 13,0 Hz, 1H, a másik 4'-CH₂OH), 4,60 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 3-OH), 5,04 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 4'-CH₂OH), 5,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 6-H), 6,15 (s, 1H, 16-H), 7,54 és 7,83 (2 d, *J* = 9,0 Hz, *J* = 9,0 Hz, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H), 8,37 (s, 1H, 5'-H); ESI-MS 479 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[1'-(4''-brómfenil)-4'-hidroximetil-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58e)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,98 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,07 (s, 3H, 19-H₃), 1,36 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,61–1,79 (m, 6H), 1,99–2,20 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,58 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,40 (dd, *J* = 4,0 Hz, *J* = 12,5 Hz, 1H, az egyik 4'-CH₂OH), 4,46 (dd, *J* = 3,5 Hz, *J* = 12,5 Hz, 1H, a másik 4'-CH₂OH), 4,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, 3-OH), 5,04 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, 4'-CH₂OH), 5,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, 6-H), 6,16 (s, 1H, 16-H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 8,37 (s, 1H, 5'-H); ESI-MS 523 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[1'-(4''-cianofenil)-4'-hidroximetil-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58f)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,98 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,07 (s, 3H, 19-H₃), 1,34–1,41 (m, 2H), 1,44–1,50 (m, 1H), 1,59–1,71 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 1,99–2,20 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,42 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J* = 13,0 Hz, 1H, az egyik 4'-CH₂OH), 4,47 (dd, *J* = 3,5 Hz, *J* = 13,0 Hz, 1H, a másik 4'-CH₂OH), 4,61 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 3-OH), 5,12 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H, 4'-CH₂OH), 5,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, 6-H), 6,21 (s, 1H, 16-H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 8,51 (s, 1H, 5'-H); ESI-MS 470 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-[4'-hidroximetil-1'-(4''-nitrofenil)-1'H-pirazol-3'-il]androszta-5,16-dién (58g)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,98 (m, 2H), 1,02 (s, 3H, 18-H₃), 1,08 (s, 3H, 19-H₃), 1,34–1,50 (m, 3H), 1,59–1,72 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 1,99–2,20 (m, 4H), 2,29 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H, 3-H), 4,43 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 13,0 Hz, 1H, az egyik 4'-CH₂OH), 4,48 (dd, *J* =

3,5 Hz, $J = 13,0$ Hz, 1H, a másik 4'-CH₂OH), 4,61 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, 3-OH), 5,15 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H, 4'-CH₂OH), 5,31 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, 6-H), 6,23 (s, 1H, 16-H), 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, 3''-H és 5''-H), 8,56 (s, 1H, 5'-H); ESI-MS 490 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-(4'-hidroximetil-1'-metil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (58h)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,96 (m, 2H), 0,98 (s, 3H, 18-H₃), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,28 (m, 1H), 1,32–1,44 (m, 2H), 1,52–1,69 (m, 5H), 1,76 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 2,08–2,22 (m, 3H), 2,45 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,26 (m, 1H, 3-H), 3,76 (s, 3H, *N*-CH₃), 4,27 (dd, $J = 4,5$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 1H, az egyik 4'-CH₂OH), 4,33 (dd, $J = 3,0$ Hz, $J = 12,5$ Hz, a másik 4'-CH₂OH), 4,59 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, 3-OH), 4,77 (bs, 1H, 4'-CH₂OH), 5,30 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, 6-H), 5,91 (s, 1H, 16-H), 7,50 (s, 1H, 5'-H); ESI-MS 383 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-(4'-hidroximetil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (58i)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,95 (m, 2H), 0,99 (s, 3H, 18-H₃), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,23–1,68 (m, 7H), 1,78 (m, 1H), 1,94–2,04 (m, 3H), 2,08–2,24 (m, 4H), 3,26 (m, 1H, 3-H), 4,33 (átfedő m, 3H, 4'-CH₂OH és 3-OH), 5,30 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, 6-H), 5,96 (s, 1H, 16-H), 7,52 (bs, 1H, 5'-H); ESI-MS 369 [M+H]⁺.

3β-Acetoxi-17-(4'-ciano-1'-metil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (60h)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,03 (s, 3H, 18-H₃), 1,07 (s, 3H, 19-H₃), 1,15 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,53–1,74 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 2,03 (s, 3H, OAc), 2,08 (m, 2H), 2,30–2,43 (m, 4H), 3,88 (s, 3H, *N*-CH₃), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,40 (s, 1H, 6-H), 6,57 (s, 1H, 16-H), 7,70 (s, 1H, 3'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 15,9 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,3 (CH), 31,6 (CH₂), 32,2 (CH₂), 35,1 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 39,5 (*N*-CH₃), 47,6 (C-13), 50,4 (CH), 56,5 (CH), 73,9 (C-3), 95,2 (C-4'), 114,9 (4'-CN), 122,3 (C-6), 131,8 (C-16), 135,6 (C-5'), 140,0 (C-5), 144,9 (C-17), 150,6 (C-3'), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 442 [M+Na]⁺.

3β-Acetoxi-17-(1'-acetil-4'-ciano-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (60i)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,06 (s, 3H, 18-H₃), 1,08 (s, 3H, 19-H₃), 1,16 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,56–1,77 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 2,03 (s, 3H, OAc), 2,12 (m, 2H), 2,34–2,47 (m, 4H), 2,70 (s, 3H, *N*-Ac), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,41 (m, 1H, 6-H), 6,83 (s, 1H, 16-H), 8,56 (s, 1H, 5'-H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 15,9 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8 (CH₂), 21,4 (Ac-CH₃), 21,6 (*N*-Ac-CH₃), 27,7 (CH₂), 30,2 (CH), 31,5 (CH₂), 32,5 (CH₂), 35,0 (CH₂), 36,8 (C-10), 36,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 47,8 (C-13), 50,3 (CH), 56,3 (CH), 73,8 (C-3), 95,3 (C-4'), 113,4 (4'-CN), 122,2 (C-6), 134,3 (C-5'), 135,7 (C-16), 140,0 (C-5), 144,1 (C-17), 151,4 (C-3'), 168,6 (*N*-Ac-CO), 170,5 (Ac-CO); ESI-MS 470 [M+Na]⁺.

3β-Hidroxi-17-(4'-ciano-1'-metil-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (61h)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,97 (m, 1H), 0,98 (s, 3H, 18-H₃), 1,00 (s, 3H, 19-H₃), 1,02 (m, 1H), 1,29–1,39 (m, 2H), 1,43–1,69 (m, 6H), 1,76 (m, 1H), 1,98–2,18 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,40 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,26 (m, 1H, 3-H), 3,85 (s, 3H, *N*-CH₃), 4,60 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, 3-OH), 5,30 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, 6-H), 6,44 (s, 1H, 16-H), 8,45 (s, 1H, 5'-H); ESI-MS 378 [M+H]⁺.

3β-Hidroxi-17-(4'-ciano-1'H-pirazol-3'-il)androszta-5,16-dién (61i)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 0,88 (m, 2H), 1,00 (s, 6H, 18-H₃ és 19-H₃), 1,32–1,77 (m, 9H), 1,98–2,18 (m, 4H), 2,27–2,36 (m, 2H), 3,26 (m, 1H, 3-H), 4,62 (bs, 1H, 3-OH), 5,30 (m, 1H, 6-H), 6,44 (s, 1H, 16-H), 8,45 (bs, 1H, 5'-H); ESI-MS 364 [M+H]⁺.