Nitrogén- és oxigéntartalmú heterociklusos szteroidok előállítása és biológiai hatásvizsgálata

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Ondré Dóra

Témavezető:

Dr. Wölfling János

tanszékvezető egyetemi docens

Szegedi Tudományegyetem

Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2009

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés 1

2. Elméleti rész 3

2.1. Irodalmi előzmények 3

2.2. Célkitűzés 15

2.3. Kísérleti eredmények tárgyalása 16

2.3.1. Az (5'*S*)-17β-dihidrooxazolinil- és a (6'*R*)-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása 16

2.3.2. A (4'*R*)-17β-dihidrooxazolinil- és a 17β-(4'*S*)-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása 24

2.3.3. Az (5'*S*)-17β-oxazolidinonil- és a (6'*R*)-17β-tetrahidrooxazinonil-szteroidok előállítása 28

2.3.4. Az (5'*S*)-17β-(*N*-aril)-oxazolidinonil-szteroidok előállítása 31

2.3.5. A biológiai vizsgálatok eredményei 37

3. Általános kísérleti rész 44

4. Részletes kísérleti rész 45

4.1. Az (5'*S*)-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok előállítása 45

4.1.1. A 3β,20,21-trihidroxipregn-5-én epimerek előállítása 45

4.1.2. A 4-(3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolán előállítása 45

4.1.3. A 4-(3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolán előállítása 45

4.1.4. A (20*S*)-3β-acetoxipregn-5-én-20,21-diol előállítása 45

4.1.5. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-ol előállítása 46

4.1.6. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-azidopregn-5-én-20-ol előállítása 46

4.1.7. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok előállítása SCHMIDT reakcióval (általános szintézismódszer) 48

4.1.8. Az (5'*S*)-3β-hidroxi-dihidrooxazolinil-szteroidok előállítása ZEMPLÉN szerinti dezacetilezéssel (általános szintézismódszer) 51

4.1.9. Az (5'*S*)-3-oxo-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok előállítása OPPENAUER oxidációval (általános szintézismódszer) 54

4.2. A (6'*R*)-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása 57

4.2.1. A (20*R*)-3β-acetoxi-22-klórpregn-5-én-20-ol előállítása APPEL reakcióval 57
4.2.2. A (20*R*)-3β-acetoxi-22-azidopregn-5-én-20-ol előállítása 57
4.2.3. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása SCHMIDT reakcióval (általános szintézismódszer) 58
4.2.4. A (6'*R*)-3β-hidroxi-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása ZEMPLÉN szerinti dezacetilezéssel (általános szintézismódszer) 61
4.2.5. A (6'*R*)-3-oxo-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása OPPENAUER oxidációval (általános szintézismódszer) 64
4.3. A (4'*R*)-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok előállítása 66
4.3.1. A 3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-on előállítása 66
4.3.2. A (20*S*)-3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-ol előállítása 66
4.3.3. A (20*S*)-3β,21-diacetoxi-20-toziloxipregn-5-én előállítása 66
4.3.4. A (20*R*)-3β,21-diacetoxi-20-azidopregn-5-én előállítása 67
4.3.5. A (20*R*)-3β,21-dihidroxi-20-azidopregn-5-én előállítása 67
4.3.6. A (4'*R*)-3β-hidroxi-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok előállítása SCHMIDT reakcióval (általános szintézismódszer) 69
4.3.7. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása acetilezéssel (általános szintézismódszer) 72
4.4. A (4'*S*)-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása 75
4.4.1. A 3β-acetoxi-22-hidroxipregn-5,21-dién-20-on előállítása 75
4.4.2. A (20*R*)-3β,20,22-trihidroxipregn-5-én előállítása redukcióval 75
4.4.3. A 4-(3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-il)-2,2-dimetil[1,3]dioxán előállítása 75
4.4.4. A 4-(3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-il)-2,2-dimetil[1,3]dioxán előállítása 75
4.4.5. A (20*R*)-3β-acetoxi-22-hidroxipregn-5-én-20-ol előállítása hidrolízissel 76
4.4.6. A (20*R*)-3β,22-diacetoxipregn-5-én-20-ol előállítása 76
4.4.7. A (20*R*)-3β,22-diacetoxi-20-tozilpregn-5-én-20-ol előállítása 76
4.4.8. (20*S*)-3β,22-diacetoxi-20-azidopregn-5-én előállítása 76

4.4.9. A (20*S*)-3β,22-dihidroxi-20-azidopregn-5-én előállítása 77
4.4.10. A (4'*S*)-3β-hidroxi-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása SCHMIDT reakcióval (általános szintézismódszer) 79
4.4.11. A (4'*S*)-3-oxo-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása OPPENAUER oxidációval (általános szintézismódszer) 82
4.4.12. A (4'*S*)-3β-acetoxi-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása (általános szintézismódszer) 84
4.5. Az (5'*S*)-17β-oxazolidinonil-szteroidok előállítása 87
4.5.1. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-oxazolidinonil-szteroid előállítása STAUDINGER reakcióval 87
4.5.2. Az (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-oxazolidinonil-szteroid előállítása ZEMPLÉN szerinti dezacetilezéssel 87
4.5.3. Az (5'*S*)-3-oxo-17β-oxazolidinonil szteroid előállítása OPPENAUER oxidációval 87
4.6. A (6'*R*)-17β-tetrahidrooxazinonil-szteroidok előállítása 89
4.6.1. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-tetrahidrooxazinonil-szteroidok előállítása STAUDINGER reakcióval 89
4.6.2. Az (6'*R*)-3β-hidroxi-17β-tetrahidrooxazinonil-szteroidok előállítása ZEMPLÉN szerinti dezacetilezéssel 89
4.6.3. Az (6'*R*)-3-oxo-17β-tetrahidrooxazinonil-szteroidok előállítása OPPENAUER oxidációval 89
4.7. Az (5'*S*)-17β-oxazolidinonil-szteroidok előállítása 91
4.7.1. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-fenil-uretánok előállítása (általános szintézismódszer) 91
4.7.2. Az (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-oxazolidinonil-szteroidok előállítása (általános szintézismódszer) 93
4.7.3. Az (5'*S*)-3-oxo-17β-oxazolidinonil-szteroidok előállítása OPPENAUER oxidációval (általános szintézismódszer) 95
4.7.4. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-oxazolidonil-szteroidok előállítása acetilezési eljárással (általános szintézismódszer) 97
5. Biológiai hatásvizsgálatok 99
5.1. A $C_{17,20}$-liáz enzim aktivitás gátlásának meghatározása 99
5.2. Az 1-es típusú 5α-reduktáz aktivitás gátlásának vizsgálata 100

5.3. A 2-es típusú 5α-reduktáz aktivitás gátlásának vizsgálata 100
6. Összefoglalás 101
7. Summary 106
8. Irodalomjegyzék 111
9. Köszönetnyilvánítás 117
Melléklet 118

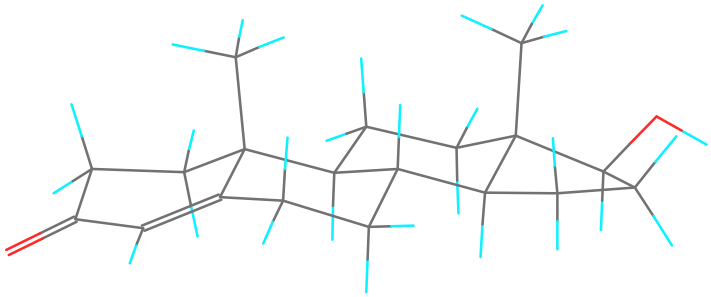
1. Bevezetés

A szteroidok a természetes szénvegyületek egyik jelentős csoportját alkotják. A növényi, állati és az emberi szervezetben egyaránt előfordulnak. Jelentős képviselőik a szteroid alkoholok, az epesavak, a szteroid hormonok (nemi hormonok, mellékvesekéreg és metamorfózis hormonok), a szteroid szaponinok, a szteroid alkaloidok és a szívre ható glikozidok. A szteránvázas alapvegyületek szerkezetbizonyítása az 1800-as évek közepétől elkezdődött, így a bonyolult szerkezetű szteroidok felépítését pontosan ismerjük. Ezek az eredmények a szerves kémia nagy sikerét jelentik, annál is inkább, mert nemcsak a szerves kémiát gazdagították új ismeretekkel, hanem egyes szteroidok fiziológiai jelentősége folytán a biológia, a biokémia és az orvostudomány területeire is hatottak.

A szteroidokban több aszimmetriacentrum található, amelyek megnövelik a lehetséges izomerek számát. Ez különösen megnehezíti a szteroidok gyakorlatban megvalósítható totálszintézisét. A félszintetikus és újabban a biomimetikus eljárásokkal történő előállítás esetében azonban gyakran előnyös, hogy ezek a vegyületek a természetes származékoknál gyógyászatilag kedvezőbb tulajdonságúak. Változatos szerkezetű alapvázuk és az azokon elvégezhető módosítások farmakológiai hatásuk sokféleségét eredményezheti. Tény, hogy már kismértékű változtatások a vázban vagy az oldalláncban komoly hatásmódosulást idézhetnek elő, mely érdekeltté teszi a szteroidkémikusokat, hogy további új típusú származékokat állítsanak elő. A természetben előforduló változataikat már többféleképpen módosították a célból, hogy még aktívabb vegyületeket találjanak, minél kevesebb nemkívánatos mellékhatással. A szerves kémiai kutatásban régóta fontos törekvés, hogy felismerjék azokat a szerkezeti és sztereokémiai jellegzetességeket, melyekkel specifikusabb és szelektívebb fiziológiai hatás érhető el. A szteroidok módosítása lehetséges a kiralitás-centrumok konfigurációjának megváltoztatásával [1–4], gyűrűfelnyílási [5] és gyűrűzárási reakciókkal [6–8], különböző funkciós csoportok, valamint heteroatomok beépítésével [9–13], illetve szteroid heterociklusok [14–20] előállításával is.

A szintetikus szteroid heterociklusok számos képviselője fontos biológiai hatással rendelkezik [21–23], ezért az újonnan szintetizált származékok a figyelem középpontjába kerültek. A szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált oxazol-, izoxazol- és oxazingyűrűt tartalmazó származékok közül egyesek gyulladáscsökkentő és allergiaellenes szerként váltak ismertté [24], mások fogamzásgátlóként kerültek kereskedelmi forgalomba [25–27]. A hasonló kondenzált pirazolin-, pirazol- és pirimidinszármazékok között számos baktériumölő, gyulladásgátló, koleszterinszint-csökkentő és vizelethajtó hatású vegyület is ismert [28, 29].

A szervezetből izolált androgén hatású szteroidok szerkezetvizsgálatával párhuzamosan már a múlt század közepén megkezdődött olyan származékok szintézise, mely a természetes hormonoknál előnyösebb gyógyszerek előállításához vezetett. A hormonaktív humán szteránvázas vegyületek döntő többsége *transz* gyűrűanellációjuk révén lapos szerkezetű molekulák. Az 1. ábrán a tesztoszteron térszerkezete látható.



1. ábra

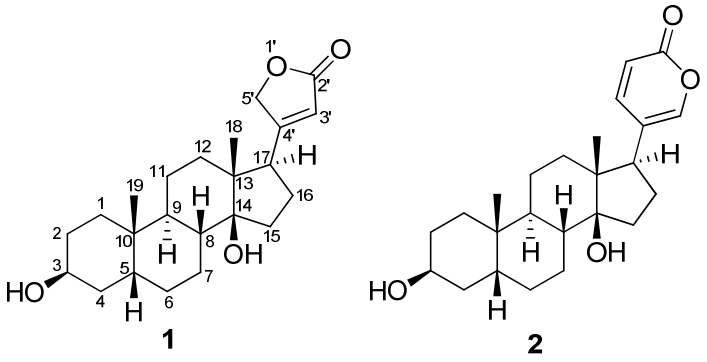
A receptorhoz való kötődésükben és ezáltal a rájuk jellemző hatás kiváltásában azonban nemcsak téralkatuknak, hanem a 3-as, a 17-es és egyéb helyzetű funkciós csoportjaiknak, valamint telítetlen vagy aromás jellegüknek is jelentős szerepe van. Ezek a kémiailag reaktív molekularészek a vegyületek szervezeten belüli transzportjában és metabolizmusában szintén alapvető fontosságúak. Az androgén hormonok bioszintézisében jelentős szerepet játszanak mind a citokróm P450 függő 17α-hidroxiláz-$C_{17,20}$-liáz ($P450_{17\alpha}$), mind az 5α-reduktáz enzimek. Az antiandrogén hatású származékok csökkentik az androgén szteroidok hatását a célszervekben. Az ilyen hatású vegyületek szintézisénél egyrészt az androgén hormonok vázszerkezetét módosították, másrészt pedig különböző funkciós csoportokat alakítottak ki. Így a szteroid heterociklusok számos képviselője fontos biológiai hatással rendelkezik, ezért az újonnan szintetizált származékok nagy érdeklődésre tartanak számot. Azok a vegyületek, melyek 17-es helyzetben különbözően szubsztituált heterociklust, illetve 3-as helyzetben hidroxil- vagy ketofunkciót tartalmaznak, alkalmasak lehetnek az említett enzimek gátlására és ezáltal terápiás lehetőséget nyújtanak az androgénfüggő rendellenességek kezelésére. Korábbi irodalmakból kitűnik [30–32], hogy számos szteroid heterociklus létezik, amelyek jó enziminhibítornak bizonyulnak. Ezen vegyületeknél azonban számolni kell a mellékhatásokkal is. Ezek háttérbe szorítása, illetve elkerülése, valamint a vegyületek hatásspektrumának növelése céljából igény van új típusú *exo*-heterociklusos szteroidok szintézisére.

2. Elméleti rész

2.1. Irodalmi előzmények

A szteroidok számos élettani folyamatban fontos szabályozó szerepet játszanak, és gyógyszerként történő alkalmazásuk is régen elkezdődött. A kedvező tulajdonságok mellett azonban nemkívánatos mellékhatások is megjelenhetnek, amelyek kiküszöbölésére a gyógyászatban módosított szteroidszármazékokat használnak. A vegyületek módosítása olykor az alaptulajdonság megváltozását is jelentheti. Előfordul, hogy a megváltozott szerkezetű szteroid biológiai hatása messze nagyobb jelentőségű, mint az alapvegyületé. Egy ilyen jelenségnek lehetünk tanúi, amikor a 17β-*exo*-heterociklussal rendelkező kardenolidoknak a velük rokon szerkezetű vegyületekké történő átalakítását követjük nyomon [33].

A 17β-*exo*-heterociklust tartalmazó szteroidok a természetben is előfordulnak. Ezen növényi, illetve állati eredetű öt- és hattagú telítetlen laktongyűrűt tartalmazó szteroid glikozidok fiziológiás hatása jelentős. A szívizomzat működését hatékonyan befolyásolják, ezért szívre ható, vagy kardiotóniás glikozidoknak nevezik őket. Az aglikonjaik igen erős mérgek. A természetben előforduló vegyületek két alaptípusa az öttagú telítetlen laktongyűrűt hordozó digitoxigenin (**1**), illetve a hattagú, kétszeresen telítetlen laktongyűrűt tartalmazó bufalin (**2**) (2. ábra).

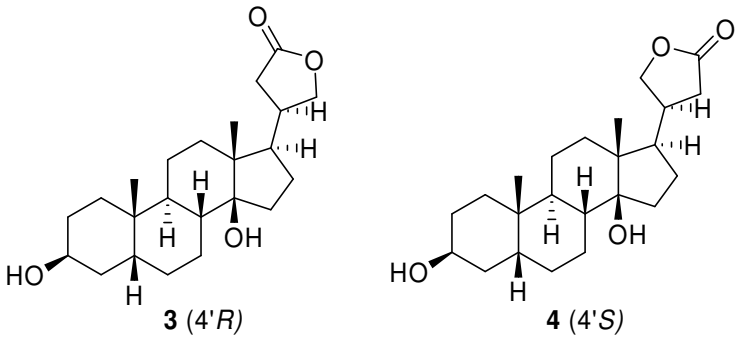


2. ábra

Bár a kardiotóniás glikozidok növényi kivonatait a népi gyógyászat régóta használja, alkalmazásuk igen kockázatos. Miután a terápiás (TD) és a halálos dózis (LD) között igen kicsi a különbség, a túladagolás könnyen szívbénulást okoz [34, 35]. Az elmúlt évtizedekben különös figyelmet fordítottak a kardiotóniás hatás mechanizmusának felderítésére, valamint

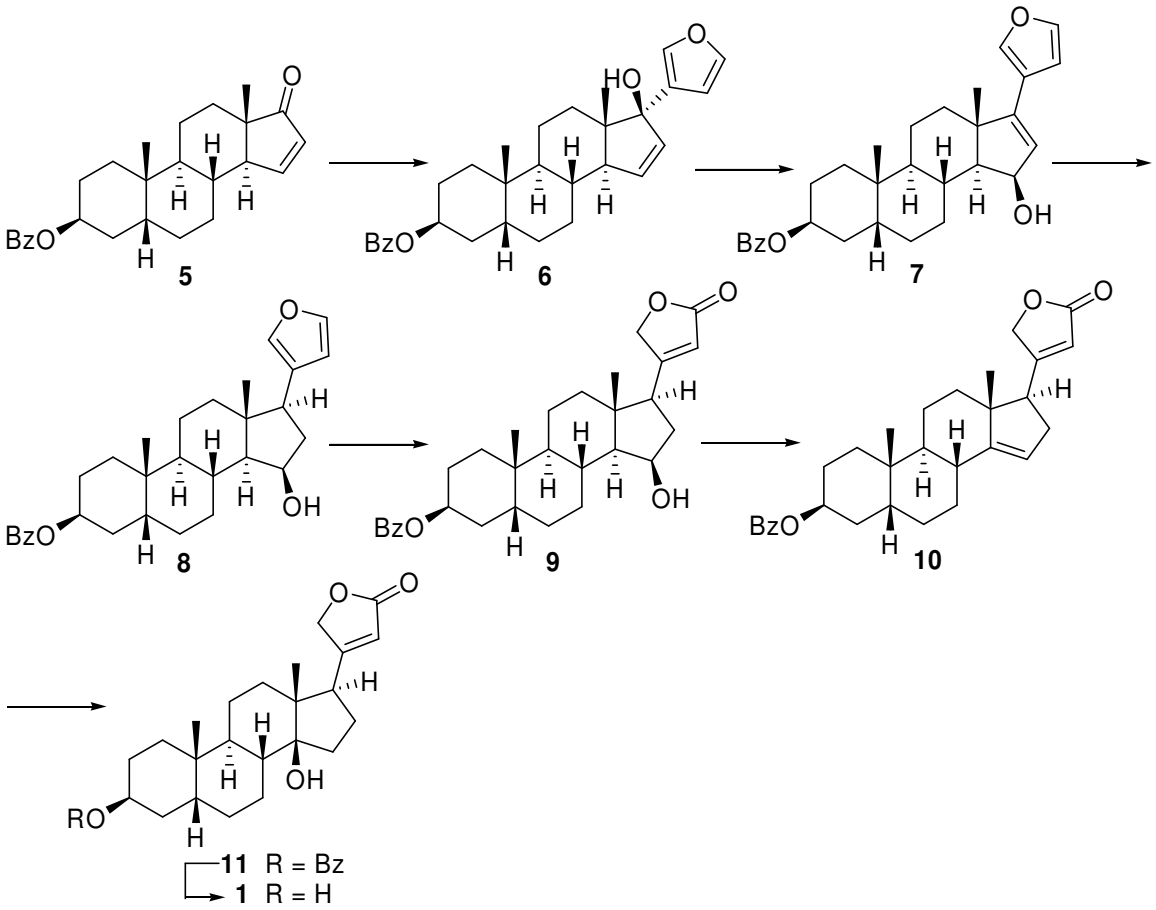
olyan kardenolid és bufadienolid származékok előállítására, amelyek előnyösebb terápiás tulajdonságokkal rendelkeznek [36, 37]. A terápiás szélesség növelésére elsőként a természetes eredetű glikozidok átalakítását kísérelték meg [38–42].

REPKE és munkatársai a digitoxigenin (**1**) laktongyűrűjének hidrogénezését végezték el. A kapott diasztereomerek (**3** és **4**) fiziológiás hatása alatta maradt az alapvegyületének [43, 44] (3. ábra).



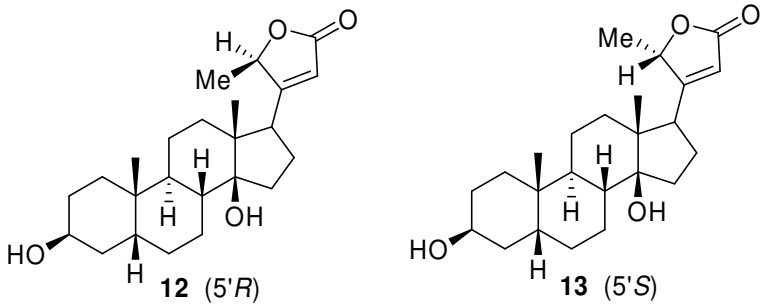
3. ábra

Ebben az időszakban amerikai és lengyel kutatók szellemes szintézismódszert dolgoztak ki a természetben előforduló aglikonok, így elsősorban a digitoxigenin (**1**), valamint a bufalin (**2**) előállítására [45–50]. A digitoxigenin (**1**) szintézisének kiindulási anyaga a 3β-benzoiloxi-5β-androszt-15-én-17-on (**5**) volt, amelyet β-furanillítiummal reagáltatva egy tercier alkoholhoz (**6**) jutottak (4. ábra). Ennek allil átrendeződése egy 15β-hidroxivegyülethez (**7**) vezetett. Az itt alkalmazott irányított reakció sztereoszelektíven játszódott le, amely lehetőséget biztosított a további lépésekhez. Hidrogénezéssel a **8**-as vegyülethez jutottak, amelyből *m*-klórperbenzoesavval, majd $NaBH_4$-del telítetlen laktongyűrűs szerkezet (**9**) volt kialakítható. Ezt követően a 15β-meziláton keresztül a D-gyűrűben kettős kötést építettek ki, így jutottak a **10**-es jelű vegyülethez. A 14β-hidroxilfunkció kialakításával a 3β-benzoiloxi-digitoxigenint (**11**) kapták. Az ezt követő hidrogenolízis a célvegyületet (**1**) szolgáltatta. Később sikeresen alkalmaztak metoxi- [51] és szililoxi-furanilszármazékokat [52] is a kardenolidok előállítására.



4. ábra

A WIESNER és munkatársai által kidolgozott szintézismódszer tág lehetőséget kínált a módosított származékok előállítására. Így 2-metil-furanillítium alkalmazásával a fenti szintézismódszerrel az 5'-metildigitoxigenin (**12** (5'*R*) és **13** (5'*S*)) előállítása volt megoldható [53, 54] (5. ábra).

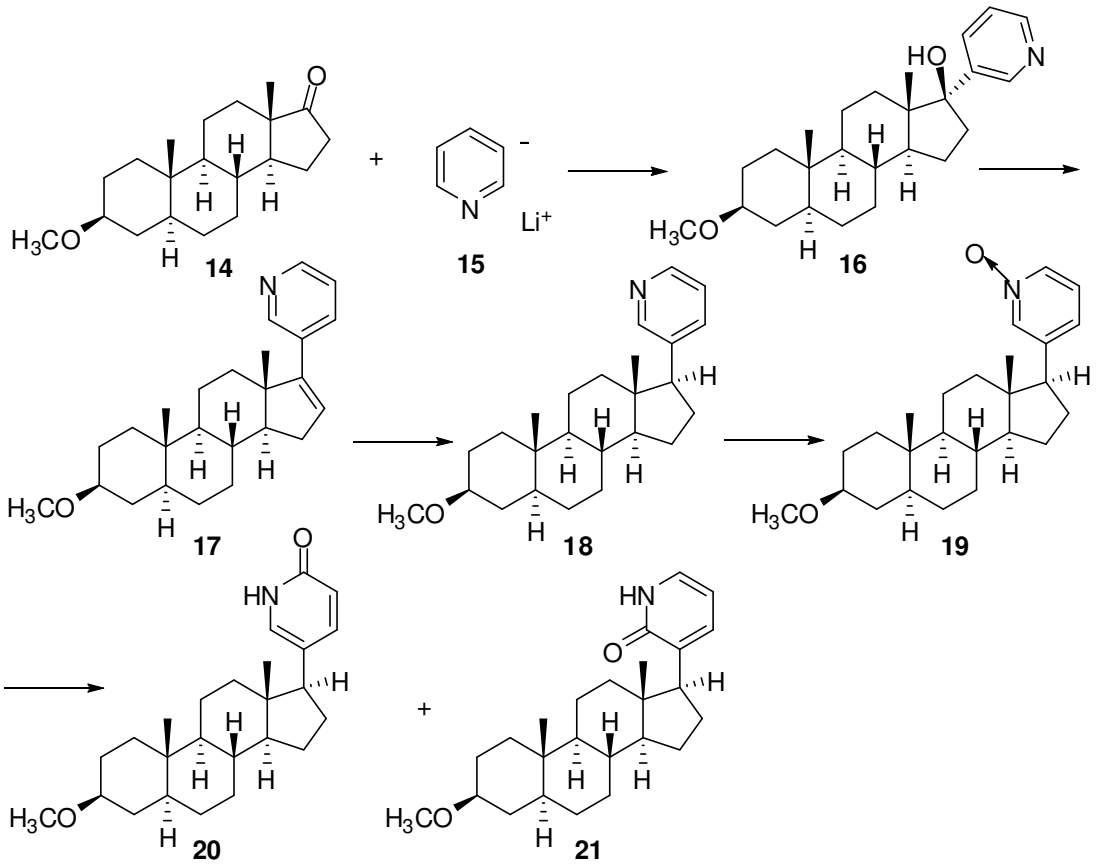


5. ábra

A vegyületek (**12** és **13**) 3β-glikozidjainak vizsgálata azt mutatta, hogy az alapvegyülethez (**1**) képest a kardiotóniás hatásuk megmaradt, ugyanakkor a **12** toxicitása jelentősen csökkent. A

laktongyűrűt módosító elemként REPKE és munkatársai, majd később LINDIG hidroximetilcsoportot alakítottak ki, amely a vegyületek vízoldékonyságát jelentősen megnövelte [55, 56]. A metiléncsoportot hordozó laktongyűrűs vegyületeknél ugyanakkor kitűnt, hogy a kardiotóniás tulajdonságot messze felülmúlja az *Ehrlich ascites* ráksejtekkel szemben mutatkozó antiproliferációs hatás [57, 58]. Ez volt az első olyan megfigyelés, hogy az *exo*-heterociklusos szerkezet módosítása a kardiotóniás tulajdonság megváltozásán túlmenően újszerű biológiai hatást mutat.

Ezután a különböző módon módosított laktongyűrűs szteroidok hatásvizsgálatánál megállapították, hogy a 17β-laktongyűrűben a $-\overset{\beta}{C}H=\overset{\alpha}{C}H-CH=A$ szerkezeti elem (A = heteroatom) szükséges a kardiotóniás hatás fellépéséhez [59–61]. A konjugált kötésrendszerben a β-helyzetű szénatom parciálisan pozitív töltésűvé válik, amely a vegyület és a receptor közötti kölcsönhatást teremti meg. SMITH és munkatársai arról számoltak be, hogy a kardiotóniás hatásért nemcsak a 17β-helyzetű gyűrűrendszer, hanem egy telítetlen oldalláncú, –CH=CH–CH=O vagy –CH=CH–CH=N– szerkezeti elemet hordozó digitoxigenin-glikozid is felelős lehet [62]. MEGGES és munkatársai a természetes eredetű digitoxigenin ammonolízisével a megfelelő laktámszármazékhoz jutottak és a nitrogént tartalmazó vegyületekre a kardenolid kifejezés helyett a kardenamid elnevezést javasolták [63]. WICHA és munkatársai elsőként állítottak elő nitrogént tartalmazó azabufalin származékokat [64–67]. Kiindulási vegyületként a 3β-metoxi-5α-androsztanon (**14**) szolgált, amely 3-piridillítiummal (**15**) egy szteroid karbinolhoz (**16**) vezetett (6. ábra). Ennek $SOCl_2$-dal végzett dehidratálása a Δ^{16} telítetlen vegyületet (**17**) adta. Az ezt követő hidrogénezéssel a 17β-piridil vegyület (**18**) képződött, amelynek *m*-klórperbenzoesavval végzett oxidációja a megfelelő *N*-oxidhoz (**19**) vezetett. Forró ecetsavanhidriddel történő átalakítással azabufalin szerkezeti elemet tartalmazó 5α-androsztán származékok (**20** és **21**) keletkeztek.

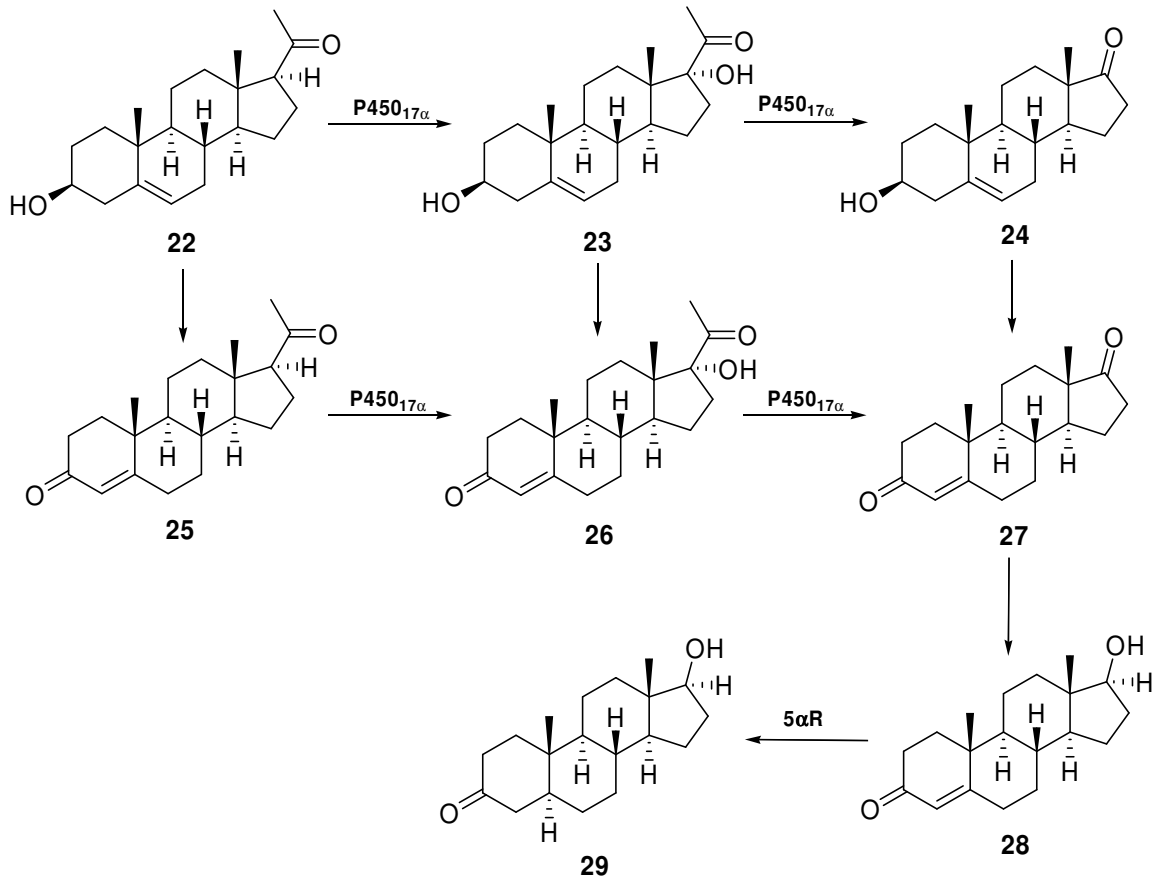


6. ábra

A digitoxigenin (**1**) ammonolízisével kapott laktám – jóllehet C/D *cisz* gyűrűanellációval rendelkezik – gyenge kardiotóniás hatást mutatott, ugyanakkor a hatásos és a toxikus érték között megnőtt a különbség.

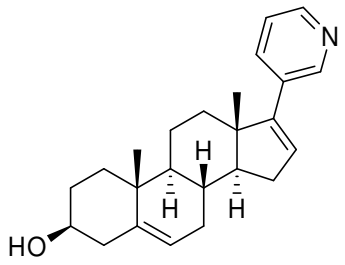
A C/D *transz* anellációjú piridilszármazékok kardiotóniás hatása elhanyagolható, ehelyett a szteroid hormonok bioszintézisét gátló hatásuk kerül előtérbe. A vegyületek főként az androgén szteroid hormonok képződésének kulcsenzimeit, a $P450_{17\alpha}$ enzimet, illetve az 5α-reduktáz enzimek aktivitását gátolják.

A $P450_{17\alpha}$ enzim egy kétlépéses biotranszformációt katalizál. Először a hidroxiláz aktivitás következtében 17-hidroxiszámazékukká (**23**, **26**) alakítja a 3β-hidroxipregn-5-én-20-ont (pregnenolon, **22**) és a pregn-4-én-3,20-diont (progeszteron, **25**) (7. ábra). A következő lépésben az enzim $C_{17,20}$-liáz aktivitásának hatására oldallánc hasadás következik be, és 3β-hidroxiandroszt-5-én-17-on (dehidroepiandroszteron, **24**) és androszt-4-én-3,17-dion (**27**) képződik. Az 5α-reduktáz aktivitás hatására a 17β-hidroxiandroszt-4-én-3-on (tesztoszteron, **28**) 17β-hidroxi-5α-androsztán-3-onná (dihidrotesztoszteron, **29**) alakul át [68, 69].



7. ábra

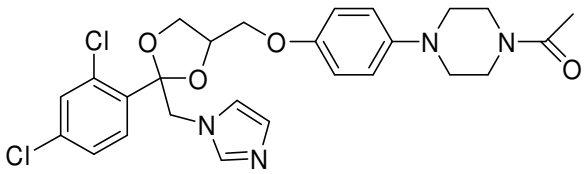
Mindazok a vegyületek, amelyek az androgén hormonok bioszintézisét a P450$_{17\alpha}$, illetve az 5α-reduktáz enzimek gátlásával visszaszorítják, hatásos gyógyszerei lehetnek az androgénfüggő betegségek, így a *benignus prostata hyperplasia* vagy a *prostata carcinoma* gyógyításában. Az eddigiekben kitűnt, hogy míg a 17β-*exo*-heterociklusos szteroidok kutatása a természetben előforduló, oxigént tartalmazó kardiotóniás szteroidok hatásának kedvezőbbé tételére irányult, addig az egyéb heteroatomot tartalmazó vegyületeknél egészen sajátos tulajdonságok jelentkeznek. Ennek egyik példája az abirateron (3β-hidroxi-17-(3'-piridil)-androszt-5,16-dién, **30**) (8. ábra) P450$_{17\alpha}$ enzimre gyakorolt inhibítor hatása, amely alapján a vegyület alkalmazást nyerhet a *prostata carcinoma* gyógyszeres terápiájában [70, 71].



30

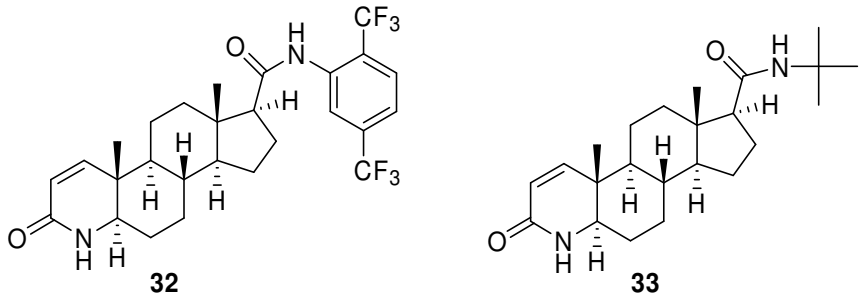
8. ábra

Megemlítendő itt egy szintén $P450_{17\alpha}$ gátló, de nem-szteroid típusú vegyület, a ketokonazol (**31**), amelyet évtizedek óta hatásosan alkalmaznak az orvosi gyakorlatban gyógyszeres antiandrogén terápia során (9. ábra). Hátránya a specifitás hiánya, azaz hogy számos más citokróm P450 függő enzimet is gátol [72–76].



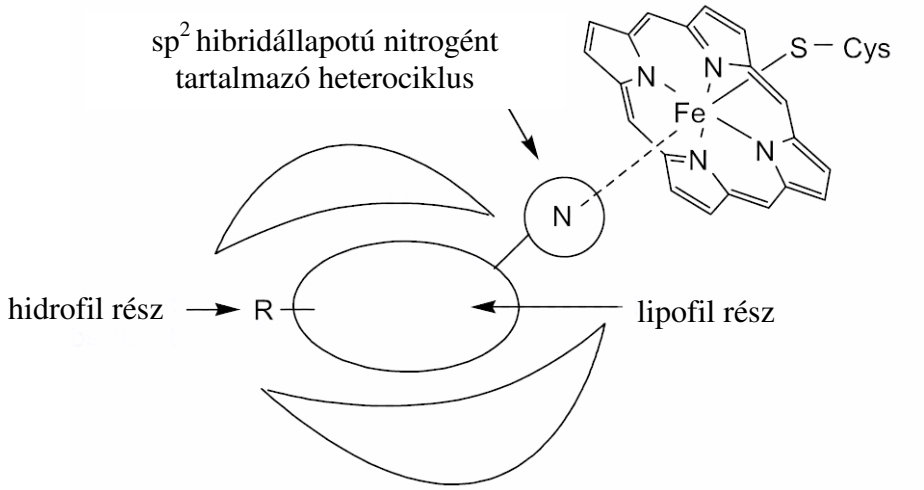
9. ábra

Az androgén bioszintézis másik fontos enzime, az 5α-reduktáz két izoformában, az 1-es (5αR1) és a 2-es (5αR2) típusú izozimként létezik. Az izozimek szöveti előfordulása, valamint fiziológiás szerepe különböző [77, 78]. Az 5αR1 leginkább a bőrben, a szőrtüszőkben, a csontokban, az agyban és a májban [79–83] fordul elő, míg az 5αR2 a genitális szervek hámjában, a májban és a prosztatában található [84]. Az 5α-reduktáz aktivitás terápiás gátlására az (5α,17β)-*N*-[2,5-bisz(trifluormetil)fenil]-3-oxo-4-azaandroszt-1-én-17-karboxamid (dutaszterid, **32**, Avodart®), és az *N*-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-(5α,17β)-4-azaandroszt-1-én-17-karboxamid (finaszterid, **33**, Proscar®, Prosterid®) szolgál [85–91] (10. ábra).



10. ábra

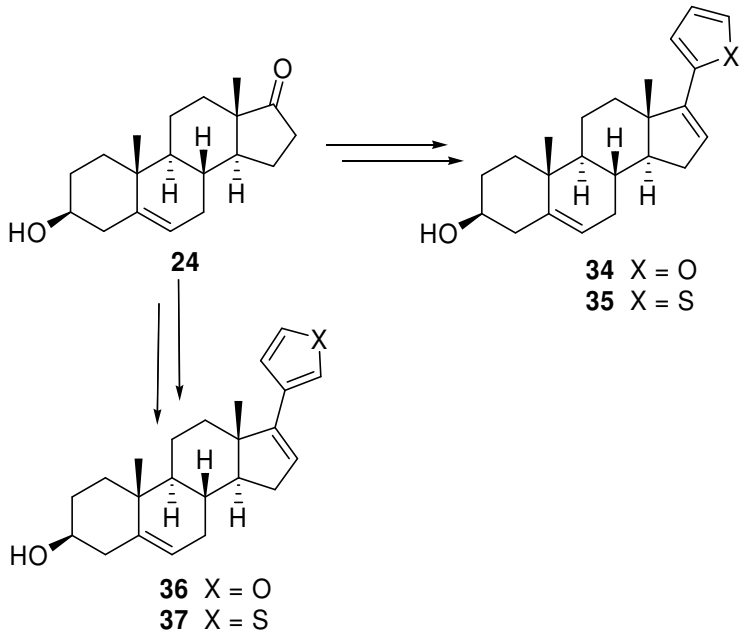
A nitrogént tartalmazó heterociklusok által kiváltott enzimgátlást azzal értelmezték, hogy a nitrogén nemkötő elektronpárja koordinálódik a $P450_{17\alpha}$ enzim hem részében lévő vashoz, és így koordinatív kötéssel kialakul egy enzim-ligandum komplex. Hasonló kölcsönhatás várható az egyéb heteroatomoktól (O, S), illetve a szteránváz D-gyűrűjében lévő kettőskötéstől [92, 93] (11. ábra).



11. ábra

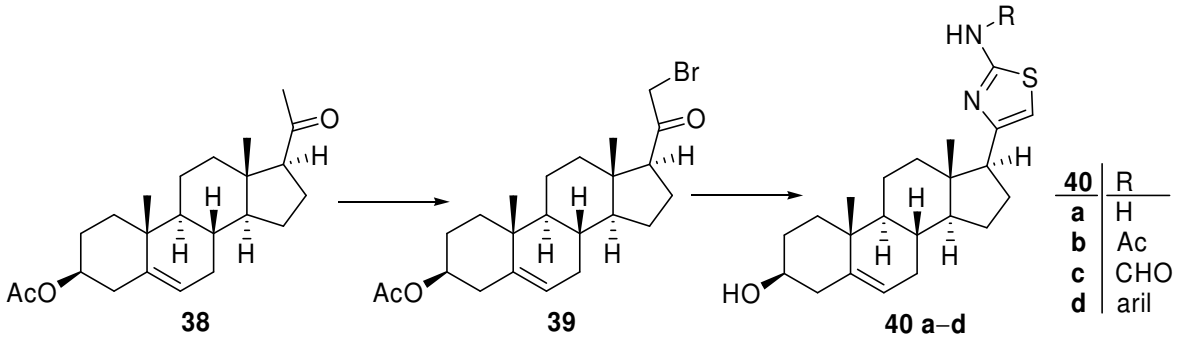
Az enzimgátlás fenti értelmezésének igazolására számos szteroid heterociklus szintézisére és biológiai vizsgálatára került sor. Az új farmakológiai hatás felismerése után a figyelem a szteroidhormon-bioszintézist katalizáló enzimek gátlásának lehetőségeire irányult a C-17-es helyzetben különféle heterociklusokkal módosított szteroidszármazékok előállításával [94–98]. Így PEET és munkatársai a dehidroepiandroszteronból (**24**) kiindulva, a WIESNER és munkatársai [53, 54] által a kardenolidok szintézisénél kidolgozott módszerrel, 2-furanilítiummal, illetve 2-tiofenillítiummal történő addícióval a megfelelő 17α-karbinolhoz

jutottak (12. ábra). Ezek vízkihasítási reakciója a 3β-hidroxi-17-(2'-furanil)-androszta-5,16-diénhez (**34**), illetve a 3β-hidroxi-l7-(2'-tiofenil)-androszta-5,16-diénhez (**35**) vezetett. A 3-furanillítiummal, illetve a 3-tiofenillítiummal végzett átalakítás a **36**, ill. **37** vegyületeket szolgáltatta.



12. ábra

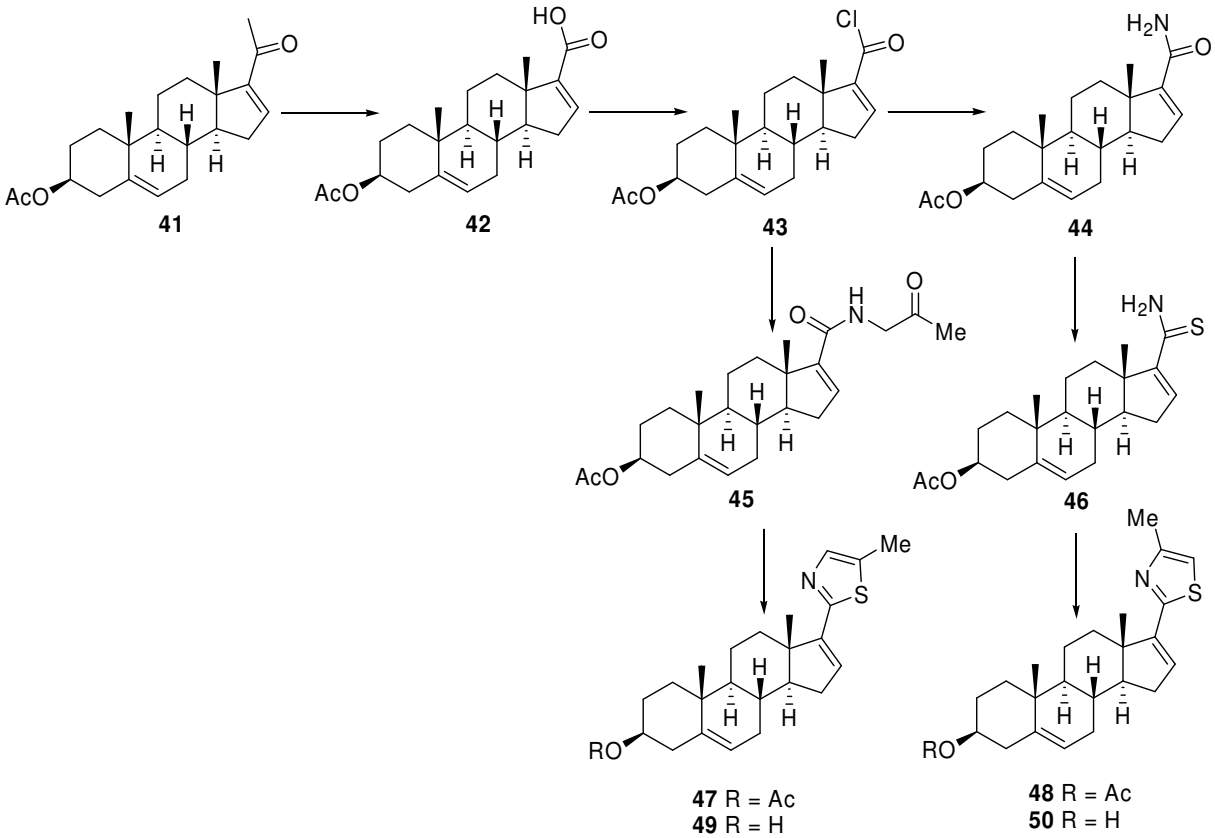
Később a szubsztituált tiazolszármazokok előállítására a 3β-acetoxipregn-5-én-20-onból (**38**) kiindulva $CuBr_2$-dal végzett brómozással a 3β-acetoxi-21-brómpregn-5-én-20-onhoz (**39**) jutottak, amelynek tiokarbamiddal végzett kondenzációs reakciója a 3β-hidroxi-17β-(2'-amino-4'-tiazolil)-androszt-5-ént (**40a**) eredményezte (13. ábra). Mind az alapvegyület (**40a**), mind az aminotiazol különféle szubsztituált származékai (**40b–d**) jelentős $P450_{17\alpha}$ gátló hatást mutattak [99].



13. ábra

DRAŠAR további furán-, tiofén- és tiazolszármazékok előállítását és hatásvizsgálatát végezte el [100–102].

BRODIE és munkatársai a 3β-acetoxipregna-5,16-dién-20-onból (PDA), (**41**) NaOBr-dal végzett oxidációval a 3β-hidroxietiokola-5,16-diénsavat (**42**) állították elő (14. ábra). Ennek savkloridja (**43**) és az abból készült savamid (**44**) a további átalakítások kulcsvegyületei. A savklorid (**43**) és az aminoaceton reakciójával nyert savamid (**45**) forró dioxánban, P_4S_{10}-dal végzett ciklizációjával a megfelelő 17-(5'-metiltiazolil)-származékhoz (**47**) jutottak. A 17-(4'-metiltiazolil)-vegyület (**48**) előállítását a savamidból (**44**) készült tiokarbonsavamid (**46**) brómacetonnal történő ciklizációjával valósították meg [103].

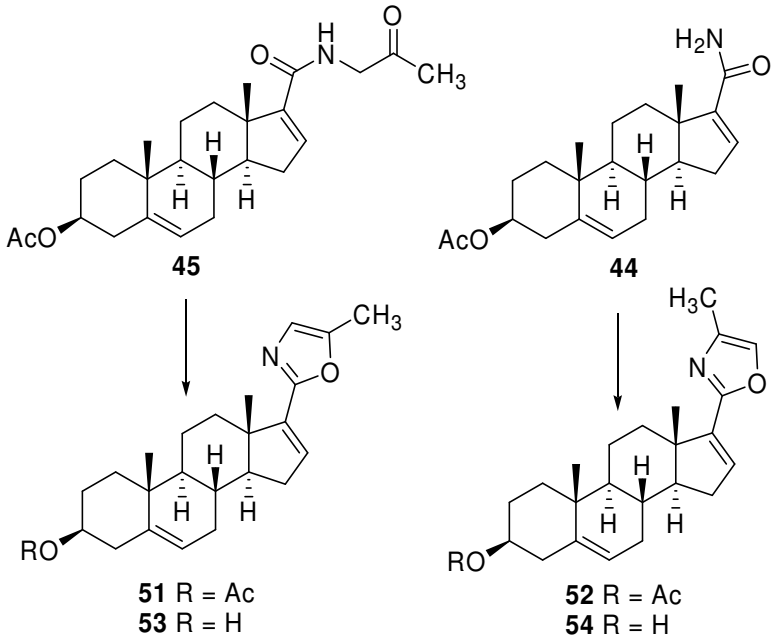


14. ábra

A 17-(5'-metiloxazolil)-vegyület (**51**) előállítását egyszerűbb módon végezték (15. ábra). A β-keto-savamid (**45**) ROBINSON-GABRIEL féle ciklodehidratációja a célvegyületet (**51**) szolgáltatta. A 17-(4'-metiloxazolil)-származék (**52**) a savamid (**44**) brómacetonnal történő kondenzációjával keletkezett.

A farmakológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a 17-(metiltiazolil)- és a 17-(metiloxazolil)-származékok a $P450_{17\alpha}$ enzim hatásos inhibítorai. Ez a hatás azonban csak a szabad 3β-OH-t tartalmazó (**49**, **50** és **53**, **54**) vegyületeknél mutatkozott, acetátjaik (**47**, **48** és

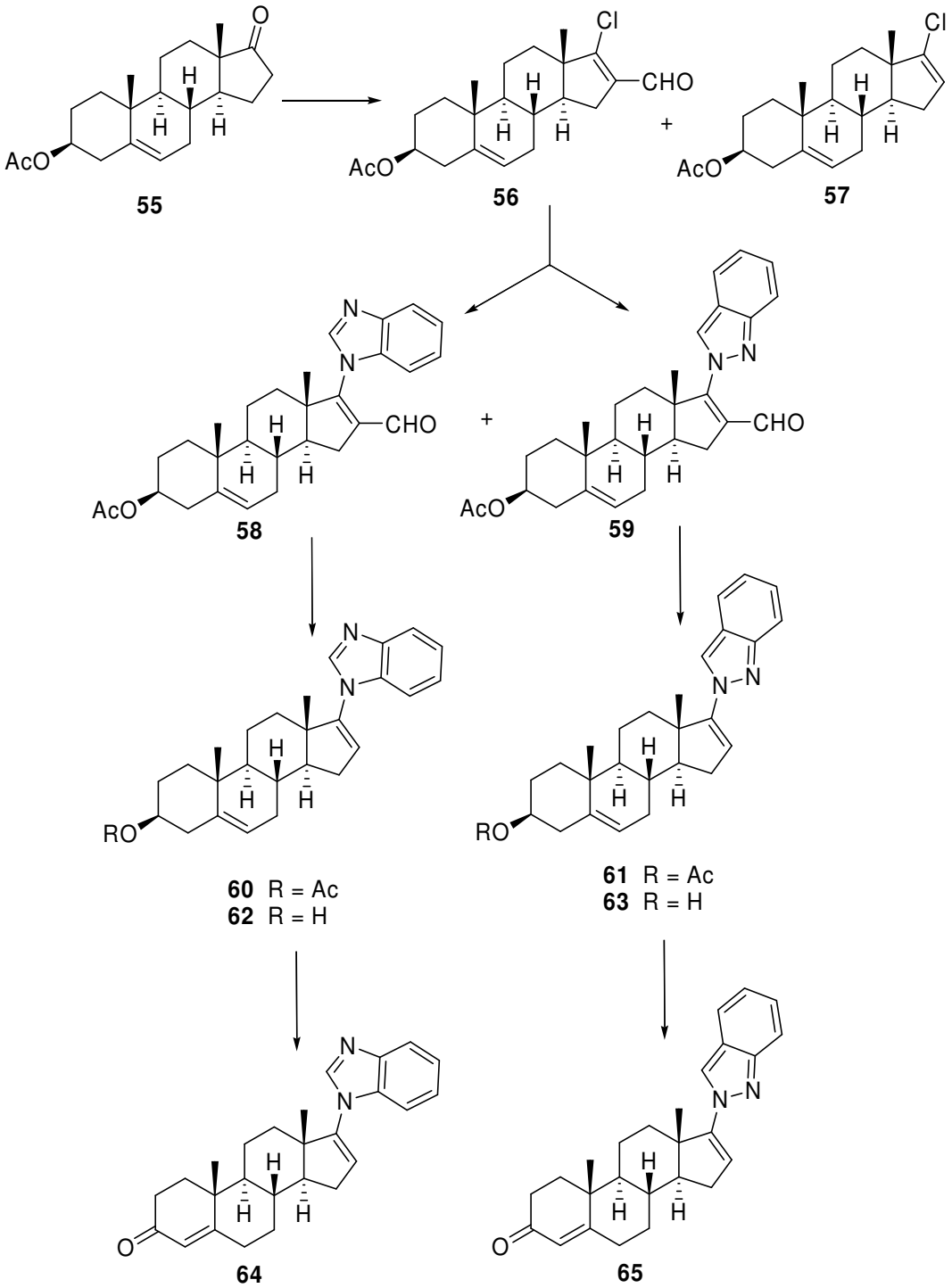
51, **52**) nem bizonyultak aktívnak a választott vizsgálati tesztben. A leghatásosabb vegyületnek a sorozatban a 3β-hidroxi-17-(5'-metil-2'-tiazolil)-androszta-5,16-dién (**49**) bizonyult.



15. ábra

Később C17-es helyzetben furanil-, azol-, izoxazol-, oxazol- és pirimidil-szubsztituált pregnenolonszármazékokat szintetizáltak és megállapították, hogy az azolszármazékok erősen gátolják a $P450_{17\alpha}$ enzimet [104–107]. A 3β-hidroxiszteroidok után a Δ^4-3-ketoszteroidokat is előállították.

NJAR és munkatársai C17-es helyzetben indazolt tartalmazó androszténszármazékokat szintetizáltak és vizsgálták enzimgátló hatásukat [108, 109]. Dehidroepiandroszteron-acetátból (**55**) kiindulva VILSMEIER-HAACK reakcióval [110] előállították a 17-klór-16-formilandroszta-5,16-dién-3β-acetátot (**56**), melyet a továbbiakban indazollal reagáltattak K_2CO_3 jelenlétében, DMF-ban, N_2 atmoszférában (16. ábra). A reakció során 1*H*- és 2*H*-indazolszármazékok keveréke (**58**, **59**) keletkezett, melyeket oszlopkromatográfiával szétválasztottak. A főtermék az 1*H*-indazolszármazék (**58**) volt. Ezt követően a dekarboxilezést *in situ* keletkező Rh(1,3-bisz(difenilfoszfin)propán)$_2^+$Cl$^-$ katalizátorral hajtották végre, majd dezacetilezéssel a megfelelő 3β-hidroxiszármazékokat (**62**, **63**) kapták, melyek OPPENAUER oxidációja a Δ^4-3-ketoszteroidokat (**64**, **65**) eredményezte.



16. ábra

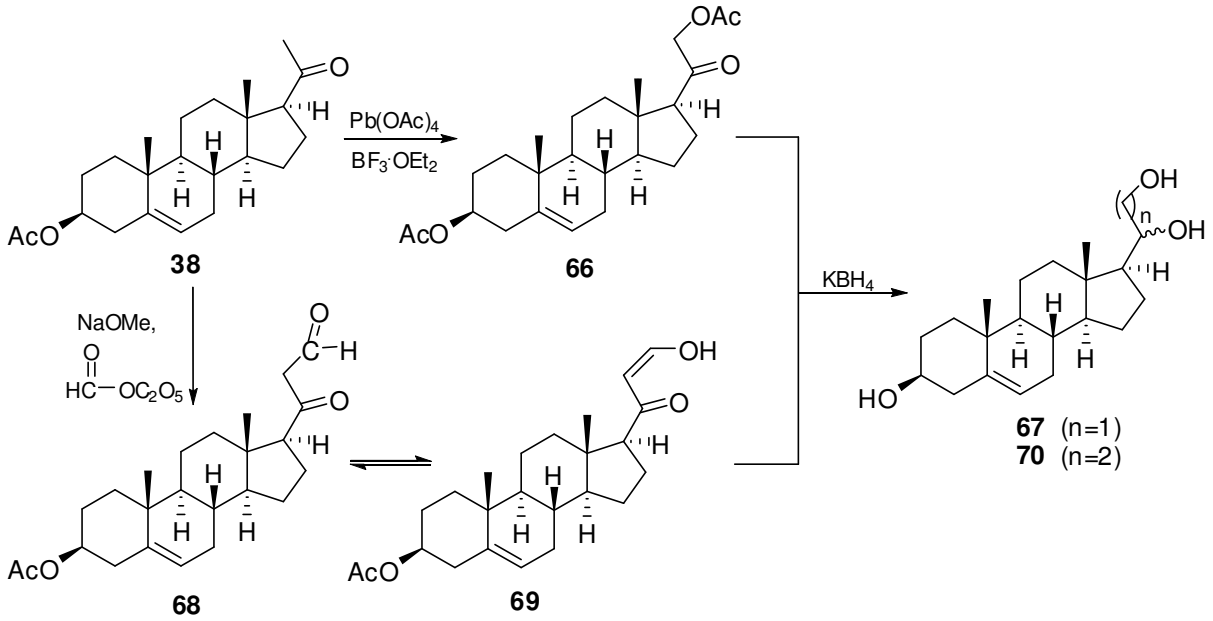
2.2. Célkitűzés

A szintetikus és farmakológiai előzmények alapján célul tűztük ki új, biológiailag ígéretes *exo*-heterociklusos szteroidok előállítását. A szintézisek kivitelezésénél két szempontot tartottunk szem előtt. Egyrészt ügyeltünk arra, hogy egy új kiralitáscentrum létrejöttével járó reakciónál a keletkezett diasztereomerek elválasztásra kerüljenek. Másrészt törekedtünk arra, hogy az *exo*-heterociklusok kialakítására irányított reakciókat (SCHMIDT reakció, STAUDINGER reakció, szomszédcsoport-részvétel) alkalmazzunk, amelyek gyorsan, nagy tisztaságban szolgáltatják a célvegyületeket. A 3β-acetoxipregn-5-én-20-onból (**38**) kiinduló lineáris szintézisút kidolgozásával a szteránváz 17-es szénatomján különbözően szubsztituált öt- és hattagú heterogyűrűt, illetve 3-as helyzetben hidroxi- és ketofunkciót kívántunk kialakítani. További célunk az általunk előállított heterociklusos szteroidszármazékok biológiai hatásvizsgálatának elvégzése volt.

2.3. Kísérleti eredmények tárgyalása

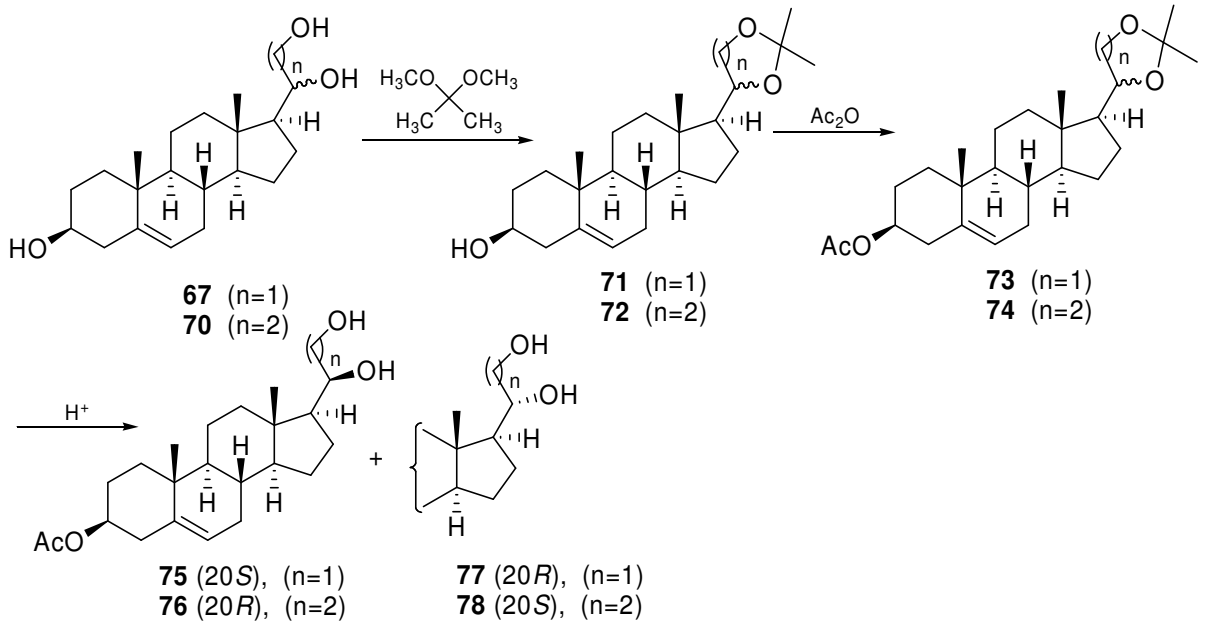
2.3.1. Az (5'*S*)-17β-dihidrooxazolinil- (103a–i, 119a–i, 121a–i) és a (6'*R*)-17β-dihidrooxazinil-szteroidok (104a–h, 120a–h, 122a–g) előállítása

Átalakításaink kiindulási anyaga a 3β-acetoxipregn-5-én-20-on (**38**) volt. Ebből a vegyületből – többféle módosítást elvégezve – számos lehetőség nyílik különféle gyűrűzárási reakciók végrehajtására és ezzel új típusú *exo*-heterociklusos szteroidok előállítására. Munkánk első részében **38**-at először $Pb(OAc)_4$-tal reagáltatva $BF_3 \cdot OEt_2$ jelenlétében a KOČOVSKY [111] által alkalmazott módszer alapján acetoxileztük, majd a kapott ketont (**66**) KBH_4-del redukáltuk (17. ábra). Az erősen lúgos közegben a 3-as és a 21-es helyzetű acetát védőcsoportok is hidrolízist szenvedtek, így a redukciós elegyben triol-epimerek keveréke (**67**) volt jelen. Egy másik lehetséges módszer alapján **38**-ból kiindulva a RUŽICKA és munkatársai [112, 113] által alkalmazott formilezési reakcióban, etil-formiáttal NaOMe jelenlétében végzett CLAISEN kondenzációval lánchosszabbítást hajtottunk végre. A vegyületben fellépő enol-oxo tautomer egyensúly az enol forma (**69**) felé tolódik el. A **69** metanolban, KBH_4 jelenlétében volt redukálható anélkül, hogy a formil-ketonokra jellemző fragmentálódási reakció fellépett volna. A reakció az előzőhöz hasonlóan, de egy szénatommal hosszabb oldalláncú triol epimerek keverékét (**70**) eredményezte, melyeket ebben a fázisban még nem választottunk el.



17. ábra

A kapott trihidroxi származékok (**67** és **70**) szelektív észterképzési reakciókra nem alkalmasak, mert a C-3, C-20, és C-21, ill. C-22 hidroxilcsoportok reaktivitása csaknem azonos. Így a 3-as helyzetű hidroxilfunkció acetilezését kerülő úton valósítottuk meg. A 20*R*,*S*-triolt (**67**, ill. **70**) acetonban, dimetoxipropánnal *p*-toluolszulfonsav jelenlétében reagáltattuk, mely szerint az oldalláncban lévő szabad OH-csoportokat acetonid (**71**, ill. **72**) formájában védtük (18. ábra). Ezután nyílt lehetőségünk a 3β-OH észteresítésére (**73**, ill. **74**), melyet a hagyományos acetilezési eljárással – piridinben, ecetsavanhidriddel – végeztünk el. A C17-es helyzetű szénatomhoz kapcsolt heterociklus kialakításához az acetonidot (**73**, ill. **74**) savas körülmények között el kellett bontanunk. Az így kapott 3β-acetoxi-20,21 (ill. 22)-diolszármazékok kromatográfiás elválasztása a megfelelő epimereket (**75** és **76**, ill. **77** és **78**) eredményezte. Az α,β-dioloknál 20*S* (**75**) / 20*R* (**77**) = 9/1, míg α,γ-diolok esetében 20*R* (**76**) / 20*S* (**78**) = 95/5 volt az izomerek aránya. A további átalakításainkhoz a nagyobb mennyiségben jelen levő epimereket (**75** és **76**) használtuk.

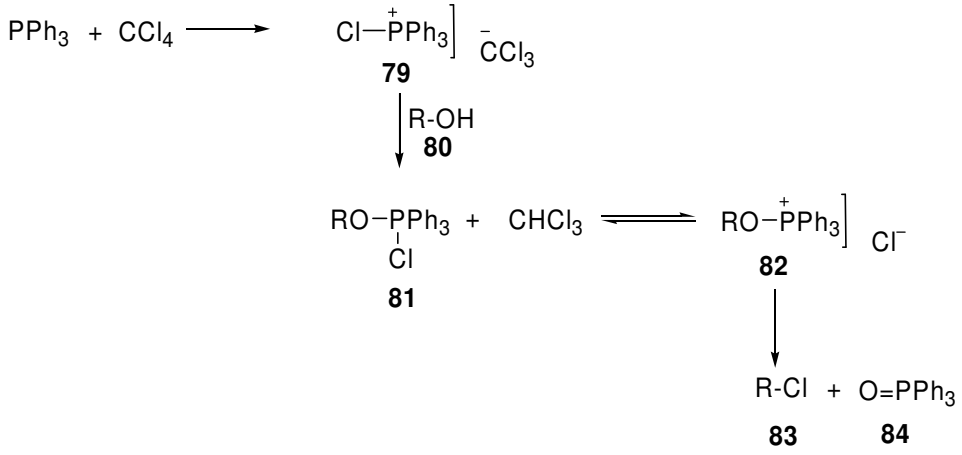


18. ábra

A **75** és **76**, továbbá a **77** és **78** jelű vegyületpároknál mutatkozó konfigurációváltozás (*S*→*R*, ill. *R*→*S*) virtuális. A 20-as szénatom konfigurációja, szubsztituenseinek térbeli elhelyezkedése az egyes párokon belül azonos, de a CAHN-INGOLD-PRELOG-konvenció következetes alkalmazásának következményeként a konfiguráció *jelölése* megváltozik.

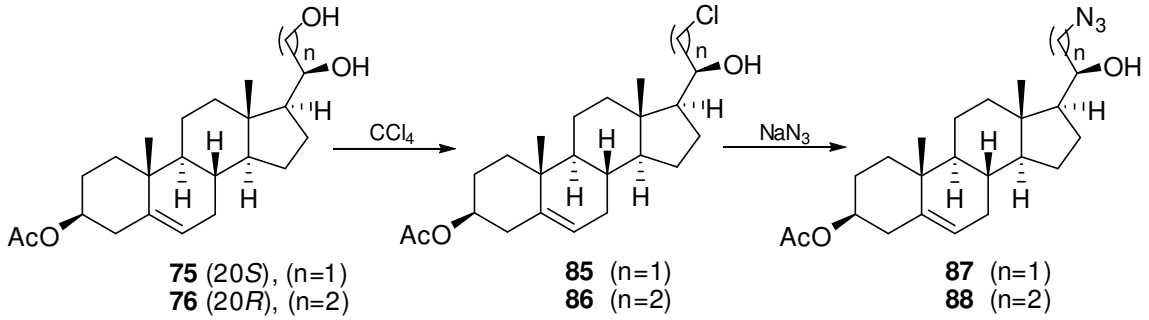
A reakciósor következő lépéseként az előállított diolok (**75** és **76**) sztereoszelektív szubsztitúcióját kellett végrehajtanunk. Elsőként a láncvégi azidocsoport kiépítését valósítottuk meg. A polihidroxi-funkciós vegyületek az azidocsoport szelektív bevitelére csak

korlátozottan adnak lehetőséget, így azt a kerülő utat választottuk, amely szerint a láncvégi hidroxilcsoport az APPEL reakció [114] kísérleti körülményei között széntetrakloridban trifenilfoszfán jelenlétében klórra cserélhető. A halogénezés szelektívnek bizonyult, hiszen csak a primer helyzetű hidroxilcsoport reagált el, a szekunder nem. A reakció mechanizmusa a 19. ábrán látható. Első lépésben a széntetraklorid és a trifenilfoszfán trifenilfoszfónium-kloriddá (**79**) alakul, amellyel a CCl_3^- anion tart egyensúlyt. A reagens az alkoholos hidroxilcsoporttal (**80**) kloro-alkoxi-trifenilfoszforánná (**81**) és alkoxi-trifenilfoszfónium-kloriddá (**82**) alakul, amelyek elbomlanak, és alkil-kloridhoz (**83**), valamint trifenilfoszfán-oxidhoz (**84**) vezetnek. Több más halogénforrás is felhasználható ezen módszer szerint a hidroxilcsoport cseréjére.



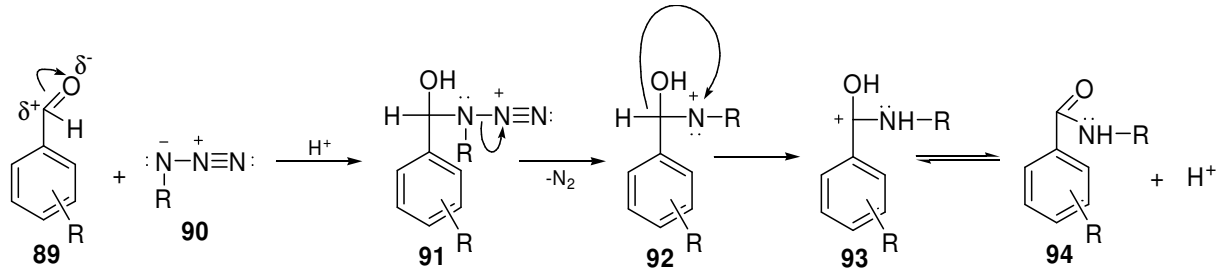
19. ábra

Az így előállított monoklór-származékok (**85** és **86**) NaN_3-dal dimetilformamidban végrehajtott nukleofil szubsztitúciós reakciója lehetőséget nyújt a láncvégi azidocsoportot tartalmazó vegyületek (**87** és **88**, 20. ábra) előállítására, amelyek kulcsfontosságúak az 5'*S*-dihidrooxazolinok (**103a–i**), a 6'*R*-dihidrooxazinok, illetve a szubsztituálatlan (**145** és **146**) és az *N*-fenil-szubsztituált szteroid-karbamátok (**151a–f**) előállításában is.



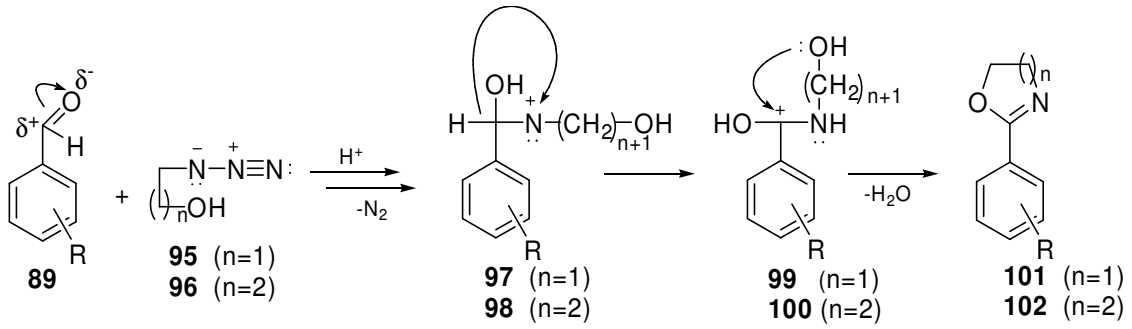
20. ábra

Az irodalomból ismeretes, hogy a klasszikus SCHMIDT reakció a CURTIUS átrendeződésnek az a változata, amikor a sav-azidot *in situ* állítják elő [115]. A reakció záró lépése primer amin képződése. A klasszikus SCHMIDT reakció kiterjesztésében a savazidok előállításához szükséges hidrogén-azid (HN_3) aldehidekkel is képes reagálni. BOYER és HAMMER [116] azt találta, hogy az alkil-azidok (**90**) aromás aldehidekkel (**89**) kénsav jelenlétében *N*-alkil-karbonsav-amiddá (**94**) alakíthatók (21. ábra). A reakció során az aromás aldehid (**89**) pozitívan polározott C-atomja az alkil-aziddal (**90**) egy instabil adduktot (**91**) képez, amelyben a diazóniumcsoport N_2-fejlődés közben elbomlik. Végül az elektronhiányos alkil-nitrogénre (**92**) történő hidrid-ion vándorlással alakul ki az *N*-alkil-karbonsav-amid protonált formája (**93**).



21. ábra

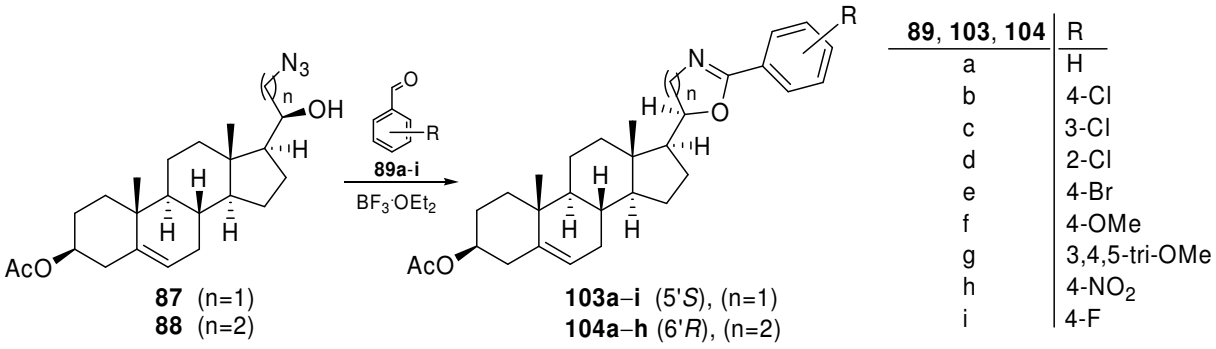
Amennyiben α,β- (**95**) és α,γ-azidoalkoholokat (**96**) vizsgáltak hasonló körülmények között, azt tapasztalták, hogy a képződő aldehid-karbokation (**99** és **100**) intramolekuláris stabilizációjával nitrogén-tartalmú heterociklusok (**101** és **102**) előállítására nyílik lehetőség (22. ábra).



22. ábra

Később BADIANG és AUBÉ az erős BRØNSTED-savak mellett LEWIS-savak alkalmasságát is vizsgálták, és azt találták, hogy számos LEWIS-sav közül a $BF_3 \cdot OEt_2$ bizonyult a legkedvezőbbnek [117].

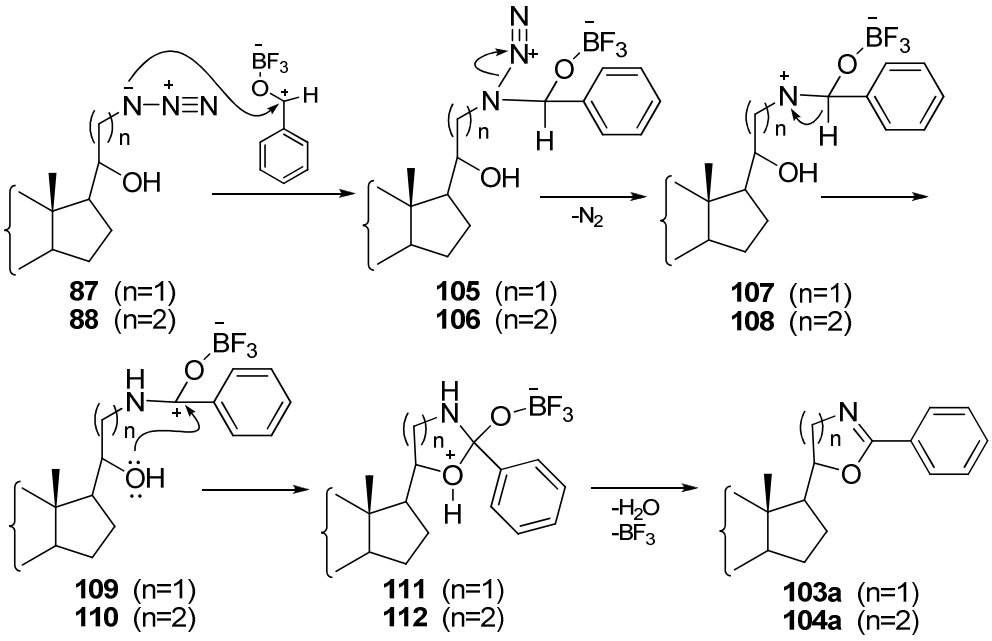
Az irodalmi előzmények alapján úgy véltük, hogy a láncvégi α,β- (**87**) illetve α,γ-azidoalkoholok (**88**) alkalmasak lehetnek arra, hogy az oldalláncban gyűrűzárási reakciót hajtsunk végre. Célunk olyan módszer kidolgozása volt, amellyel enyhe körülmények között, jó hozammal tudjuk a szteránváz C-17-es szénatomjához kapcsolódó heterociklust kialakítani, sztereokémiai változás nélkül. A SCHMIDT reakció kísérleti körülményei között **87**-et, ill. **88**-at különbözően szubsztituált aromás aldehidekkel (**89a–i**) reagáltatva a vártnak megfelelő *exo*-heterociklusos szteroidokat (**103a–i** és **104a–h**) kaptuk (23. ábra). Katalizátorként $BF_3 \cdot OEt_2$-ot alkalmaztunk. A reakció kb. 6 óra alatt végbement, amelyet vékonyréteg-kromatográfiával igazoltunk. A gyűrűzárást benzaldehiddel (**89a**), illetve különböző halogén-, nitro- és metoxi-szubsztituált benzaldehidekkel (**89b–i**) is végrehajtottuk. Megfigyelhető volt, hogy az elektronszívó szubsztituenseket (halogén, nitro) tartalmazó származékok készségesebben vettek rész a ciklizációban, míg az elektronküldő csoportokat (metoxi, különösen a trimetoxi) hordozó vegyületek lassabban alakultak át gyűrűs termékké. Ezt a lassú folyamatot azzal értelmeztük, hogy a metoxicsoportok pozitív konjugációs kölcsönhatása miatt a kialakult benzil-kation pozitív töltése csökken és emiatt az intramolekuláris nukleofil szubsztitúció lelassul.



23. ábra

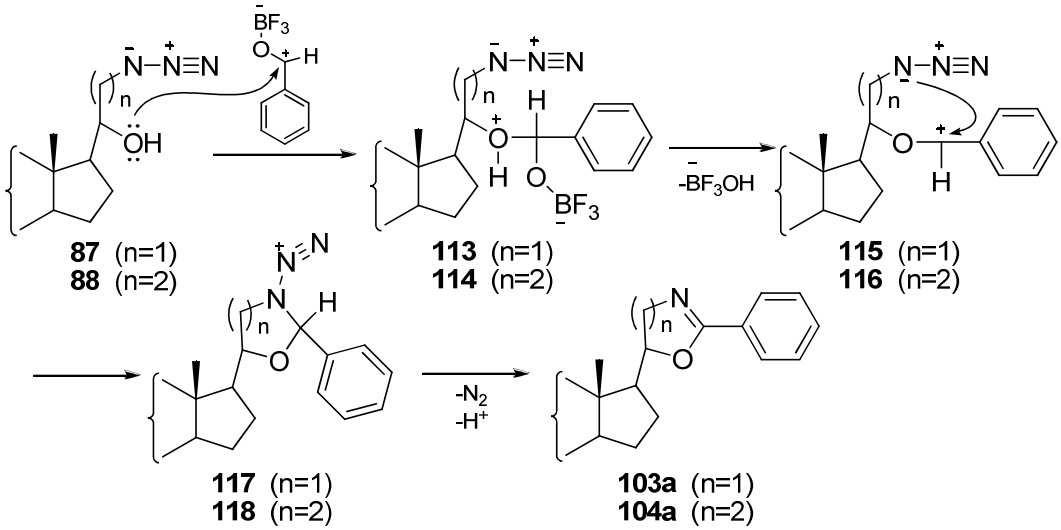
A LEWIS-sav katalizált SCHMIDT reakció értelmezése a 24. ábrán látható. Első lépésben az azidoalkohol (**87** és **88**) azidocsoportjának negatív töltésű nitrogénje reagál az aldehid-bórtrifluorid-komplex pozitívan polározott szénatomjával (**105**, ill. **106**), majd N_2-kilépést (**107**, ill. **108**) és hidrid-anion vándorlást követően kialakul egy karbokation (**109**, ill. **110**), amelyre a hidroxilcsoport nemkötő elektronpárja intramolekulárisan támad és gyűrűvé

záródik (**111**, ill. **112**), majd a BF_3 kilépését követő vízeliminációval stabilizálódik (**103a**, ill. **104a**).



24. ábra

Újabban MILLIGAN és munkatársai [118] azt feltételezték, hogy a reakció első lépésében az aldehid-bórtrifluorid-komplex az azidoalkohol (**87**, **88**) hidroxilfunkciójával félacetált (**113**, ill. **114**) képez (25. ábra).

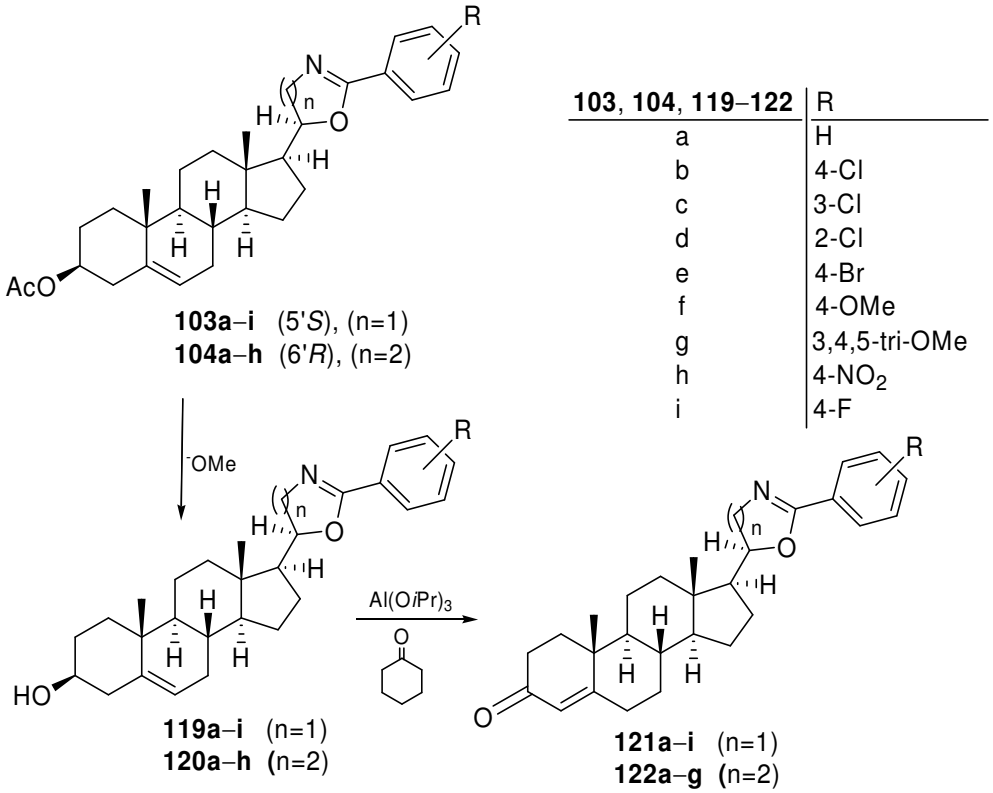


25. ábra

Esetünkben a félacetál (**113**, ill. **114**) az erősen savas közegben karbokationná (**115**, ill. **116**) alakul, majd az azidocsoport intramolekulás nukleofil támadással reagál egy gyűrűs köztiterméket (**117**, ill. **118**) eredményezve. Ez utóbbi vegyület (**117**, ill. **118**) N_2-vesztés és azt követő H^--vándorlás, majd deprotonálódás közben stabilizálódik (**103a**, ill. **104a**).

Mindkét reakciómechanizmus alapján a szteroid oldalláncának gyűrűzáródási reakciója értelmezhető. Az aromás aldehidek gyors acetálképző készsége alapján az utóbbi, MILLIGAN-féle javaslatot tartjuk valószínűbbnek.

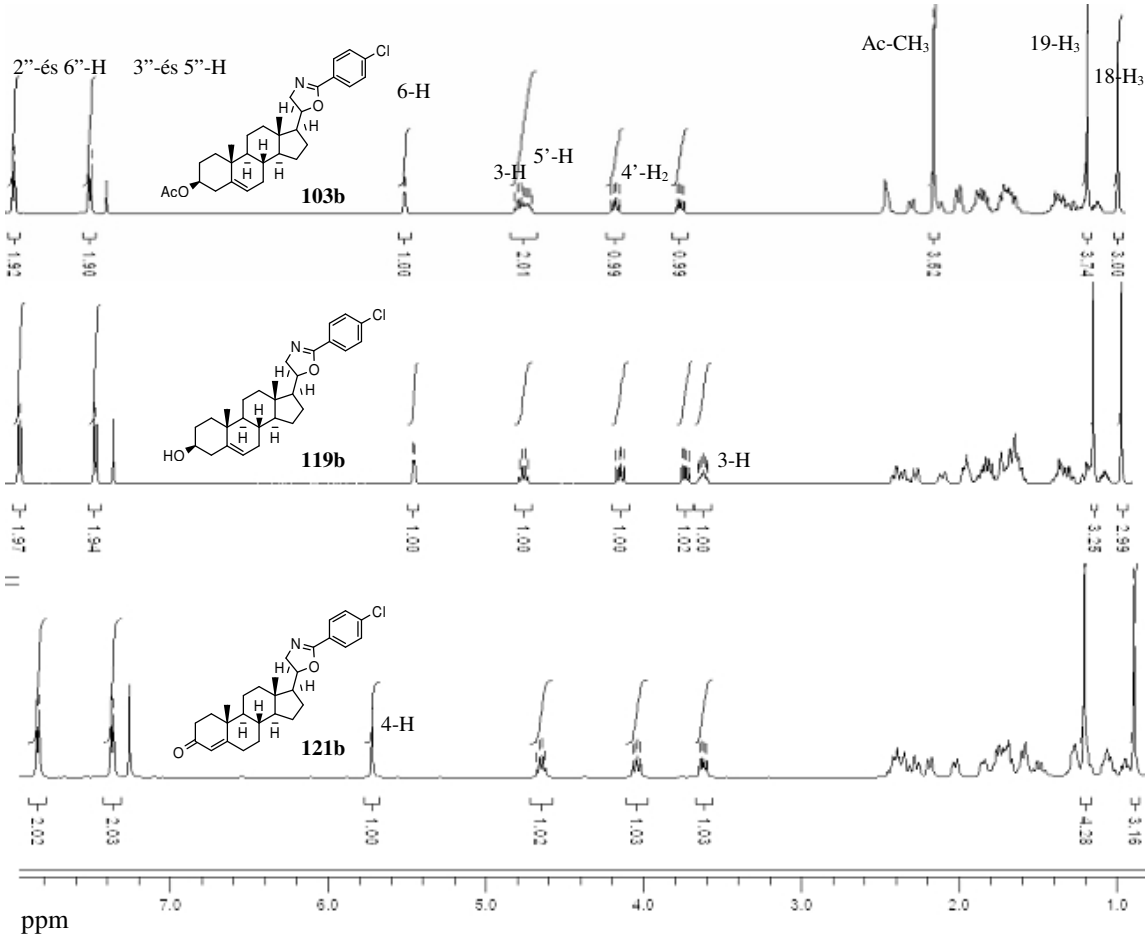
A kapott 3-as helyzetben acetilezett szteroid-dihidrooxazolinok (**103a–i**), illetve dihidrooxazinok (**104a–h**) ZEMPLÉN szerinti dezacetilezésével a 3β-hidroxiszármazékok (**119a–i**, ill. **120a–h**) képződtek anélkül, hogy a heterociklusos gyűrű felnyílt volna (26. ábra). A 3β-hidroxiszármazékok (**119a–i**, ill. **120a–h**) OPPENAUER oxidációja lehetőséget nyújtott a megfelelő Δ^4-3-ketoszteroidok (**121a–i**, ill. **122a–g**) előállításához [119, 120]. A vegyületek szerkezetét NMR-spektroszkópiás mérésekkel bizonyítottuk.



26. ábra

Az 4-klórfenil-szubsztituált dihidrooxazolin-származékok (**103b**, **119b**, **121b**) ^{1}H-NMR spektrumában az alacsonyabb kémiai eltolódású tartományban az anguláris metilcsoportok és az acetoxicsoport szingulett jelei jelentkeznek (27. ábra). A *para*-

szubsztituált aromás aldehid beépülésének bizonyítéka a 7 ppm fölötti tartományban megjelenő két dublett. A gyűrűzáródást bizonyítja, hogy az azidovegyülethez (**87**) képest az 5'-H jelei és 4'-H_2-ek nagyobb kémiai eltolódásnál jelentkeznek, valamint a ^{13}C-NMR spektrumban 155,0 ppm-nél negatív előjellel megjelenik a C-2' kvaterner szén jele is. A szabad hidroxilcsoport kialakulását az acetoxicsoport szingulettjének eltűnése, míg a 3-as ketofunkció és a Δ^4 jelenlétét a 3-as és a 6-os helyzetű protonok multiplettjei helyett 5,73 ppm-nél egy szingulett jelzi. Ez utóbbi a 4-es hidrogénhez rendelhető. A ^{13}C-NMR spektrumban pedig 199,4 ppm-nél a 3-as kvaterner szén jele látható.

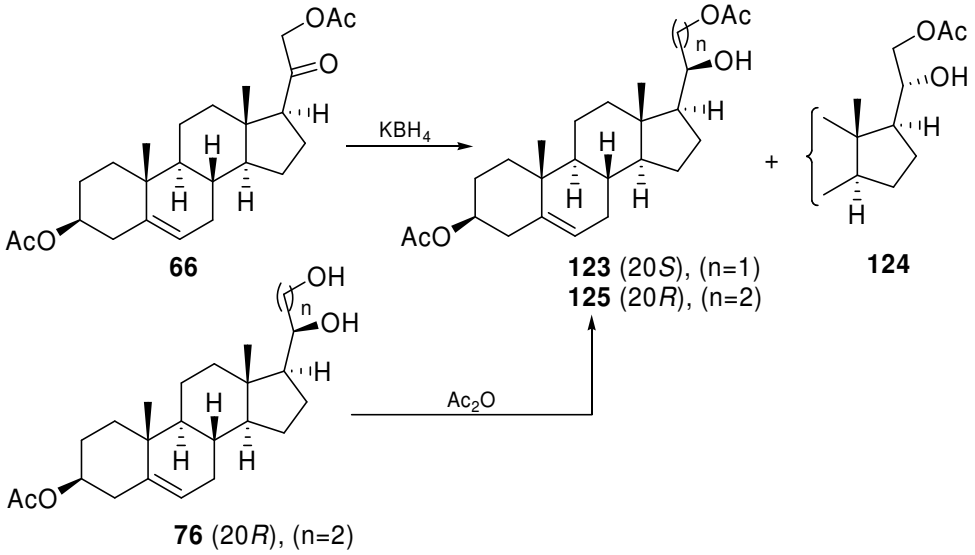


27. ábra

A 3β-acetoxi-17β-[2'-fenil-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-énről (**104a**) készült röntgendiffrakciós vizsgálatok szintén alátámasztják az intermolekuláris SCHMIDT reakcióban keletkezett termékek szerkezetét [121]. Igazolják továbbá, hogy a **66**-os vegyület C-20-as ketocsoportjának redukciója főként a 20*R* konfigurációjú izomerhez (**76**) vezetett [122].

2.3.2. A (4'*R*)-17β-dihidrooxazolinil- (134a–i, 137a–i) és a 17β-(4'*S*)-dihidrooxazinil-szteroidok (135a–h, 136a–f, 138a–h) előállítása

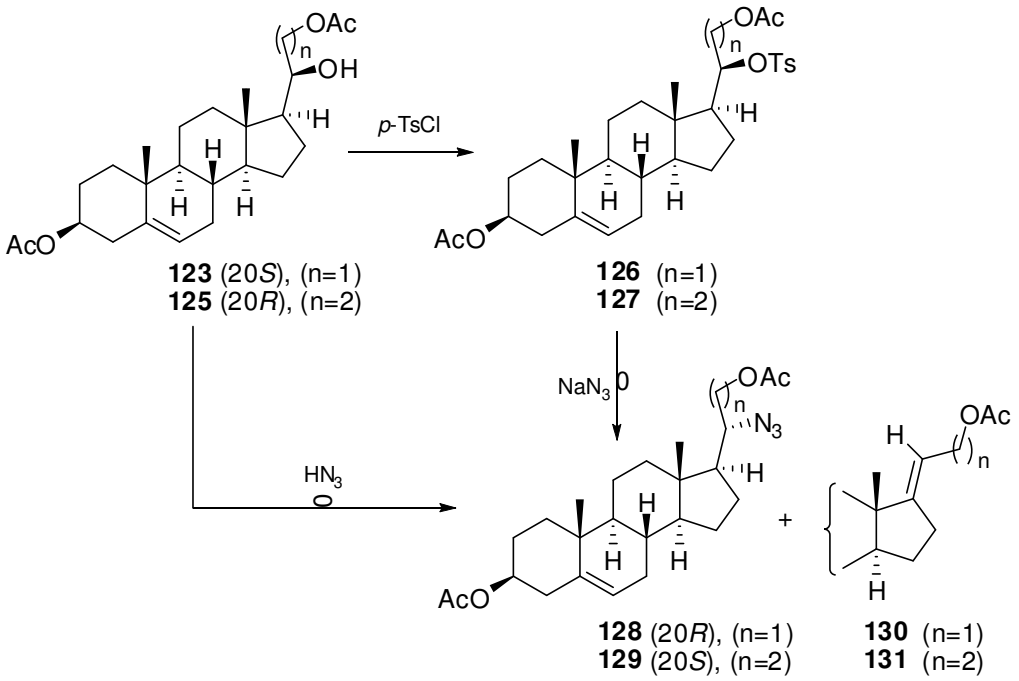
Munkánk következő szakaszában a szteroid oldalláncát úgy módosítottuk, hogy a keletkező α,β-és α,γ-helyzetű azidoalkoholok az előző fejezetben (2.3.1.) kapott azidoalkoholok (**87** és **88**) regioizomerei legyenek. Az így előállított α,β- és α,γ-azidoalkoholokkal további gyűrűzárási reakciókat hajtottunk végre, amelyek újabb öt- és hattagú *exo*-heterociklusos szteroidokat eredményeztek. Ennek kivitelezéséhez azonban az azidocsoportot a C-20-as helyzetben kellett kialakítani, amely csak úgy lehetséges, ha a 3-as, a 21-es, illetve a 22-es helyzetű hidroxilcsoportok védve vannak. Így első lépésben a 3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-ont (**66**) kontrollált körülmények között (brómtimolkék indikátor jelenlétében ecetsav/etanol=1/1 arányú elegyével ~ 6,6-os pH beállításával) KBH_4-del redukáltuk úgy, hogy az acetát védőcsoportok nem szenvedtek hidrolízist (28. ábra). A redukció eredményeként kialakult új kiralitáscentrum miatt két izomer (**123** és **124**) – a 20*S*/20*R* = (9/1) – képződött. Az epimereket oszlopkromatográfiával szétválasztottuk és a továbbiakban a nagyobb arányban jelenlévő származékot (**123**) alakítottuk át. Az 1,3-rendszer esetében a 3β-acetoxi-20,22-diol (**76**) 22-es helyzetű primer hidroxilcsoportjának szelektív acetilezése **125**-öt eredményezte.



28. ábra

Ezután **123**-ból, ill. **125**-ből kiindulva kétféleképpen is kialakítottuk a kívánt azidofunkciót (29. ábra). Egy közvetett módszer szerint a 20-as helyzetben először jól távozó

tozilcsoportot építettünk ki, majd a kapott 20-tozilátot (**126**, ill. **127**) NaN_3-dal dimetilformamidban végrehajtott S_N2 reakcióban – mely inverzóval járt – azidovegyületté (**128**, ill. **129**) alakítottuk. A **123**-ból, illetve a **125**-ből a 20-azidoszármazékok (**128**, ill. **129**) a MITSUNOBU reakcióval is előállíthatók voltak, nukleofilként a HN_3 toluolos oldata szolgált. A reakció szintén konfigurációváltozással járt.

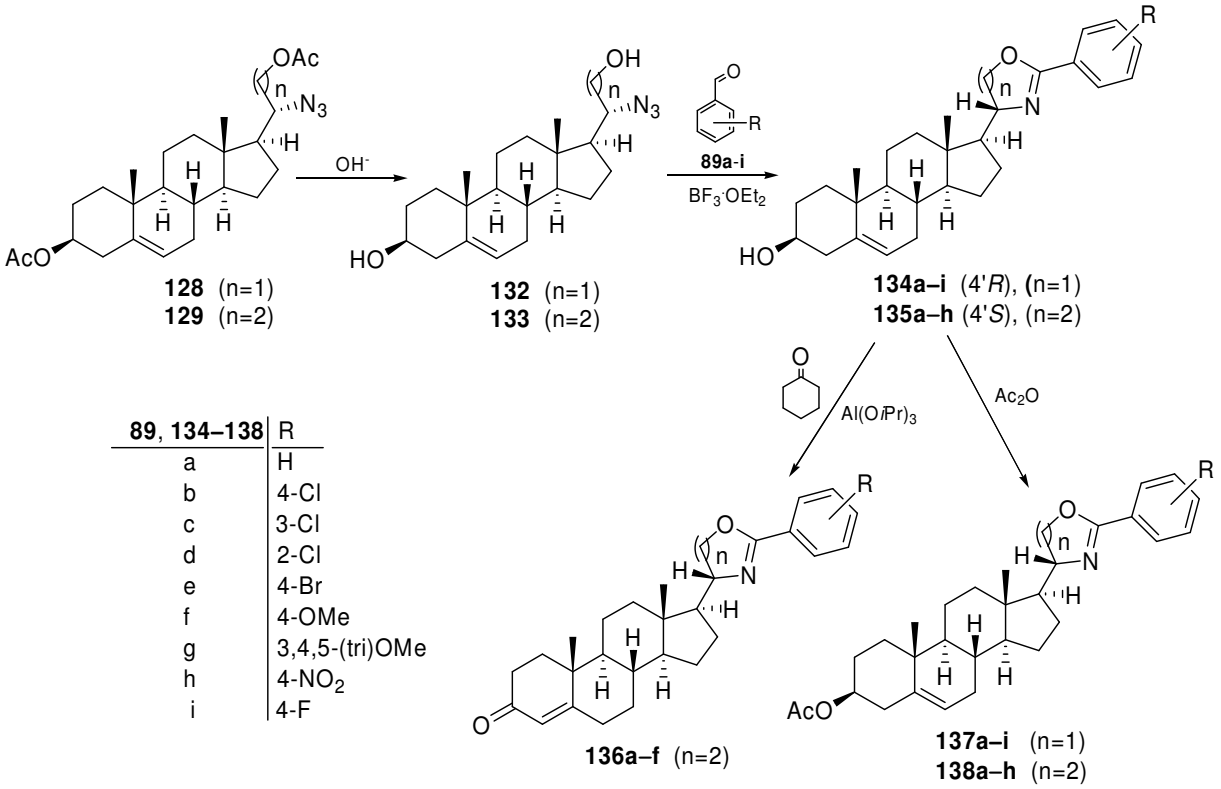


29. ábra

A szubsztitúciós reakciók során eliminációs melléktermékek (**130** és **131**) kis mennyiségű képződését is tapasztaltuk. Ezek a HN_3 eliminációjával keletkező 17,20-telítetlen származékok. Az NMR-spektrum alapján az azoimid kilépése a 17-es szénatom felé következett be. A ZAJCEV-szabálynak megfelelő termék mellett lehetőség kínálkozott volna a 21-es szénatom felé történő eliminációra is, ilyen vegyületet azonban nem tudtunk kimutatni. A keletkezett termékeket (**128** és **130**, illetve **129** és **131**) oszlopkromatográfiás módszerrel elválasztottuk, eluensként 5 és 10% *terc*-butil-metil-éter/hexán elegyét alkalmaztuk.

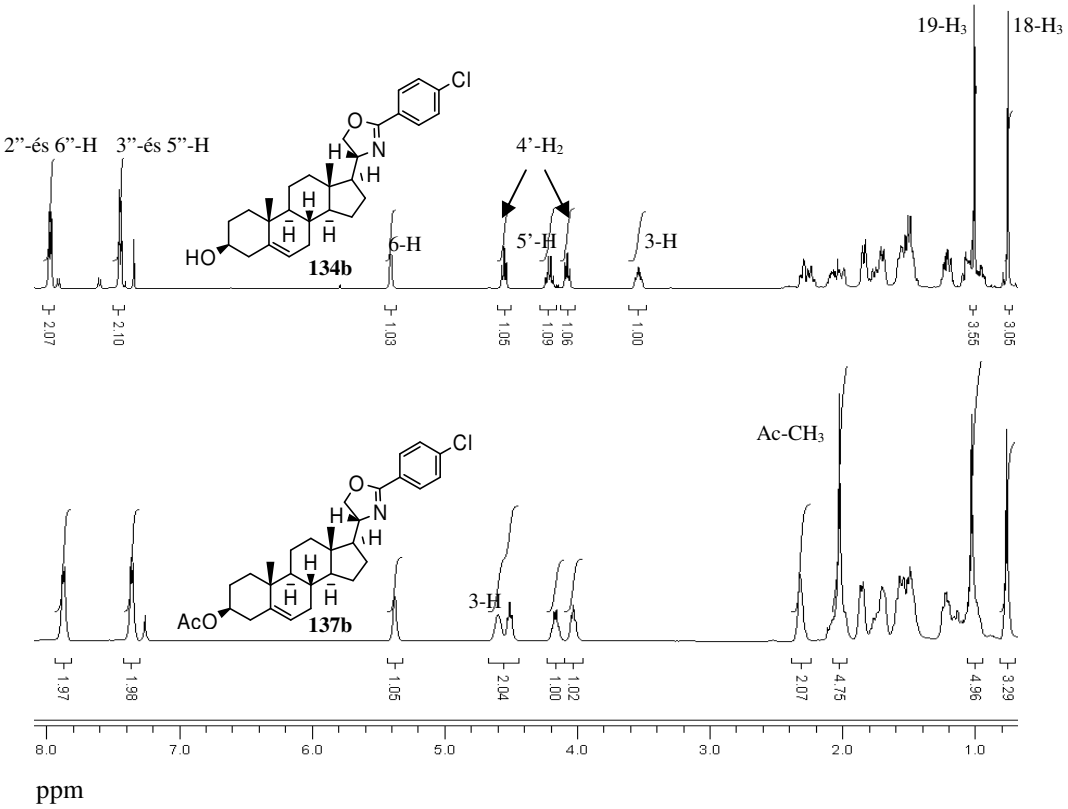
A kapott 3β,21- (**128**) és 3β,22-diacetoxi-azidoszármazékok (**129**) bázikus közegben végrehajtott dezacetilezése jó hozammal szolgáltatta a megfelelő azidoalkoholokat (**132**, ill. **133**), melyeket ezt követően a SCHMIDT reakció kísérleti körülményei között alakítottuk tovább. A mechanizmus részletes tárgyalására a 2.3.1. fejezetben már sor került. A gyűrűzárás során szintén szubsztituens-hatást figyeltünk meg. A reakció lefutását várhatóan az erősen elektronvonzó szubsztituens befolyásolja kedvezően. Tapasztalataink is igazolták ezt a

feltevést, hiszen megállapítottuk, hogy a *p*-nitro-benzaldehidel (**89h**) végzett reakció ment végbe a leggyorsabban, és a legjobb hozammal szolgáltatta a kívánt dihidrooxazin-származékot (**135h**). A metoxicsoportot tartalmazó származékok esetében a reakciósebesség nagymértékű csökkenését tapasztaltuk. A folyamat során szteroid-dihidrooxazolinok (**134a–i**) és dihidrooxazinok (**135a–h**) keletkeztek, melyek az 2.3.1. fejezetben előállított gyűrűs heterociklusos szteroidok (**103a–i**, ill. **104a–i**) regioizomerei. Az így kapott 3β-hidroxi-származékokat ezután kétféleképpen is továbbalakítottuk; OPPENAUER oxidációval a megfelelő Δ^4-3-ketoszteroidok (**136a–f**) sorába jutottunk, illetve a 3β-hidroxilcsoport észteresítésével acetátokat (**137a–h**, ill. **138a–g**) nyertünk [119], (30. ábra).



30. ábra

A vegyületek szerkezetét NMR spektroszkópiás módszerekkel igazoltuk. A 4-klórfenil-dihidrooxazolin-származék (**134b**) ^{1}H-NMR spektrumán látható, hogy az alkalmazott aromás aldehid beépült a molekulába (31. ábra). A gyűrűzáródás bekövetkeztére utal, hogy a 4'-H_2-ek és az 5'-H jelei a nyílt oldalláncú azidovegyület (**132**) megfelelő jeleihez képest (20-H és 21-H_2) magasabb kémiai eltolódásnál jelentkeznek. Az acetoxicsoport jelenlétét a nagy intenzitású, 2,03 ppm-nél megjelenő szingulett, valamint a 3-as helyzetű proton jelének 4 ppm fölötti multiplettje igazolja.

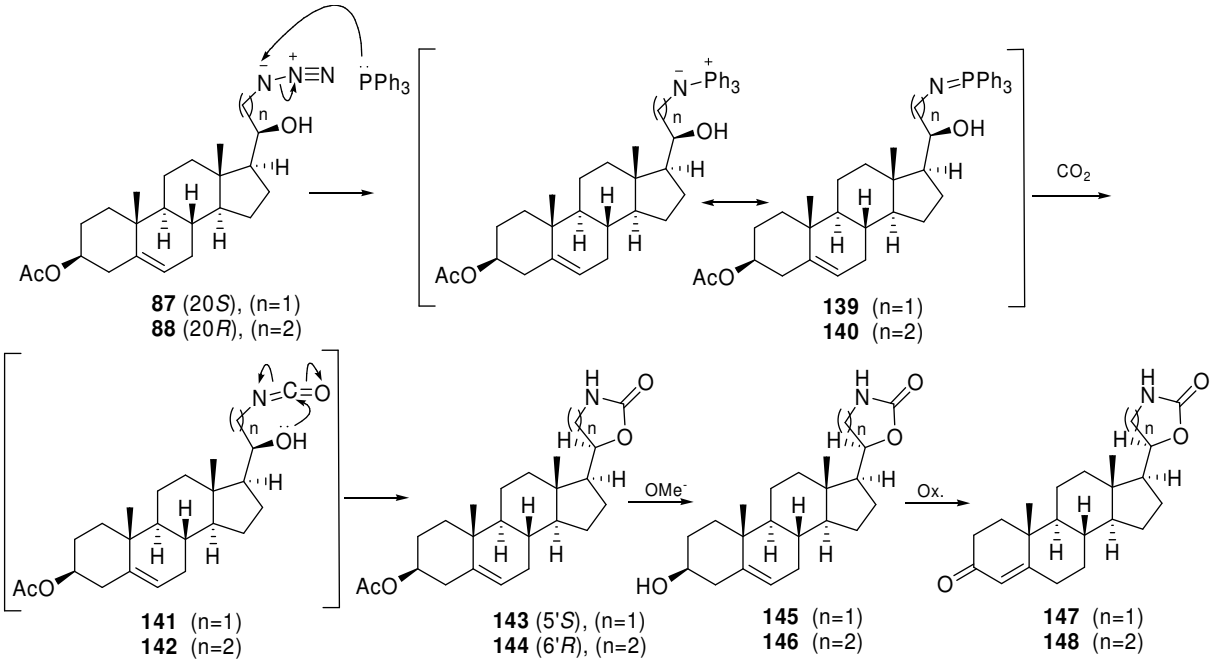


31. ábra

2.3.3. Az (5'*S*)-17β-oxazolidinonil- (143, 145, 147) és a (6'*R*)-17β-tetrahidrooxazinonil-szteroidok (144, 146, 148) előállítása

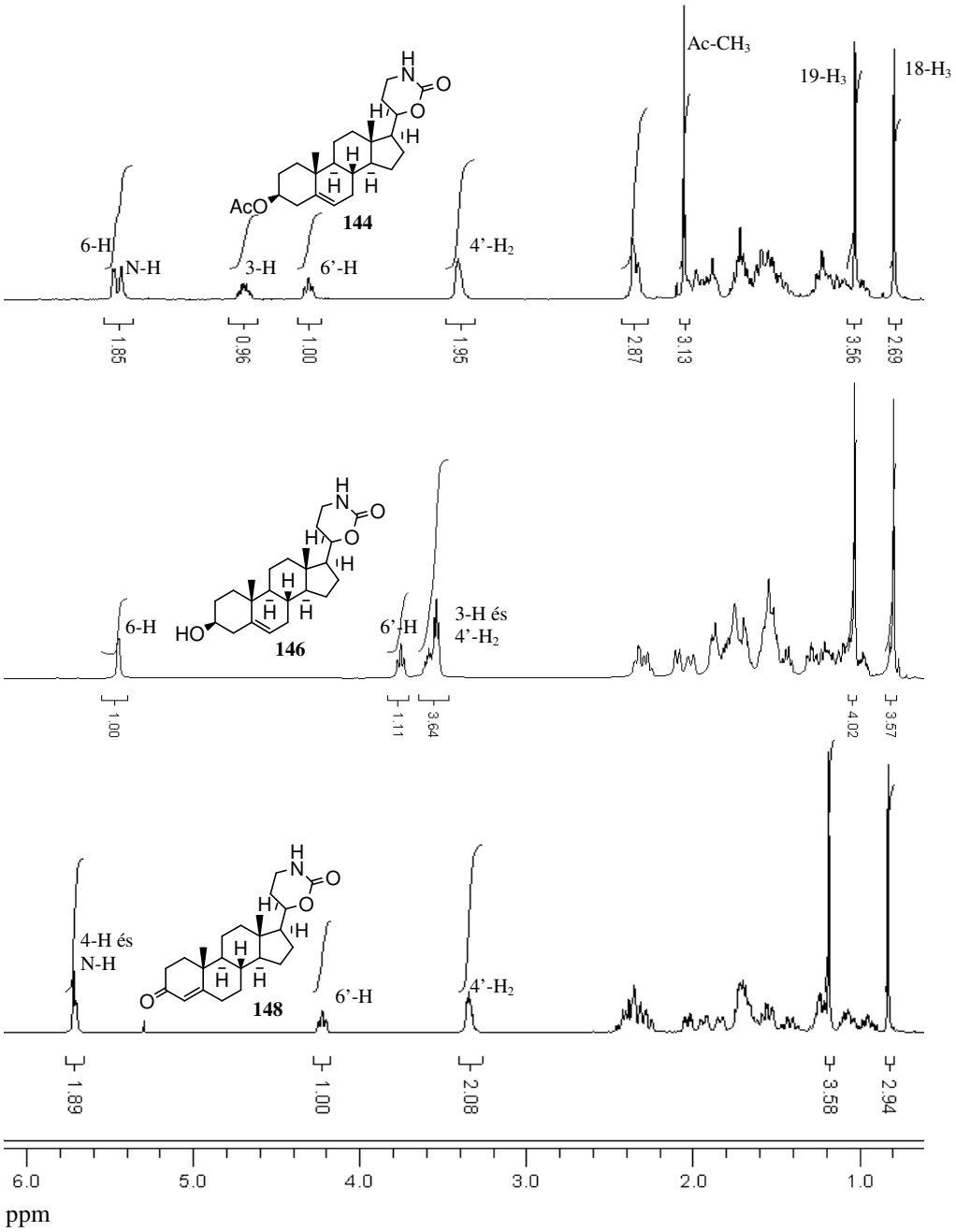
Az előzőekben beszámoltunk a szteránváz oldalláncában kiépíthető α,β- és α,γ-azidoalkoholoknak (**87**, **88**) aromás aldehidekkel, a SCHMIDT reakció kísérleti körülményei között szteroid-dihidrooxazolinokká, illetve szteroid-dihidrooxazinokká történő átalakításáról. A megfelelő α,β- és α,γ-helyzetű azidoalkoholok (**87**, **88**) ugyanakkor lehetőséget kínálnak újabb *exo*-heterociklusos szteroidok, a 17β-oxazolidinonok (**143**, **145**, **147**) és a 17β-tetrahidrooxazinonok (**144**, **146**, **148**) kialakítására is. A névvel jelzett reakciók sorában ismert, hogy az alkilazidok a STAUDINGER reakció kísérleti körülményei között a megfelelő alkilaminokká alakulnak át [123]. Amennyiben azidoalkoholból indulunk ki, és az átalakítást széndioxid atmoszférában végezzük, úgy a reakció során képződő alkilizocianát a szomszédos hidroxilfunkcióval reagál, és gyűrűs karbamát alakul ki.

A szteroid azidoalkoholokból (**87** és **88**) kiindulva, trifenilfoszfán jelenlétében első lépésben egy 21-, ill. 22-foszfoimino-származék (**139**, ill. **140**) képződik (32. ábra). A reaktív 21-, ill. 22-foszfoimino vegyület a jelenlevő széndioxiddal 21-, ill. 22-izocianáttá (**141**, ill. **142**) alakul át, amely a megfelelő térhelyzetű hidroxilcsoporttal intramolekulás reakcióval 17β-oxazolidinonhoz (**143**), illetve 17β-tetrahidrooxazinonhoz vezet. A biológiai vizsgálatokhoz szükséges 3β-hidroxilfunkció (**145**, ill. **146**) kialakítását a ZEMPLÉN szerinti átészteresítéssel végeztük, hogy a heterociklus ne károsodjék. A szabad 3β-hidroxilfunkciós vegyületek OPPENAUER oxidációja a megfelelő Δ^4-3-ketoszteroidokat (**147**, ill. **148**) szolgáltatta. A szteroid oldalláncnak gyűrűs karbamáttá történő kialakítását a megfelelő α,β- és α,γ-aminoalkoholok difoszgénnel történő reakciójával is megkíséreltük. Az előkísérletek azonban szteroid dimerek képződését mutatták a STAUDINGER reakció intramolekuláris lejátszódása helyett.



32. ábra

Az előállított vegyületek szerkezetét NMR-spektroszkópiás módszerekkel igazoltuk. A 33. ábrán a tetrahidrooxazinon-származékok (**144**, **146**, **148**) ^{1}H-NMR spektrumait láthatjuk. A spektrum alacsonyabb kémiai eltolódású tartományában a szteránvázra jellemző anguláris metilcsoportok, valamint az acetát-védőcsoport nagy intenzitású jelei láthatók. A nyílt oldalláncú azidovegyület (**88**) 20-as helyzetű protonjai 3,68 ppm-nél jelentkeznek, míg a gyűrűzáródás eredményeként a megfelelő 6'-H multiplettje 4,23 ppm-nél látható. A 3-as helyzetű védőcsoport lehasadását **146** spektrumában egyértelműen igazolja, hogy az acetil-metil jel eltűnik és a 3-H multiplettje közel 1 ppm-mel alacsonyabb kémiai eltolódásnál jelenik meg. A Δ^4-3-keto-szerkezet kialakulását mutatja, hogy a 3-as helyzetű proton multiplettje már nincs jelen a **148** spektrumában, és a 6-H helyett a 4-H szingulettje látható, a konjugáció miatt kissé magasabb kémiai eltolódásnál.

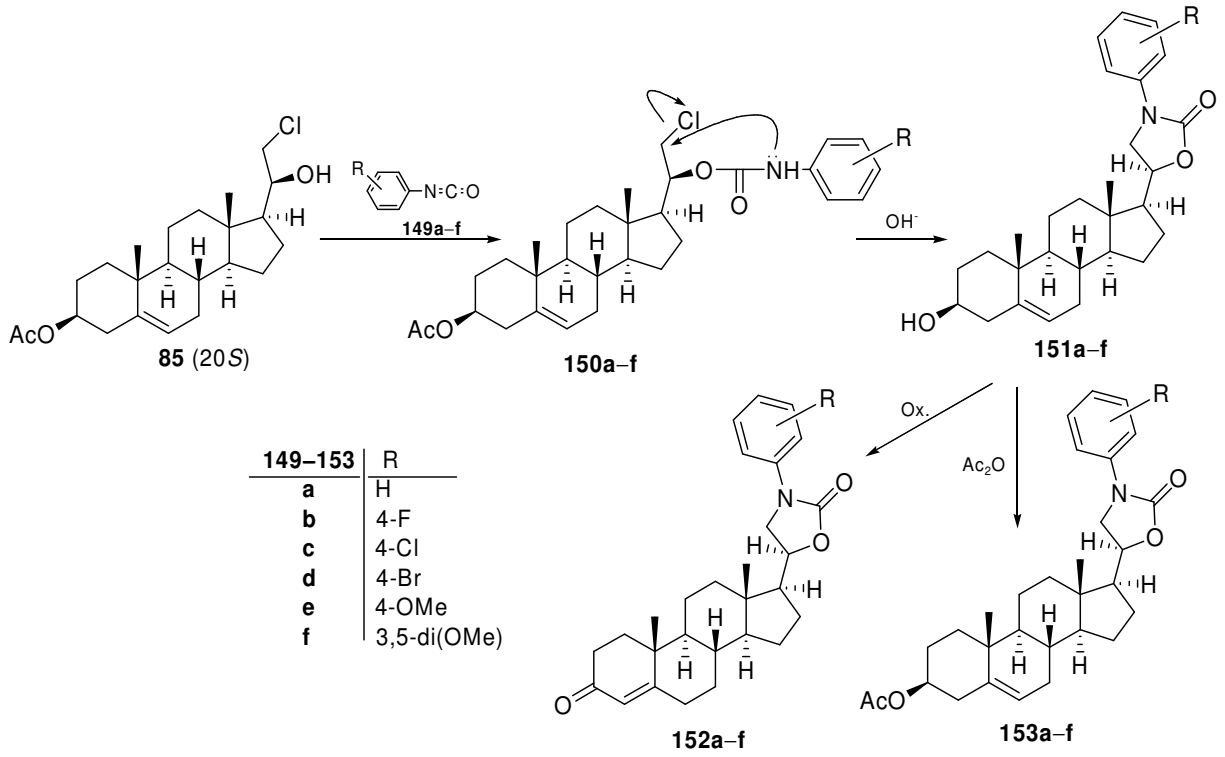

Ac-CH3
19-H3
18-H3
144
AcO
6-H
N-H
3-H
6'-H
4'-H2
1.85
0.96
1.00
1.95
2.87
3.13
3.56
2.69
146
HO
6-H
6'-H
3-H és
4'-H2
1.00
1.11
3.64
4.02
3.57
148
O
4-H és
N-H
6'-H
4'-H2
1.89
1.00
2.08
3.58
2.94
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
ppm

33. ábra

2.3.4. Az (5'*S*)-17β-(*N*-aril)-oxazolidinonil-szteroidok előállítása (151a–f, 152a–f, 153a–f)

WINSTEIN és munkatársai az α,β- és α,γ-halohidrin-*N*-aril-karbamidsav-észtereinek bázikus közegű szolvolízisénél azt tapasztalták, hogy a karbamidsav-észterek intramolekuláris reakcióban vesznek részt, amely során öttagú oxazolidinon, illetve hattagú tetrahidrooxazinon képződik, ugyanakkor az észterek hidrolízise elmarad [124, 125]. A jelenséget azzal magyarázták, hogy az erősen lúgos közegben a deprotonálódott savamid nitrogénje egy intramolekuláris S_Ni reakcióval a nukleofug halogénatommal reagál, és gyűrűs termékhez vezet. A reakcióra jellemző, hogy gyorsan, nagy tisztaságban szolgáltatja a végterméket. WINSTEIN a szomszédcsoport-részvétellel lejátszódó reakciók jellemzésére az (A-n) általános szimbólumot alkalmazta. Az „A" jelenti azt az atomot, vagy atomcsoportot, amely az S_Ni folyamatban részt vesz, az „n" a gyűrű tagszámát jelzi, amely a reakció során képződik. Megállapították, hogy a reaktivitás függ a szubsztituensek induktív és konjugációs effektusától is. Az α,β-halohidrin-*N*-aril-karbamidsav-észterek gyűrűzárási reakciójának jellemzése az (N^--5) szimbólummal adható meg. A közelmúltban a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékének Szteroidkémiai Kutatócsoportjában ez a típusú reakció az α,γ-halohidrin-*N*-aril-karbamidsav-észterek esetében kiterjesztésre került, mely a megfelelő tetrahidrooxazinonokat szolgáltatta. A folyamat (N^--6) szimbólummal jellemezhető [126].

Az *N*-aril-oxazolidinonok (**151a–f**) előállítására a szteránváz oldalláncában kialakítható α,β-halohidrint (**85**) használtuk. A halohidrin C-20 hidroxilcsoportja fenilizocianáttal (**149a**) és annak szubsztituált származékaival (**149b–f**) trietilamin jelenlétében az *N*-fenil- és *N*-(szubsztituált-fenil)-karbamidsav-észterekké (**150a–f**) alakult. Ezek alkalikus közegű szolvolízise jó hozammal szolgáltatta a kívánt gyűrűs célvegyületeket (**151a–f**). A folyamat a WINSTEIN besorolás alapján az (N^--5) általános szimbólummal írható le. Az átalakulás során azt tapasztaltuk, hogy az elektronvonzó szubsztituenseket tartalmazó *N*-fenil-karbamidsav-észterek (**150a–d**) gyorsan (50-90 perc), míg az elektronküldő csoporttal rendelkezők (**150e**, **f**) átalakulása lassabban (2–3 óra) következett be. A keletkezett vegyületek OPPENAUER oxidációja a megfelelő Δ^4-3-ketoszteroidokat (**152a–f**), míg acetilezése a 3β-acetátokat (**153a–f**) szolgáltatta [127] (34. ábra).

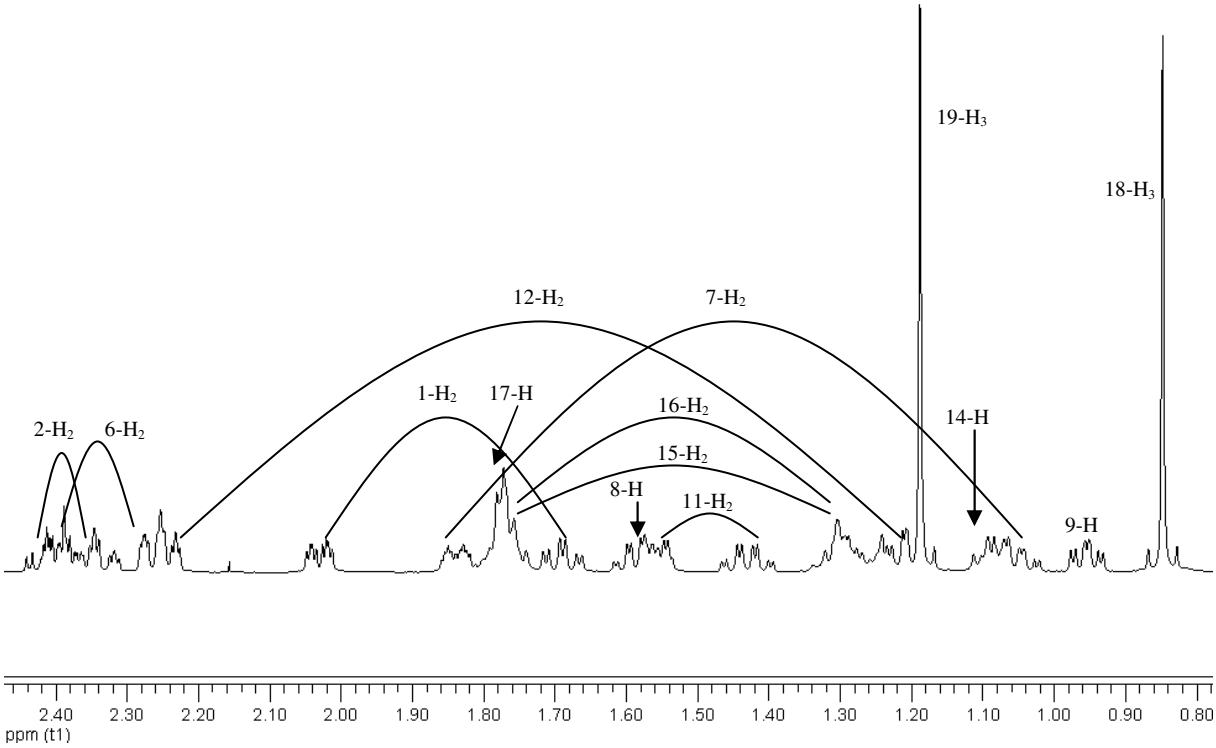


149–153	R
a	H
b	4-F
c	4-Cl
d	4-Br
e	4-OMe
f	3,5-di(OMe)

34. ábra

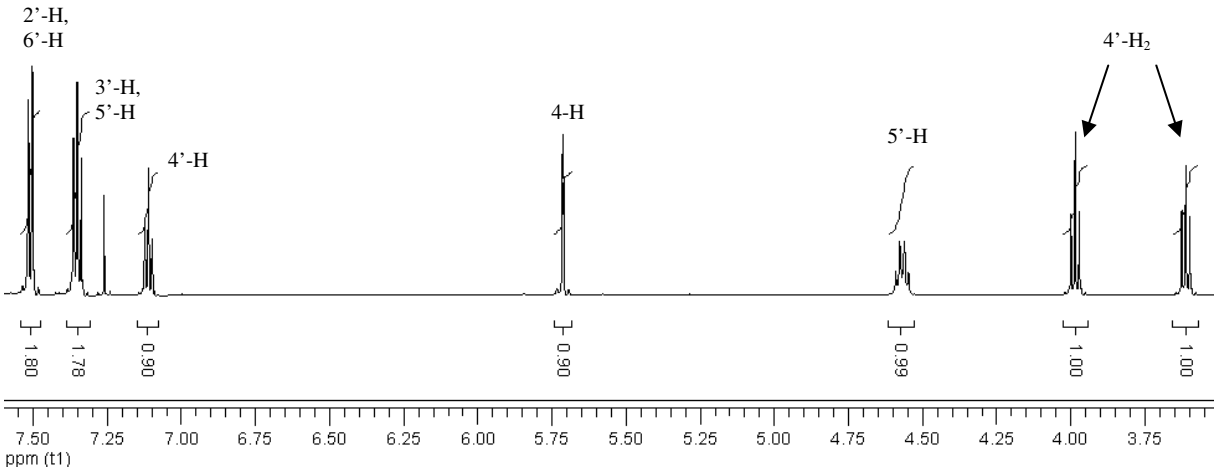
Az előállított vegyületek szerkezetét NMR-spektroszkópiás és tömegspektrometriás módszerekkel igazoltuk. A 17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-onról (**152a**) kétdimenziós NMR felvételek is készültek, melyek segítségével mind a ^{1}H-NMR (35, 36. ábra), mind a ^{13}C-NMR (37, 38. ábra) spektrumok esetében a jelek hozzárendelése teljes egészében megtörtént.

A 17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (**152a**) ^{1}H-NMR spektrumának részlete I. A vonalak az összetartozó metilén-protonokat jelölik.



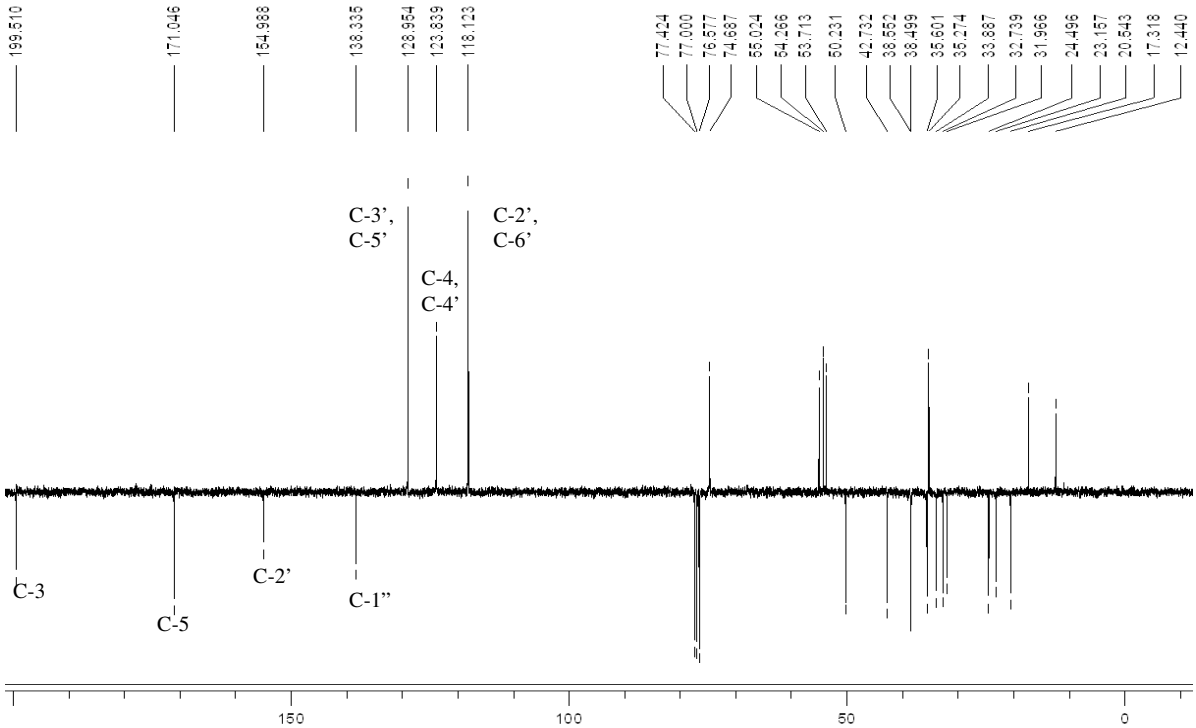
35. ábra

A 17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (**152a**) ^{1}H-NMR spektrumának részlete II.



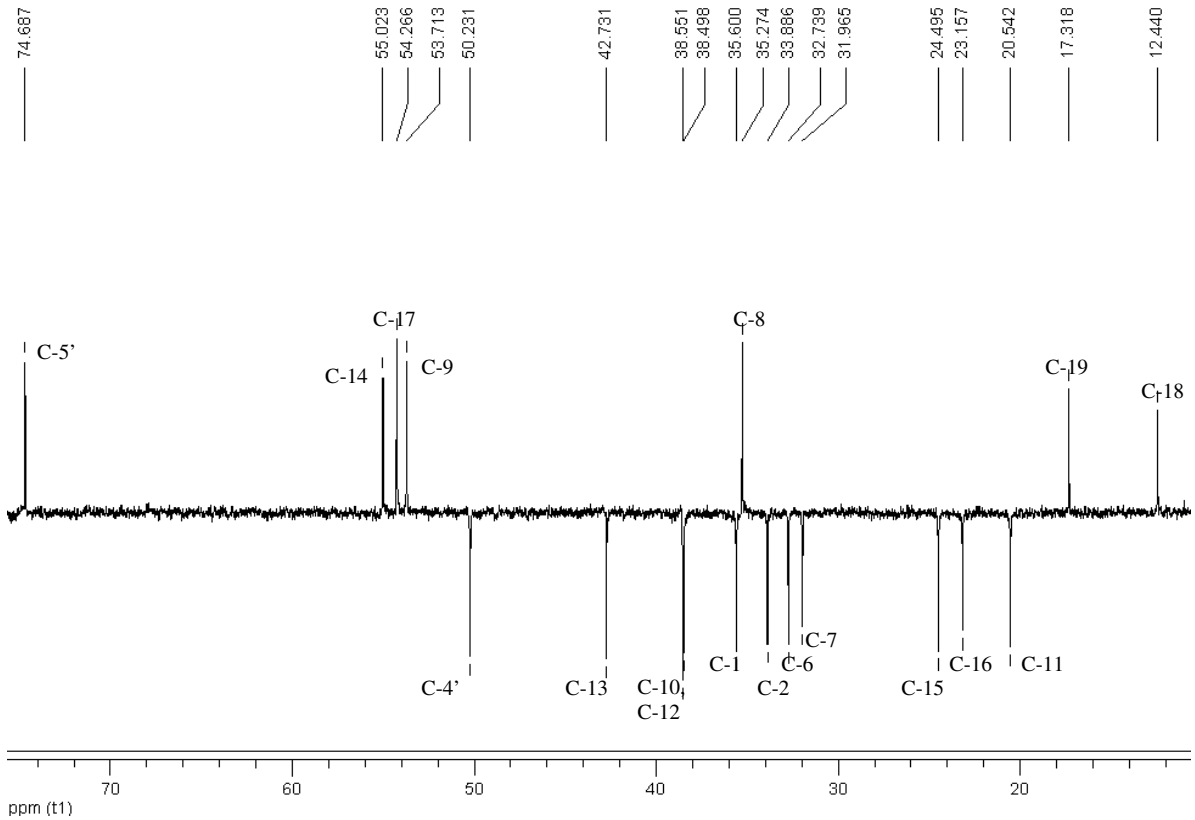
36. ábra

A 17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (**152a**) ^{13}C-NMR spektruma.



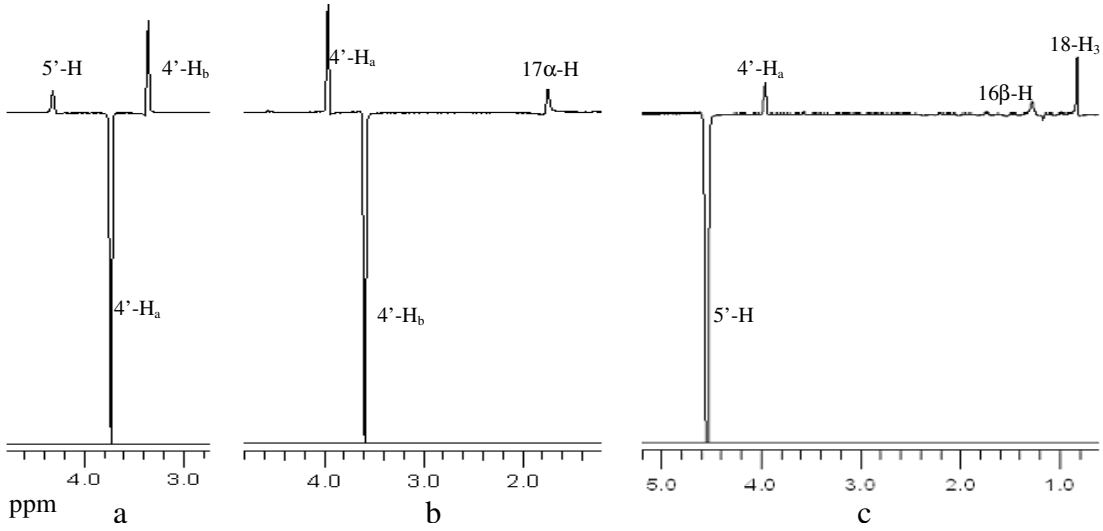
37. ábra

A **152a** ^{13}C-NMR spektrumának alacsonyabb kémiai eltolódású tartománya.



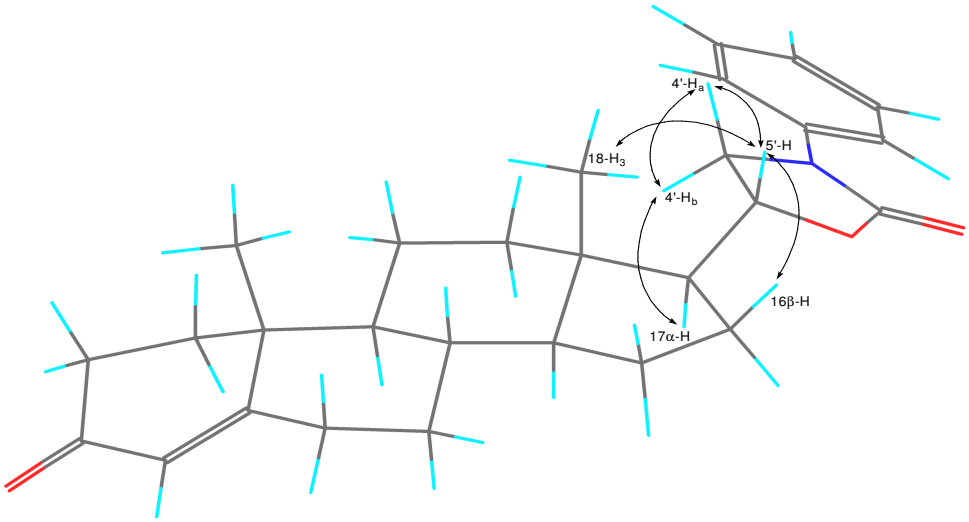
38. ábra

A NOE differencia-spektrumok (39. ábra) segítségével megerősítettük, hogy a képződött gyűrűs szteroid (**152a**) 5'*S* konfigurációjú. A 39a ábrán jól látszik, hogyha a 4'-H_a-t sugározzuk be, akkor a párja, a 4'-H_b, illetve az 5'-H jeleinek intenzitása megnő. Amennyiben az ellentétes oldalon lévő proton (4'-H_b) jelét visszük telítésbe, akkor természetesen a geminális párjával, valamint a 17-es protonnal ad nagy intenzitású NOE-jelet (39b ábra). Az 5'-helyzetű proton besugárzásakor a 4'-H_a-val, valamint a C-13-as anguláris metilcsoporttal és a 16-os H_2 térben közeli protonjával ad NOE-t (39c ábra). A DREIDING-modellel szemléltetett szerkezeteket összevetettük az NOE spektrumok eredményeivel és azt találtuk, hogy csak az 5'*S* konfiguráció esetén valósulhatnak meg a NOE kölcsönhatások (40. ábra). Az 5'*R* vegyület esetében a 4'-H_a-nak a 16-os helyzetű protonnal kellett volna kölcsönhatásba kerülnie, és ezáltal ez a konfiguráció kizárható.



39. ábra

A 17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (**152a**) háromdimenziós szerkezete és a NOE-kölcsönhatások szemléltetése.



40. ábra

2.3.5. A biológiai vizsgálatok eredményei

Az újonnan szintetizált szteroidok biológiai hatásvizsgálata során az androgén szteroidok bioszintézisének kulcsenzimeire kifejtett gátló hatást vizsgáltuk *in vitro* radioligand inkubációs módszerrel. Az öt- és hattagú *exo*-heterociklusos 3β-hidroxi- és Δ^4-3-oxo-szteroidok (**119a–i**, **120a–g**, **121a–i**, **122a–g**, **135a–g**, **136a–f**, **145–148**, **151a–f**, **152a–f**) feltételezett $C_{17,20}$-liáz, 5αR1 és 5αR2 gátlására, valamint a Δ^4-3-ketoszteroidok (**121a–i**, **122a–i**, **136a–f**, **146**, **148**, **152a–f**) 5αR1 és 5αR2 enzimekre kifejtett inhibítor hatását vizsgáltuk. A méréseket a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriumában végeztük.

2.3.5.1. A $C_{17,20}$-liáz aktivitás gátlásának eredményei (HEPES-puffer módszerrel)

1. táblázat

	Vegyület	Relatív konverzió (%)	IC_{50} (μM)	Relatív hatékonyság
(5'*S*)-3β-hidroxi-dihidrooxazolinok	**119a**	NI		
	119b	80		
	119c		11	0,032
	119d	83		
	119e	85		
	119f	90		
	119g	91		
	119h		7,9	0,044
	119i	NI		
(5'*S*)-3-oxo-dihidrooxazolinok	**121a**	37	30	0,012
	121b	50	52	0,006
	121c		4,8	0,073
	121d		14	0,025
	121e		5,0	0,07
	121f	93		
	121g	95		
	121h		7,7	0,045
	121i	76		
(6'*R*)-3β-hidroxi-dihidrooxazinok	**120a**	NI		
	120b	NI		
	120c	73		
	120d	NI		
	120e	NI		
	120f	NI		
	120g	NI		

	Vegyület	Relatív konverzió (%)	IC_{50} (μM)	Relatív hatékonyság
(6'*R*)-3-oxo-dihidrooxazinok	**122a**	64		
	122b	89		
	122c	91		
	122d	NI		
	122e	84		
	122f	89		
	122g	91		
(4'*S*)-3β-hidroxi-dihidrooxazinok	**135a**	NI	43	0,008
	135b	84		
	135c	82		
	135d	90		
	135e	NI		
	135f	NI		
	135g	NI		
(4'*S*)-3-oxo-dihidrooxazinok	**136a**	43	43	0,008
	136b	NI		
	136c	88		
	136d	NI		
	136e	92		
	136f	86		
(6'*R*)-3-OH-*N*-szubsztituálatlan	**146**	90		
(6'*R*)-3-oxo-*N*-szubsztituálatlan	**148**	40	21	0,017
Ref.	Ketokonazol (**31**)		0,35	1

NI: Nincs inhibítor hatás.

Az (5'*S*)-dihidrooxazolinok sorában a 3β-hidroxiszármazékok (**119a–i**) általában gyengébb inhibítorok voltak, mint a Δ^4-3-ketoszteroid-származékok (**121a–i**) (1. táblázat). A 3β-hidroxivegyületek közül kettő, az **119a** és **119i** nem mutatott enzim aktivitás gátlást. A **119b** és **119d–g** gyenge gátló hatással rendelkezett, melyek 50 μM-os tesztkoncentrációinál rendre 80, 83, 85, 90 és 91%-os relatív konverzió volt meghatározható. A 3-klórfenil- és a 4-nitrofenilszármazékok (**119c**, **119h**) hatásosabb inhibítornak bizonyultak, IC_{50} értékeik: 11 és 7,9 μM. A 3-ketoszteroidok esetében a 4-fluorfenilszármazék (**121i**) gyenge gátló, míg a fenil- (**121a**) és a 4-klórfenilszármazék (**121b**) közepes inhibítor hatású volt. A metoxi- (**119f**, **121f**) és a trimetoxiszármazékok (**119g**, **121g**) mind a 3β-hidroxi, mind a 3-oxo sorban

csekély inhibítor hatást mutattak. Négy oxoszármazék (**121c–e**, **121h**) esetében azonban az IC_{50} eredmények megközelítették a referenciaként alkalmazott ketokonazol (**31**) IC_{50} értékét.

A dihidrooxazinok esetében összehasonlítva a megfelelő regioizomereket, a (6'*R*)-, illetve a (4'*S*)-sorozatot, valamint a 3β-hidroxi- (**120a–g**, **135a–g**) és 3-ketofunkciót tartalmazó származékokat (**122a–g, 136–f**), nincs lényeges aktivitásbeli különbség az enzimgátlás tekintetében. A vegyületek közül három (**120c**, **122a**, **136a**) közepes gátlást mutatott, a további vegyületek azonban nem csökkentették az enzim aktivitását az alkalmazott 50 μM-os tesztkoncentrációnál.

2.3.5.2. A $C_{17,20}$-liáz aktivitás gátlásának eredményei (KRPG-puffer módszerrel)

2. táblázat

	Vegyület	Relatív konverzió (%)	IC_{50} (μM)	Relatív hatékonyság
(5'*S*)-3-OH-szubsztituálatlan	**145**	NI		
(5'*S*)-3-oxo-szubsztituálatlan	**147**		3,0	0,25
(5'*S*)-3β-hidroxi-oxazolidinonok	**151a**	56		
	151b	69		
	151c	95		
	151d	63		
	151e	NI		
	151f	82		
(5'*S*)-3-oxo-oxazolidinonok	**152a**	95		
	152b	91		
	152c	83		
	152d	88		
	152e	NI		
	152f	94		
Ref.	Ketokonazol (**31**)		0,75	1

NI: Nincs inhibítor hatás.

A nitrogénen szubsztituenst nem tartalmazó származékok (**145–148**) közül az öttagú Δ^4-3-ketoszteroid (**147**) megközelíti a referenciavegyület (**31**) inhibítor potenciálját. IC_{50} értéke 3,0 μM, relatív hatékonysága 0,25 (2. táblázat).

Az *N*-fenil- és *N*-(szubsztituált-fenil)-szteroid-karbamátok (**151a–f** és **152a–f**), hasonlóan a dihidrooxazinokhoz csak közepes és gyenge aktivitást mutattak az enzimgátlási

vizsgálatokban. A 3β-hidroxiszármazékok közül a fenil- (**151a**), a 4-fluorfenil- (**151b**) és a 4-brómfenil-szubsztituált (**151d**) vegyületek mérsékelt hatású inhibítorai a vizsgált $C_{17,20}$-liáz enzim aktivitásnak.

Az eredmények összesített kiértékelése alapján megállapítható, hogy a dihidrooxazin- és az oxazolidinonszármazékok csak közepes vagy gyenge gátlást mutattak, míg az 5'*S*-dihidrooxazolinok között számos jó inhibítor található. A vizsgált vegyületeink közül az öttagú szteroid-karbamát (**147**) bizonyult a leghatékonyabb $C_{17,20}$-liáz gátlónak. Az 5'*R*-dihidrooxazolinok biológiai hatásvizsgálata folyamatban van.

2.3.5.3. Az 5αR1 aktivitás gátlásának eredményei

3. táblázat

	Vegyület	IC_{50} (μM)		Vegyület	IC_{50} (μM)
(5'*S*)-3-oxo-dihidrooxazolinok	**121a**	1,2	(4'*S*)-3-oxo-dihidrooxazinok	**136a**	3,2
	121b	1,1		**136b**	2,0
	121c	1,6		**136c**	>10
	121d	0,7		**136d**	>10
	121e	1,1		**136e**	2,3
	121f	0,9		**136f**	8,2
	121g	1,5	(5'*S*), (6'*R*) *N*-szubsztituálatlan	**147**	1,3
	121h	1,5		**148**	7,8
	121i	2,8	(5'*S*)-3-oxo-oxazolidinonok	**152a**	>10
(6'*R*)-3-oxo-dihidrooxazinok	**122a**	0,4		**152b**	>10
	122b	0,5		**152c**	>10
	122c	0,9		**152d**	1,5
	122d	1,1		**152e**	>10
	122e	0,2		**152f**	3,7
	122f	0,5	Ref.	Dutaszterid (**32**)	0,0018
	122g	2,8	Ref.	Finaszterid (**33**)	0,0080

Vizsgált vegyületeink közül az (5'*S*)-oxazolidinonszármazékok (**152a–f**) gyenge inhibítor hatást mutattak (3. táblázat). Ugyancsak gyenge gátlást mutattak a 4'*S*-dihidrooxazinok (**136a–f**) is. Az (5'*S*)-dihidrooxazolinok (**121a–i**) és a (6'*R*)-dihidrooxazinok (**122a–g**) közepesen jó 5αR1 inhibítorok voltak. A két vegyületcsoport közül általában az utóbbiak mutatták a hatékonyabb gátlást: IC_{50} értékeik 0,2-2,8 μM, míg az öttagúak (**121a–i**) IC_{50} értékei 0,7-2,8 μM. A legjobb 5αR1 inhibítornak a **122e** bróm-származék bizonyult, IC_{50}=0,20 μM.

2.3.5.4. Az 5αR2 típusa aktivitás gátlásának eredményei

4. táblázat

	Vegyület	Relatív konverzió (%)		Vegyület	Relatív konverzió (%)	IC_{50} (μM)
(5'*S*)-3-oxo-dihidrooxazolinok	**121a**	26 (IC_{50}=0,47)	(4'*S*)-3-oxo-dihidrooxazinok	**136a**	55	
	121b	49		**136b**	NI	
	121c	60		**136c**	75	
	121d	59		**136d**	44	
	121e	56		**136e**	NI	
	121f	54		**136f**	85	
	121g	55	(5'*S*), (6'*R*) szubsztituálatlan	**147**		0,3
	121h	66		**148**		1,1
	121i	73	(5'*S*)-3-oxo-oxazolidinonok	**152a**		3,5
(6'*R*)-3-oxo-dihidrooxazinok	**122a**	50		**152b**		>10
	122b	54		**152c**		8,0
	122c	75		**152d**		1,5
	122d	75		**152e**		>10
	122e	79		**152f**		3,7
	122f	57	Ref.	Dutaszterid (**32**)		0,035
	122g	70	Ref.	Finaszterid (**33**)		0,055

NI: Nincs inhibítor hatás.

Vegyületeink közül az öttagú származékok többsége (**121a–i**, **152–f, 147**) közepes mértékű gátló hatást mutatott az 5αR2 aktivitás gátlás vizsgálata során. A mért relatív konverzió értékek 50-60% közöttiek az 1 μM tesztkoncentrációnál. A dihidrooxazinok (**122a–g**, **136a–f**) gyengébb inhibítoroknak bizonyultak: a legtöbb 6'*R* származék esetén a kontrol inkubációhoz képest 60-80%-ra csökkent enzimaktivitást mértünk, míg a 4'*S* izomerek közül a **138b** és **138e** esetén nem volt kimutatható az 5αR2 gátlása. Mindhárom vegyületcsoporton belül a szubsztituálatlan fenilszármazékok (**121a**, **122a**, **138a**) voltak a legjobb inhibítorok. A szubsztituált fenilszármazékok esetén a szubsztituensek, illetve azok helyzetének változása nem befolyásolta lényegesen az inhibítor hatást. Az (5'*S*)-oxazolidinonok (**152a–f**) gyenge 5αR2 gátlók, az 50%-os gátlás eléréséhez szükséges koncentrációt kifejező IC_{50} értékeik meghaladták az 1 μM-t. Vegyületeink közül egy szubsztituálatlan származék, a **147**-es mutatta a leghatékonyabb 5αR2 gátlást, IC_{50} értéke 0,25 μM.

2.3.5.5. Az enzimgátlás-vizsgálatok rövid összegzése

Újonnan szintetizált vegyületeink többsége a már az orvosi gyakorlatban használt referenciavegyületekhez (**31**, **32**, **33**) viszonyítva közepes, illetve gyenge inhibítor hatást mutatott a vizsgált enzimekre nézve, emellett azonban néhány öttagú *exo*-heterociklusos származék hatékony $C_{17,20}$-liáz inhibítornak bizonyult. A szteroid típusú molekulák inhibítor hatása jelentősen növelhető a vázszerkezet néhány jól ismert módosításával. A $C_{17,20}$-liáz gátlást fokozhatja a Δ^{16} kettős kötés. Az 5α-reduktáz inhibítor hatást növeli a Δ^{1} kettős kötés, illetve a 4-es vagy 6-os helyzetbe történő nitrogén atom beépítése. Jelen vizsgálataink főként a C-17-es szénatomhoz kapcsolt heterociklusok és azok szubsztituenseinek hatására irányultak. Az enzimaktivitás gátlásának mértékét azonban a 3-as helyzetű funkciós csoport jellege is befolyásolhatja. Az androgén bioszintézis három kulcsenzimére meghatározott *in vitro* gátlási eredményeink értékes adatokat szolgáltatnak specifikus 5αR1 vagy 5αR2 gátlók, illetve kettős hatású 5αR1 és 5αR2, valamint $C_{17,20}$-liáz és 5α-reduktáz inhibítorok tervezéséhez. A 17β-*exo*-heterociklusos szteroidok szerkezet-antiandrogén hatás összefüggéseinek tanulmányozása a továbbiakban is perspektivikus kutatási terület.

3. Általános kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler-blokkon mértük, korrekció nélkül.

A ^{1}H- és ^{13}C-NMR spektrumok felvétele Bruker DRX 400 és DRX 500, illetve Varian INOVA-600 készülékkel történt, ^{1}H-NMR esetén a TMS, illetve a $CDCl_3$ (δ=7,26 ppm), ^{13}C-NMR esetén a $CDCl_3$ (δ=77,0 ppm) jelét használva (az egyéb oldószereket a megfelelő adatoknál jelöltük) belső standardként.

A fajlagos forgatóképesség meghatározásához POLAMAT-A polarimétert (Carl Zeiss Jena) használtunk, az oldatok koncentrációja A: 10 mg/ml, illetve B: 5 mg/ml (kloroformban) volt.

A tömegspektrumok Varian MAT 311A vagy AMD 402 Intestra (nagy felbontású mérések) készülékkel készültek EI és CI ionizációs technikákkal.

A reakciótermékek elválasztása és tisztítása Merck Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm) típusú álló fázissal töltött oszlopon történt.

A vegyületek szén és hidrogén analízis adatainak mért és számított értékei a hibahatáron belül megegyeznek egymással.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, Kieselgel 60 (MERCK), 0,2 mm vastagságú lapokat használtunk. A kromatogramokat a következő összetételű reagenssel való lefúvással és azt követő 10 perces 100–120 °C-on történő melegítéssel hívtuk elő: 2,5 g $P_2O_5 \cdot 24MoO_3 \cdot H_2O$, 25 ml 85%-os H_3PO_4, 25 ml víz. Az R_f értékek megállapítása a 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú UV-fényben észlelt foltok alapján történt. Az R_f értékeket a következő oldószerekben határoztuk meg: (A) diklórmetán, (B) etil-acetát/diklórmetán (1:99, v/v), (C) etil-acetát/diklórmetán (2,5:97,5, v/v), (D) etil-acetát/diklórmetán (5:95, v/v), (E) etil-acetát/diklórmetán (10:90, v/v), (F) etil-acetát/diklórmetán (20:80, v/v), (G) etil-acetát/diklórmetán (50:50, v/v), (H) *terc*-butil-metil-éter/hexán (30:70, v/v).

4. Részletes kísérleti rész

4.1. Az (5'*S*)-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok előállítása

4.1.1. A 3β,20,21-trihidroxipregn-5-én epimerek (67) előállítása

6,26 g (15,0 mmol) 3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-ont (**66**) 150 ml metanol és 50 ml etanol elegyében szuszpendálunk, majd jéghűtés mellett kis részletekben hozzáadunk 6,26 g (116 mmol) KBH_4-et, és 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az átalakulást 50% etil-acetát/diklórmetán elegyében történő futtatással ellenőrizzük.

Az oldatot vízre öntjük és $(NH_4)_2SO_4$-tal telítjük. Az így kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. A reakció során epimerkeverék keletkezik.

4.1.2. A 4-(3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolán (71) előállítása

5,60 g (16,7 mmol) 3β,20,21-trihidroxipregn-5-én epimerkeverék (**67**) acetonos (250 ml) szuszpenziójához 10 ml (83,5 mmol) dimetoxi-propánt és spatulahegynyi *p*-TsOH-at adunk és a reakcióelegyet 10 percig forraljuk. Futtatószerként 20% etil-acetát/diklórmetán elegye alkalmazható.

A feldolgozás során az elegyet 100 ml diklórmetánnal elhígítjuk, 2 ml morfolinnal átlúgosítjuk, majd 2×100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist Na_2SO_4-on történő szárítás után bepároljuk.

4.1.3. A 4-(3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolán (73) előállítása

5,30 g (14,0 mmol) acetonidot (**71**) 30 ml piridinben oldunk, majd hozzáadunk 18 ml (19 mmol) ecetsav-anhidridet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 napig állni hagyjuk.

A reakció lejátszódását követően az elegyet kénsavas (14 ml) jégre öntjük, vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk.

4.1.4. A (20*S*)-3β-acetoxipregn-5-én-20,21-diol (75) előállítása

5,60 g (13,4 mmol) acetonid-acetátot (**73**) 100 ml diklórmetánban oldunk, majd további 200 ml metanolt és spatulahegynyi *p*-TsOH-at adunk hozzá. 1 napon át szobahőmérsékleten való keverés után a diklórmetánt lepároljuk róla. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés diklórmetánban történik.

A reakcióelegyet vízre öntjük, $(NH_4)_2SO_4$-tal telítjük, a kivált fehér csapadékot szűrjük, semlegesre mossuk, majd szárítjuk. A képződött 20*S*- és 20*R*-származékokat (**75**, **77**)

oszlopkromatográfiás módszerrel választjuk szét egymástól 5→50% etil-acetát/diklórmetán elegyét alkalmazva.

4.1.5. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-ol (85) előállítása

2,8 g (7,4 mmol) (20*S*)-3β-acetoxipregn-5-én-20,21-diolt (**75**) 45 ml széntetrakloridban oldunk, hozzáadunk 3,4 g porított $P(Ph)_3$-t, majd 16 órán át forraljuk. Az átalakulás teljes. A reakció előrehaladását 5% etil-acetát/diklórmetán elegyében való futtatással ellenőrizzük.

A feldolgozás során a széntetrakloridot bepároljuk, és a kromatográfiás tisztításhoz diklórmetánt, majd 10% etil-acetát/diklórmetán elegyét használjuk.

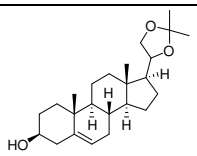
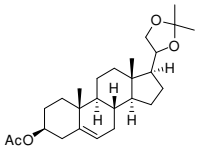
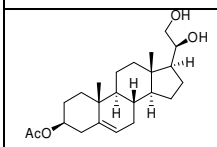
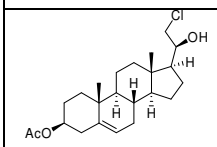
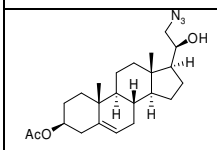
4.1.6. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-azidopregn-5-én-20-ol (87) előállítása

2,70 g (6,8 mmol) (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-olt (**85**) 45 ml *N*,*N*-dimetilformamidban oldunk és hozzáadunk 2,7 g (41,5 mmol) NaN_3-ot. Az inhomogén reakcióelegyet 80 ºC-on keverjük. A kiindulási anyag 6 óra múlva elfogy. Az ellenőrzés 30% *terc*-butil-metil-étert tartalmazó hexánban történik.

A reakció lejátszódását követően az elegyet telített NaCl-oldatra öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A reakció során keletkező terméket 5 és 10% *terc*-butil-metil-éter/hexán eleggyel tisztítjuk.

5. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	**71**	168-171	-52 (A)	374,56 $C_{24}H_{38}O_3$	85	0,6 (F)
	**73**	199-202	-53 (A)	416,59 $C_{26}H_{40}O_4$	96	0,72 (A)
	**75**	163-164	-49 (A)	376,53 $C_{23}H_{36}O_4$	56	0,51 (G)
	**85**	220-223	-47 (A)	394,98 $C_{23}H_{35}ClO_3$	93	0,5 (A)
	**87**	170-171	-57 (A)	401,54 $C_{23}H_{35}N_3O_3$	96	0,4 (H)

4.1.7. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok (103a–i) előállítása SCHMIDT reakcióval (általános szintézismódszer)

1,60 g (4,00 mmol) (20*S*)-3β-acetoxi-21-azidopregn-5-én-20-olt (**87**) 50 ml molekulaszűrőn szárított diklórmetánban oldunk, hozzáadunk 6,00 mmol (szubsztituált) benzaldehidet (**89a–i**), majd 5 ml diklórmetánban oldott 2,6 ml 50%-os $BF_3 \cdot OEt_2$-ot csepegtetünk a reakcióelegyhez. A N_2-fejlődéssel járó reakciót 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció előrehaladását 10% etil-acetát/diklórmetán elegyében történő futtatással ellenőrizzük.

A reakció lejátszódása után $NaHCO_3$-oldattal elhígítva addig keverjük, míg a gázfejlődés megszűnik. Ezután vízzel, $NaHCO_3$-oldattal, majd ismét vízzel mossuk az elegyet. A szerves fázist Na_2SO_4-on történő szárítás után bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyét használva.

4.1.7.1. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-fenil-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103a) előállítása

A **4.1.7.** általános szintézismódszer szerint 0,60 ml benzaldehiddel (**89a**) hajtjuk végre a gyűrűzárási reakciót.

4.1.7.2. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103b) előállítása

Az oldathoz 0,84 g 4-klórbenzaldehidet (**89b**) adunk (ld. **4.1.7.**).

4.1.7.3. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103c) előállítása

A reakciót 0,67 ml 3-klórbenzaldehiddel (**89c**) végezzük el a **4.1.7.** pontban leírtak alapján.

4.1.7.4. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103d) előállítása

A folyamatot **4.1.7.** általános szintézismódszernek megfelelően 0,67 ml 2-klórbenzaldehiddel (**89d**) hajtjuk végre.

4.1.7.5. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-brómfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103e) előállítása

A reakciót a **4.1.7.** fejezetben leírtak alapján 1,08 g 4-brómbenzaldehiddel (**89e**) végezzük el.

4.1.7.6. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103f) előállítása

A reakcióelegyhez 0,72 ml 4-metoxibenzaldehidet (**89f**) adunk (vö. **4.1.7.**).

4.1.7.7. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103g) előállítása

A reakció végrehajtása 1,03 g 3,4,5-trimetoxibenzaldehiddel (**89g**) történik a **4.1.7.** pontnak megfelelően.

4.1.7.8. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103h) előállítása

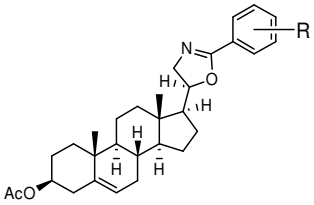
A szintézist az általános előállítás (**4.1.7.**) alapján 0,91 g 4-nitrobenzaldehiddel (**89h**) végezzük el.

4.1.7.9. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-fluorfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103i) előállítása

A szintézishez 0,65 ml 4-fluorbenzaldehidet (**89i**) használunk a **4.1.7.** pont szerint.

6. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O. p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**103a**	184-188	-60 (B)	461,29 $C_{30}H_{39}NO_3$	89	0,49 (E)
	4-Cl	**103b**	149-152	-41 (B)	495,25 $C_{30}H_{38}ClNO_3$	90	0,53 (E)
	3-Cl	**103c**	170-174	-38 (B)	495,25 $C_{30}H_{38}ClNO_3$	85	0,60 (E)
	2-Cl	**103d**	162-164	-59 (B)	495,25 $C_{30}H_{38}ClNO_3$	83	0,60 (E)
	4-Br	**103e**	103-105	-40 (B)	539,20 $C_{30}H_{38}BrNO_3$	92	0,30 (E)
	4-OMe	**103f**	122-124	-38 (B)	491,30 $C_{31}H_{41}NO_4$	85	0,35 (E)
	3,4,5-tri-OMe	**103g**	150-154	-41 (B)	551,32 $C_{33}H_{45}NO_6$	60	0,28 (E)
	4-NO_2	**103h**	111-113	-34 (B)	506,28 $C_{30}H_{38}N_2O_5$	90	0,38 (E)
	4-F	**103i**	166-168	-58 (B)	479,28 $C_{30}H_{38}FNO_3$	70	0,47 (E)

4.1.8. Az (5'*S*)-3β-hidroxi-dihidrooxazolinil-szteroidok (119a–i) előállítása ZEMPLÉN szerinti dezacetilezéssel (általános szintézismódszer)

2,50 mmol (5'*S*)-3β-acetoxi-szteroid-dihidrooxazolint (**103a–i**) 50 ml metanolban szuszpendálunk, majd 0,11 g (2,0 mmol) NaOMe-ot adunk hozzá, és szobahőmérsékleten 8 órán át keverjük. A reakció előrehaladását időközönként vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. Az eluens minden esetben 10% etil-acetát/diklórmetán elegye.

A hidrolízis lejátszódását követően az elegyet vízre öntjük, $(NH_4)_2SO_4$-tal telítjük, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. A tisztítás oszlopkromatográfiás módszerrel történik. Eluensként kezdetben diklórmetánt, majd 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyet alkalmazunk.

4.1.8.1. Az (5'*S*)-17β-[2'-fenil-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119a) előállítása

A reakciót a **4.1.8.** általános szintézismódszerben leírtak alapján 1,05 g szteroid-dihidrooxazolinból (**103a**) kiindulva végezzük el.

4.1.8.2. Az (5'*S*)-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119b) előállítása

A **4.1.8.** fejezet alapján az alkalmazott szteroid-dihidrooxazolin (**103b**) mennyisége 1,14 g.

4.1.8.3. Az (5'*S*)-17β-[2'-(3''-(klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119c) előállítása

A reakciót 1,14 g szteroid-dihidrooxazolinnal (**103c**) hajtjuk végre (ld. **4.1.8.** fejezet).

4.1.8.4. Az (5'*S*)-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119d) előállítása

A szintézishez 1,14 g szteroid-dihidrooxazolint (**103d**) alkalmazunk a **4.1.8.** pontnak megfelelően.

4.1.8.5. Az (5'*S*)-17β-[2'-(4''-brómfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119e) előállítása

A reakció kivitelezése 1,22 g szteroid-dihidrooxazolinnal (**103e**) történik a **4.1.8.** részben leírtaknak megfelelően.

4.1.8.6. Az (5'*S*)-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119f) előállítása

1,12 g szteroid-dihidrooxazolinnal (**103f**) hajtjuk végre a reakciót a **4.1.8.** részben leírtak alapján.

4.1.8.7. Az (5'*S*)-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119g) előállítása

Az alkalmazott szteroid-dihidrooxazolin (**103g**) mennyisége 1,27 g; a reakció körülményei a **4.1.8.** részben találhatók.

4.1.8.8. Az (5'*S*)-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119h) előállítása

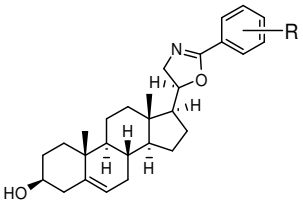
Az általános előállításnak (**4.1.8.**) megfelelően 1,16 g szteroid-dihidrooxazolinból (**103h**) kiindulva hajtjuk végre a szintézist.

4.1.8.9. Az (5'*S*)-17β-[2'-(4''-fluorfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119i) előállítása

A szintézishez 1,09 g szteroid-dihidrooxazolint (**103i**) alkalmazunk (ld. **4.1.8.**).

7. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O. p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	Mr, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**119a**	215-216	-55 (B)	419,60 $C_{28}H_{37}NO_2$	60	0,27 (E)
	4-Cl	**119b**	215-218	-49 (B)	454,04 $C_{28}H_{36}ClNO_2$	70	0,29 (E)
	3-Cl	**119c**	231-234	-52 (B)	454,04 $C_{28}H_{36}ClNO_2$	60	0,32 (E)
	2-Cl	**119d**	165-169	-58 (B)	454,04 $C_{28}H_{36}ClNO_2$	70	0,35 (E)
	4-Br	**119e**	200-202	-38 (B)	498,49 $C_{28}H_{36}BrNO_2$	78	0,30 (E)
	4-OMe	**119f**	245-247	-50 (B)	449,62 $C_{29}H_{39}NO_3$	63	0,37 (E)
	3,4,5-tri-OMe	**119g**	115-121	-61 (B)	509,68 $C_{31}H_{43}NO_5$	60	0,21 (E)
	4-NO_2	**119h**	236-238	-48 (B)	464,61 $C_{28}H_{36}O_4N_2$	93	0,33 (E)
	4-F	**119i**	232-235	-61 (B)	437,59 $C_{28}H_{36}FNO_2$	84	0,29 (E)

4.1.9. Az (5'*S*)-3-oxo-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok (121a–i) előállítása OPPENAUER oxidációval (általános szintézismódszer)

2,00 mmol (5'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolint (**119a–i**) 40 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 16 ml (155,0 mmol) ciklohexanont és 0,52 g (2,20 mmol) $Al(O\textit{i}Pr)_3$-ot. A reakcióelegyet 100 ºC-on mágneses keverés mellett melegítjük. Az oldat fokozatosan nyeri el sárga színét. Az oxidáció 8 óra után lejátszódik.

A feldolgozás során az elegyet Na-K-tartarát vizes oldatára öntjük, borkősav oldattal semlegesítjük, majd vákuumdesztillációval eltávolítjuk az illékony komponenseket. A visszamaradt vizes fázist (mely tartalmazza csapadék formájában a szteroidot) szűrjük. A kapott szilárd terméket diklórmetánban feloldjuk, és redős szűrőn újra szűrjük. A szűrletet Na_2SO_4-on szárítjuk és bepároljuk. A terméket oszlopokromatográfiásan tisztítjuk diklórmetánt, majd 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyét alkalmazva eluensként.

4.1.9.1. Az (5'*S*)-17β-[2'-fenil-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3-on (121a) előállítása

Az általános leírásnak (**4.1.9.**) megfelelően 0,84 g (5'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolint (**119a**) alakítunk át az oxidáció során.

4.1.9.2. Az (5'*S*)-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3-on (121b) előállítása

A reakciót az általános előállítás (**4.1.9.**) szerint 0,91 g (5'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinból (**119b**) kiindulva hajtjuk végre.

4.1.9.3. Az (5'*S*)-17β-[2'-(3''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3-on (121c) előállítása

Az OPPENAUER oxidáció kiindulási anyaga 0,91 g (5'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolin (**119c**) (ld. **4.1.9.**).

4.1.9.4. Az (5'*S*)-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3-on (121d) előállítása

A reakció végrehajtásához 0,91 g (5'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolint (**119d**) használunk a **4.1.9.** fejezetben leírtak szerint.

4.1.9.5. Az (5'*S*)-17β-[2'-(4''-brómfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3-on (121e) előállítása

A reakciót 0,98 g (5'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolin (**119e**) felhasználásával végezzük el (ld. **4.1.9.** fejezet).

4.1.9.6. Az (5'*S*)-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3-on (121f) előállítása

A szintézist 0,90 g (5'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinból (**119f**) kiindulva hajtjuk végre a **4.1.9.** fejezetben összefoglaltak alapján.

4.1.9.7. Az (5'*S*)-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3-on (121g) előállítása

A 4.1.9. fejezetben leírtaknak megfelelően a szintézist 1,02 g (5'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinból (**119g**) kiindulva végezzük el.

4.1.9.8. Az (5'*S*)-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3-on (121h) előállítása

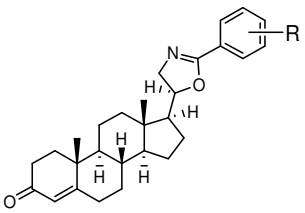
A reakció kivitelezése 0,93 g (5'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinból (**119h**) kiindulva történik (vö. **4.1.9.** fejezet).

4.1.9.9. Az (5'*S*)-17β-[2'-(4''-fluorfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3-on (121i) előállítása

A **4.1.9.** leírásnak megfelelően a szintézist 0,88 g (5'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinnal (**119i**) végezzük el.

8. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**121a**	89-93	+94 (B)	417,27 $C_{28}H_{35}NO_2$	32	0,29 (E)
	4-Cl	**121b**	167-169	+117 (B)	451,23 $C_{28}H_{34}ClNO_2$	32	0,38 (E)
	3-Cl	**121c**	78-81	+102 (B)	451,23 $C_{28}H_{34}ClNO_2$	31	0,44 (E)
	2-Cl	**121d**	132-135	+77 (B)	451,23 $C_{28}H_{34}ClNO_2$	33	0,42 (E)
	4-Br	**121e**	184-190	+114 (B)	495,18 $C_{28}H_{34}BrNO_2$	42	0,42 (E)
	4-OMe	**121f**	144-147	+115 (B)	447,28 $C_{29}H_{37}NO_3$	23	0,15 (E)
	3,4,5-tri-OMe	**121h**	95-97	+92 (B)	507,30 $C_{31}H_{41}NO_5$	15	0,23 (E)
	4-NO_2	**121g**	216-218	+131 (B)	462,25 $C_{28}H_{34}N_2O_4$	20	0,40 (E)
	4-F	**121i**	164-167	+94 (B)	435,26 $C_{28}H_{34}FNO_2$	32	0,35 (E)

4.2. A (6'*R*)-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása

4.2.1. A (20*R*)-3β-acetoxi-22-klórpregn-5-én-20-ol (86) előállítása APPEL reakcióval

1,95 g (5,00 mmol) (20*R*)-3β-acetoxi-22-hidroxipregn-5-én-20-olt (**76**) 30 ml széntetrakloridban oldunk, majd 2,62 g (10,0 mmol) PPh_3-t adunk a reakcióelegyhez. Ezt követően hagyjuk szobahőmérsékletűre felmelegedni az elegyet és 24 órán át keverjük. Az átalakulás ellenőrzése 10% etil-acetát/diklórmetán elegyében való futtatással történik.

Az elegyet bepároljuk, a termék tisztítását oszlopkromatográfiával végezzük (diklórmetán eluenssel).

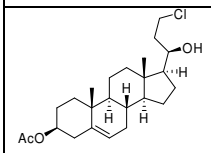
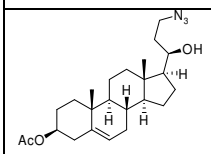
4.2.2. A (20*R*)-3β-acetoxi-22-azidopregn-5-én-20-ol (88) előállítása

1,46 g (6,8 mmol) (20*R*)-3β-acetoxi-22-klórpregn-5-én-20-ol (**86**) 45 ml *N*,*N*-dimetilformamidban oldunk és hozzáadunk 1,46 g (23,0 mmol) NaN_3-ot. Az inhomogén reakcióelegyet 80 ºC-on keverjük. A kiindulási anyag 3 óra múlva teljesen átalakul. Az ellenőrzés 5% etil-acetát/diklórmetán elegyben történik.

Az elegyet telített NaCl-oldatra öntjük és a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A nyerstermék kromatográfiás tisztítása 5 és 10% *terc*-butil-metil-éter/hexán eleggyel történik.

9. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	**86**	168-170	-73 (A)	453,45 $C_{24}H_{37}BrO_3$	66	0,3 (B)
	**88**	146-148	-34 (A)	415,57 $C_{24}H_{37}N_3O_3$	78	0,4 (H)

4.2.3. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-dihidrooxazinil-szteroidok (104a–h) előállítása SCHMIDT reakcióval (általános szintézismódszer)

3,32 g (8,00 mmol) (20*R*)-3β-acetoxi-22-azidopregn-5-én-20-olt (**88**) 100 ml szárított diklórmetánban szuszpendálunk és hozzáadunk 10,0 mmol (szubsztituált) benzaldehidet (**89a–h**), majd jéghűtés közben 3 ml diklórmetánban oldott 1,92 ml (16 mmol) 50%-os $BF_3 \cdot OEt_2$-ot csepegtetünk a reakcióelegyhez. A N_2-fejlődéssel járó reakciót 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció előrehaladását 50% etil-acetát/diklórmetán elegyében történő futtatással ellenőrizzük.

A reakció lejátszódása után $NaHCO_3$-oldattal elhígítva addig keverjük, míg a buborékolás megszűnik. Ezután vízzel, $NaHCO_3$-oldattal, majd ismét vízzel mossuk az elegyet. A szerves fázist Na_2SO_4-on történő szárítás után bepároljuk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítására 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyét használjuk.

4.2.3.1. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(fenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104a) előállítása

A reakciót az általános előállítási módszer (**4.2.3.**) szerint 1,00 ml benzaldehid (**89a**) hozzáadásával végezzük el.

4.2.3.2. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104b) előállítása

A szintézishez 1,40 g 4-klórbenzaldehidet (**89b**) alkalmazunk a **4.2.3.** pontnak megfelelően.

4.2.3.3. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104c) előállítása

A reakciót a **4.2.3.** fejezetben leírtak alapján 1,12 ml 3-klórbenzaldehiddel (**89c**) hajtjuk végre.

4.2.3.4. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104d) előállítása

A reakciót az általános előállítás szerint (**4.2.3.**) 1,12 ml 2-klórbenzaldehiddel (**89d**) végezzük el.

4.2.3.5. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-brómfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104e) előállítása

A reakció végrehajtásához 1,80 g 4-brómbenzaldehidet (**89e**) használunk (vö. **4.2.3.** fejezet).

4.2.3.6. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104f) előállítása

A **4.2.3.** részben leírtaknak megfelelően a szintézist 1,20 ml 4-metoxibenzaldehiddel (**89f**) hajtjuk végre.

4.2.3.7. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104g) előállítása

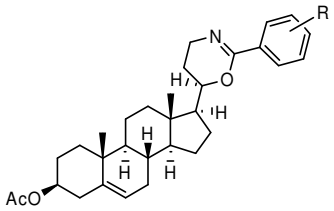
A reakció végrehajtása 1,72 g 3,4,5-trimetoxibenzaldehiddel (**89g**) történik (ld. **4.2.3.**).

4.2.3.8. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104h) előállítása

A szintézist az általános előállítás alapján (**4.2.3.**) 1,52 g 4-nitrobenzaldehid (**89h**) felhasználásával végezzük el.

10. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, Összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**104a**	183-185	-85 (A)	475,68 $C_{31}H_{41}NO_3$	60	0,35 (B)
	4-Cl	**104b**	151-153	-89 (A)	510,12 $C_{31}H_{40}ClNO_3$	83	0,45 (B)
	3-Cl	**104c**	161-163	-84 (B)	510,12 $C_{31}H_{40}ClNO_3$	72	0,55 (G)
	2-Cl	**104d**	146-148	-57 (B)	510,12 $C_{31}H_{40}ClNO_3$	75	0,32 (E)
	4-Br	**104e**	165-167	-63 (A)	554,57 $C_{31}H_{40}BrNO_3$	86	0,35 (B)
	4-OMe	**104f**	142-144	-79 (A)	505,70 $C_{32}H_{43}NO_4$	78	0,35 (B)
	3,4,5-tri-OMe	**104g**	179-181	-80 (A)	565,75 $C_{34}H_{47}NO_6$	80	0,35 (B)
	4-NO_2	**104h**	165-167	-88 (A)	520,66 $C_{31}H_{40}N_2O_5$	86	0,45 (B)

4.2.4. A (6'*R*)-3β-hidroxi-17β-dihidrooxazinil-szteroidok (120a–h) előállítása ZEMPLÉN szerinti dezacetilezéssel (általános szintézismódszer)

2,50 mmol (6'*R*)-3β-acetoxi-dihidrooxazinil-szteroidot (**104a–i**) 50 ml metanolban szuszpendálunk, majd hozzáadunk 0,11 g (2,00 mmol) NaOMe-ot, majd szobahőmérsékleten 8 órán át keverjük. A reakció előrehaladását időközönként vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. Az eluens minden esetben 50% etil-acetát/diklórmetán elegye.

A hidrolízis lejátszódását követően az elegyet vízre öntjük, $(NH_4)_2SO_4$-tal telítjük, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. A tisztítás oszlopkromatográfiás módszerrel történik. Eluensként kezdetben diklórmetánt, majd 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyet alkalmazunk.

4.2.4.1. A (6'*R*)-17β-[2'-(fenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120a) előállítása

Az általános módszerben (**4.2.4.**) leírtak alapján 1,19 g (6'*R*)-3β-acetoxi-dihidrooxazinil-szteroidot (**104a**) használunk a szintézishez.

4.2.4.2. A (6'*R*)-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120b) előállítása

A reakció végrehajtása 1,28 g (6'*R*)-3β-acetoxi-dihidrooxazinil-szteroidot (**104b**) alkalmazva történik a **4.2.4.** fejezet alapján.

4.2.4.3. A (6'*R*)-17β-[2'-(3''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120c) előállítása

A szintézishez 1,28 g (6'*R*)-3β-acetoxi-dihidrooxazinil-szteroidot (**104c**) használunk a **4.2.4.** szerint.

4.2.4.4. A (6'*R*)-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120d) előállítása

A folyamatot a **4.2.4.** fejezetben leírtak alapján végezzük el 1,28 g (6'*R*)-3β-acetoxi-dihidrooxazinil-szteroidból (**104d**) kiindulva.

4.2.4.5. A (6'*R*)-17β-[2'-(4''-brómfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120e) előállítása

A reakcióban – a **4.2.4.** fejezetben leírtaknak megfelelően – az alkalmazott (6'*R*)-3β-acetoxi-dihidrooxazinil-szteroid (**104e**) mennyisége 1,66 g.

4.2.4.6. A (6'*R*)-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120f) előállítása

A szintézist 1,26 g (6'*R*)-3β-acetoxi-dihidrooxazinil-szteroidból (**104f**) kiindulva végezzük el (ld. **4.2.4.**).

4.2.4.7. A (6'*R*)-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120g) előállítása

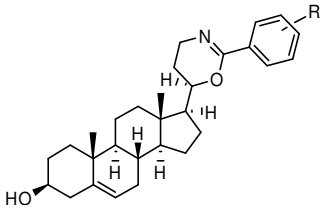
A reakció végrehajtása 1,41 g (6'*R*)-3β-acetoxi-dihidrooxazinil-szteroidból (**104g**) kiindulva történik a **4.2.4.** fejezet szerint.

4.2.4.8. A (6'*R*)-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120h) előállítása

A **4.2.4.** fejezetnek megfelelően a reakciót 1,30 g (6'*R*)-3β-acetoxi-dihidrooxazinil-szteroidot (**104h**) alkalmazva hajtjuk végre.

11. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	Mr, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**120a**	193-195	-90 (A)	433,64 $C_{29}H_{39}NO_2$	87	0,3 (E)
	4-Cl	**120b**	213-215	-104 (A)	468,08 $C_{29}H_{38}NO_2Cl$	95	0,45 (E)
	3-Cl	**120c**	207-209	-92 (B)	468,08 $C_{29}H_{38}NO_2Cl$	80	0,45 (E)
	2-Cl	**120d**	185-188	-56 (B)	468,08 $C_{29}H_{38}NO_2Cl$	79	0,62 (E)
	4-Br	**120e**	223-225	-73 (A)	512,54 $C_{29}H_{38}BrNO_2$	94	0,35 (E)
	4-OMe	**120f**	223-225	-103 (A)	463,67 $C_{30}H_{41}NO_3$	93	0,35 (E)
	3,4,5-tri-OMe	**120g**	245-249	-84 (A)	523,72 $C_{32}H_{45}NO_5$	94	0,30 (E)
	4-NO_2	**120h**	167-169	-93 (A)	478,62 $C_{29}H_{38}N_2O_4$	92	0,4 (E)

4.2.5. A (6'*R*)-3-oxo-17β-dihidrooxazinil-szteroidok (122a–g) előállítása OPPENAUER oxidációval (általános szintézismódszer)

2,00 mmol (6'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazint (**120a–g**) 40 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 16 ml (155 mmol) ciklohexanont és 0,52 g (2,2 mmol) $Al(O\mathit{i}Pr)_3$-ot. A reakcióelegyet 100 ºC-on mágneses keverés mellett melegítjük. Az oldat melegítés hatására besárgul. Az oxidáció 8 óra után lejátszódik.

A feldolgozás során az elegyet K-Na-tartarát vizes oldatára öntjük, borkősav oldattal semlegesítjük, majd vákuumdesztillációval eltávolítjuk az illékony komponenseket. A visszamaradt vizes fázist (mely tartalmazza csapadék formájában a szteroidot) szűrjük. A kapott szilárd terméket diklórmetánban feloldjuk, és redős szűrőn újra szűrjük. A szűrletet Na_2SO_4-on szárítjuk és bepároljuk. A terméket oszlopokromatográfiásan tisztítjuk diklórmetánt, majd 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyét alkalmazva eluensként.

4.2.5.1. A (6'*R*)-17β-[2'-(fenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122a)

Az általános leírásnak (**4.2.5.**) megfelelően 0,87 g (6'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazint (**120a**) alakítunk át az oxidáció során.

4.2.5.2. A (6'*R*)-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122b) előállítása

A reakciót az általános előállítás (**4.2.5.**) szerint 0,94 g (6'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazinból (**120b**) kiindulva hajtjuk végre.

4.2.5.3. (6'*R*)-17β-[2'-(3''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122c) előállítása

Az OPPENAUER oxidáció kiindulási anyaga 0,94 g (6'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazin (**120c**) (ld. **4.2.5.**).

4.2.5.4. A (6'*R*)-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122c) előállítása

A reakció végrehajtásához 0,94 g (6'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazint (**120d**) használunk a **4.2.5.** fejezetben leírtak szerint.

4.2.5.5. A (6'*R*)-17β-[2'-(4''-brómfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122e) előállítása

A reakciót 1,03 g (6'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazin (**120e**) felhasználásával végezzük el (ld. **4.2.5.** fejezet).

4.2.5.6. A (6'*R*)-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122f) előállítása

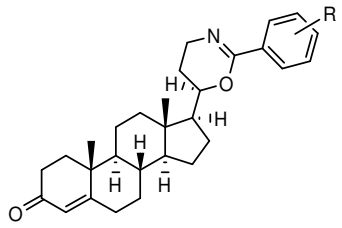
A szintézist 0,93 g (6'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazinból (**120f**) kiindulva hajtjuk végre a **4.2.5.** fejezetben összefoglaltak alapján.

4.2.5.7. A (6'*R*)-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122g) előállítása

A reakció kivitelezése 1,05 g (6'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazinból (**120g**) kiindulva történik (vö. **4.2.5.** fejezet).

12. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O. p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**122a**	175-178	+70 (B)	431,62 $C_{29}H_{36}NO_2$	32	0,58 (G)
	4-Cl	**122b**	196-199	+88 (B)	466,06 $C_{29}H_{36}NO_2Cl$	22	62 (G)
	3-Cl	**122c**	200-201	+69 (B)	466,06 $C_{29}H_{36}NO_2Cl$	27	0,68 (G)
	2-Cl	**122d**	180-182	+63 (B)	466,06 $C_{29}H_{36}NO_2Cl$	55	0,52 (G)
	4-Br	**122e**	190-192	+82 (B)	510,52 $C_{29}H_{36}BrNO_2$	45	0,66 (G)
	4-OMe	**122f**	225-227	+83 (B)	461,65 $C_{30}H_{36}NO_3$	33	0,42 (G)
	3,4,5-tri-OMe	**122g**	224-228	+55 (B)	521,70 $C_{32}H_{43}NO_5$	38	0,35 (G)

4.3. A (4'*R*)-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok előállítása

4.3.1. A 3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-on (66) előállítása

1,80 g (5,0 mmol) 3β-acetoxipregn-5-én-20-ont (**38**) 50 ml toluolban oldunk. Ezt követően folyamatos csepegtetés közben metanol-toluol (5 ml:50 ml) elegyét, illetve 50%-os $BF_3 \cdot OEt_2$-toluol (12 ml:5 ml) elegyét 4 órán keresztül hozzáadjuk. Közben 3,50 g (8,0 mmol) $Pb(OAc)_4$-ot adagolunk hozzá kis részletekben. Beadagolás után további 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció előrehaladását 10% *terc*-butil-metil-étert tartalmazó hexánban történő futtatással ellenőrizzük.

100 ml dietil-étert adunk a reakcióelegyhez, mossuk 5%-os sósavoldattal, majd vízzel. A szerves fázist Na_2SO_4-on szárítjuk és bepároljuk.

4.3.2. A (20*S*)-3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-ol (123) előállítása

2,10 g (5,00 mmol) 3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-ont (**66**) metanol-etanol (75 ml:25 ml) elegyében szuszpendálunk és jéghűtés mellett 0,37 g (6,84 mmol) KBH_4-et kis részletekben adunk hozzá. A redukció kontrollált körülmények között játszódik le, az ehhez szükséges 6,5-7,5 pH-tartományt brómtimolkék indikátor jelenlétében ecetsav-etanol (1:1) elegyével állítjuk be. A reakció előrehaladását 5% etil-acetát/diklórmetán elegyében történő futtatással ellenőrizzük. Az átalakulás 50 perc után teljes.

A reakcióelegyet híg sósavoldattal átsavanyítjuk, majd 500 ml vízre öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, majd szárítjuk. A képződött termék tisztítását oszlopkromatográfiás módszerrel végezzük, eluensként diklórmetánt és 5% etil-acetát/diklórmetán elegyét alkalmazzuk.

4.3.3. A (20*S*)-3β,21-diacetoxi-20-toziloxipregn-5-én (126) előállítása

2,09 g (5,0 mmol) (20*S*)-3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-ol (**3**) piridines oldatához (20 ml) jéghűtés közben kis részletekben hozzáadunk 1,05 g (5,50 mmol) tozil-kloridot. Ezután szobahőmérsékleten keverjük 48 órán át. Az átalakulás ellenőrzése diklórmetánban történik.

A reakcióelegyet kénsavas (8,0 ml) jégre öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, semlegesre mossuk és szárítjuk. A nyers terméket oszlopkomatográfiával tisztítjuk, eluensként 70% diklórmetán/hexán elegyét, majd diklórmetánt használunk.

4.3.4. A (20*R*)-3β,21-diacetoxi-20-azidopregn-5-én (128) előállítása

1. módszer: 2,86 g (5,00 mmol) (20*S*)-3β,21-diacetoxi-20-toziloxipregn-5-ént (**126**) 25 ml *N,N*-dimetilformamidban oldunk és 0,52 g (8,0 mmol) NaN_3-ot adunk hozzá. Mágneses keverővel ellátva 6 órán át keverjük 80 ˚C-on. Az átalakulást 30% *terc*-butil-metilétert tartalmazó hexánban történő futtatással ellenőrizzük.

A feldolgozás során az elegyet NaCl-oldatra öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása 70% diklórmetán/hexán elegyével történik.

2. módszer: 2,09 g (5,00 mmol) (20*S*)-3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-ol (**123**) toluolos oldatához (55 ml) 2,62 g (10,0 mmol) elporított PPh_3-t adunk. Ezután a reakcióelegyet -10 ˚C-ra lehűtjük és hozzáadunk 15 ml toluolban oldott HN_3-at és azodikarbonsav-dietilésztert (1,60 ml, 10 mmol) vigyázva, hogy a hőmérséklet ne haladja meg a 0 ˚C-ot. Becsepegtetés után szobahőmérsékleten keverjük a sárga reakcióelegyet. Az átalakulást 30% *terc*-butil-metil-étert tartalmazó hexánban történő futtatással ellenőrizzük. Három nap után már csak nyomokban van jelen a kiindulási anyag.

A reakcióelegyet 50 ml etil-acetáttal elhígítjuk és vízzel, $NaHCO_3$-oldattal, majd ismét vízzel extraháljuk. A szerves fázist Na_2SO_4-on történő szárítás után bepároljuk. A reakció során keletkező két termék (**128** és **130**) oszlopkromatográfiás elválasztása 5, 10 és 20% *terc*-butil-metil-éter/hexán elegyével történik.

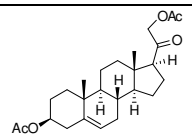
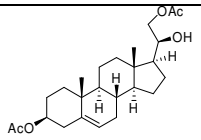
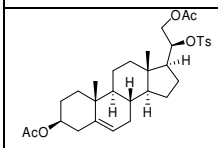
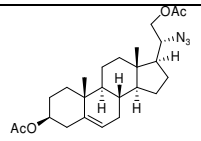
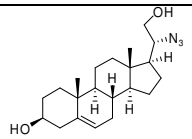
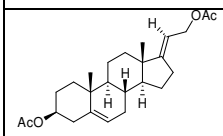
4.3.5. A (20*R*)-3β,21-dihidroxi-20-azidopregn-5-én (132) előállítása

1,33 g (3,00 mmol) (20*R*)-3β,21-diacetoxi-20-azidopregn-5-én (**128**) 40 ml metanolos szuszpenziójához 0,056 g (1,00 mmol) KOH/5 ml metanol oldatát adjuk. Az átalakulást időközönként 10% etil-acetát/diklórmetán elegyében való futtatással ellenőrizzük. 5 órán át szobahőmérsékleten történő keverés után az elegyben már nincs jelen kiindulási anyag.

A reakcióelegyet vízre öntjük, $(NH_4)_2SO_4$-tal telítjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, majd szárítjuk. A kapott termék átkristályosítása aceton/víz elegyből történik.

13. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	**66**	164-165	+35 (A)	416,55 $C_{25}H_{36}O_5$	90	0,57 (D)
	**123**	134-136	-50 (A)	418,57 $C_{25}H_{38}O_5$	80	0,42 (D)
	**126**	149-150	-36 (A)	572,75 $C_{32}H_{44}O_7S$	83	0,40 (A)
	**128**	140-143	-38 (A)	443,58 $C_{25}H_{37}N_3O_4$	80	0,53 (H)
	**132**	140-143	-38 (A)	359,50 $C_{21}H_{33}N_3O_2$	90	0,28 (E)
	**130**	87-90	-55 (B)	400,26 $C_{25}H_{36}O_4$	25	0,60 (H)

4.3.6. A (4'*R*)-3β-hidroxi-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok előállítása (134a–i) SCHMIDT reakcióval (általános szintézismódszer)

0,72 g (2,00 mmol) (20*R*)-3β,21-dihidroxi-20-azidopregn-5-ént (**132**) 30 ml szárított diklórmetánban szuszpendáljuk és hozzáadunk 2,50 mmol (szubsztituált) benzaldehidet (**89a–i**), majd jéghűtés közben 3 ml diklórmetánban oldott 0,5 ml 50%-os $BF_3 \cdot OEt_2$-ot csepegtetünk a reakcióelegyhez. A N_2-fejlődéssel járó reakciót 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd állni hagyjuk egy éjszakán át. A reakció előrehaladását 10% etil-acetát/diklórmetán elegyében történő futtatással ellenőrizzük.

A reakció lejátszódása után $NaHCO_3$-oldattal elhígítva addig keverjük, míg a buborékolás megszűnik. Ezután vízzel, $NaHCO_3$-oldattal, majd ismét vízzel mossuk az elegyet. A szerves fázist Na_2SO_4-on történő szárítás után bepároljuk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítására 5 és 10% etil-acetát/diklórmetán elegyét használjuk.

4.3.6.1. A (4'*R*)-17β-[2'-(fenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134a) előállítása

A reakciót az általános előállítási módszer (**4.3.6.**) szerint 0,25 ml benzaldehid (**89a**) hozzáadásával végezzük el.

4.3.6.2. A (4'*R*)-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134b) előállítása

A reakciót a **4.3.6.** fejezetben leírtak alapján 0,35 g 4-klórbenzaldehiddel (**89b**) hajtjuk végre.

4.3.6.3. A (4'*R*)-17β-[2'-(3''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134c) előállítása

A reakciót az általános előállítás szerint (**4.3.6.**) 0,28 ml 3-klórbenzaldehiddel (**89c**) végezzük el.

4.3.6.4. A (4'*R*)-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134d) előállítása

A reakció végrehajtásához 0,28 ml 2-klórbenzaldehidet (**89d**) használunk (vö. **4.3.6.** fejezet).

4.3.6.5. A (4'*R*)-17β-[2'-(4''-brómfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134e) előállítása

A **4.3.6.** részben leírtaknak megfelelően a szintézist 0,45 g 4-brómbenzaldehiddel (**89e**) hajtjuk végre.

4.3.6.6. A (4'*R*)-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134f) előállítása

A szintézist az általános előállítás alapján (**4.3.6.**), 0,30 ml 4-metoxibenzaldehid (**89f**) felhasználásával végezzük el.

4.3.6.7. A (4'*R*)-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134g) előállítása

A reakciót 0,38 g 4-nitrobenzaldehiddel (**89g**) végezzük el a **4.3.6.** fejezetben szereplő általános előállítás alapján.

4.3.6.8. A (4'*R*)-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134h) előállítása

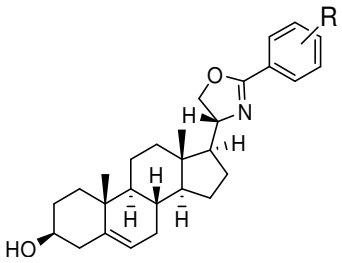
A reakció végrehajtása 0,43 g 3,4,5-trimetoxibenzaldehiddel (**89h**) történik (ld. **4.3.6.**).

4.3.6.9. A (4'*R*)-17β-[2'-(4''-fluorfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134i) előállítása

A szintézishez 0,27 ml 4-fluorbenzaldehidet (**89i**) alkalmazunk a **4.3.6.** pontnak megfelelően.

14. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**134a**	153-155	-45 (B)	419,60 $C_{28}H_{37}NO_2$	42	0,25 (E)
	4-Cl	**134b**	165-166	-35 (B)	454,04 $C_{28}H_{36}ClNO_2$	59	0,27 (E)
	3-Cl	**134c**	90-91	-24 (B)	454,04 $C_{28}H_{36}ClNO_2$	41	0,32 (E)
	2-Cl	**134d**	174-176	-27 (B)	454,04 $C_{28}H_{36}ClNO_2$	53	0,33 (E)
	4-Br	**134e**	178-180	-28 (B)	498,49 $C_{28}H_{36}BrNO_2$	72	0,30 (E)
	4-OMe	**134f**	160-163	-26 (B)	449,62 $C_{29}H_{39}NO_3$	61	0,35 (E)
	3,4,5-tri-OMe	**134g**	olaj	-30 (B)	509,68 $C_{31}H_{43}NO_5$	58	0,22 (E)
	4-NO_2	**134h**	196-198	-29 (B)	464,606 $C_{28}H_{36}O_4N_2$	63	0,31 (E)
	4-F	**134i**	157-159	-28 (B)	437,59 $C_{28}H_{36}FNO_2$	45	0,28 (E)

4.3.7. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-dihidrooxazolinil-szteroidok (137a–i) előállítása acetilezéssel (általános szintézismódszer)

0,50 mmol (4'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolint (**134a–i**) feloldunk 3 ml piridinben és hozzáadunk 2 ml (20,0 mmol) ecetsavanhidridet. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A teljes átalakulást vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal vizsgáljuk. Eluensként diklórmetánt alkalmazunk.

Az elegyet kénsavas (1,5 ml) jégre öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, majd szárítjuk. Az oszlopkromatográfia során is diklórmetánt használunk.

4.3.7.1. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(fenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137a) előállítása

Az általános módszerben (**4.3.7.**) leírtak alapján 0,21 g (4'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolint (**134a**) használunk a szintézishez.

4.3.7.2. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137b) előállítása

A szintézishez 0,23 g (4'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolint (**134b**) használunk a **4.3.7.** pont szerint.

4.3.7.3. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137c) előállítása

A folyamatot a **4.3.7.** fejezetben leírtak alapján végezzük el 0,23 g (4'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinból (**134c**) kiindulva.

4.3.7.4. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137d) előállítása

A reakcióban – a **4.3.7.** fejezetben leírtaknak megfelelően – az alkalmazott (4'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolin (**134d**) mennyisége 0,23 g.

4.3.7.5. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-brómfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137e) előállítása

A szintézist 0,25 g (4'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinból (**134e**) kiindulva végezzük el (ld. **4.3.7.**).

4.3.7.6. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137f) előállítása

A **4.3.7.** fejezetnek megfelelően a reakciót 0,23 g (4'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinnal (**134f**) hajtjuk végre.

4.3.7.7. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137g) előállítása

A reakció végrehajtása 0,26 g (4'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinnal (**134g**) történik a **4.3.7.** fejezet szerint.

4.3.7.8. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137h) előállítása

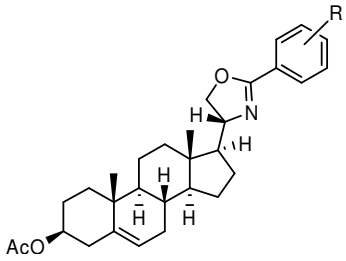
A szintézist az általános előállítás alapján (**4.3.7.**) 0,23 g (4'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinból (**134h**) kiindulva végezzük el.

4.3.7.9. A (4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-fluorfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137i) előállítása

A reakciót 0,22 g (4'*R*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazolinnal (**134i**) hajtjuk végre a **4.3.7.** pont alapján.

15. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**137a**	122-124	-38 (B)	461,29 $C_{30}H_{39}NO_3$	79	0,41 (E)
	4-Cl	**137b**	160-162	-35 (B)	495,25 $C_{30}H_{38}ClNO_3$	76	0,38 (E)
	3-Cl	**137c**	120-122	-40 (B)	495,25 $C_{30}H_{38}ClNO_3$	81	0,39 (E)
	2-Cl	**137d**	78-80	-33 (B)	495,25 $C_{30}H_{38}ClNO_3$	85	0,37 (E)
	4-Br	**137e**	186-189	-38 (B)	539,20 $C_{30}H_{38}BrNO_3$	62	0,35 (E)
	4-OMe	**137f**	188-190	-28 (B)	491,30 $C_{31}H_{41}NO_4$	77	0,33 (E)
	3,4,5-tri-OMe	**137g**	88-90	-59 (B)	551,32 $C_{33}H_{45}NO_6$	50	0,29 (E)
	4-NO_2	**137h**	78-80	-32 (B)	506,28 $C_{30}H_{38}N_2O_5$	92	0,24 (E)
	4-F	**137i**	147-150	-38 (B)	479,28 $C_{30}H_{38}FNO_3$	89	0,26 (E)

4.4. A (4'*S*)-17β-dihidrooxazinil-szteroidok előállítása

4.4.1. A 3β-acetoxi-22-hidroxipregn-5,21-dién-20-on (69) előállítása

17,93 (50 mmol) 3β-acetoxi-pregn-5-én-20-ont (**38**) 150 ml toluolban feloldunk, hozzáadunk 15 g $NaOCH_3$-ot, keverjük, majd 4 részletben 100 ml frissen desztillált etilformiátot adagolunk hozzá. A reakciót melegítéssel tesszük teljessé, melyet vékonyréteg-kromatográfiásan követünk.

A reakcióelegyet választótölcsérbe öntjük, és 2×100 ml vízzel mossuk. A vizes fázist sósavval átsavanyítjuk, szűrjük, szárítjuk.

4.4.2. A 3β,20,21-trihidroxipregn-5-én (70) előállítása redukcióval

3,44 g (10 mmol) 3β-acetoxi-22-hidroxipregn-5,21-dién-20-ont (**69**) 50 ml etenolban szuszpendálunk, és jeges-vizes hűtés közben 1,62 g (30 mmol) KBH_4-et kis részletekben hozzáadunk. Ezután 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd híg sósavoldattal semlegesítjük.

A reakcióelegyet 300 g jégre öntjük, majd a kivált csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk. A keletkezett nyersterméket aceton/víz elegyéből átkristályosítjuk.

4.4.3. A 4-(3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-il)-2,2-dimetil[1,3]dioxán (72) előállítása

5,80 g (16,7 mmol) 3β,20,21-trihidroxipregn-5-én epimerkeverék (**70**) acetonos (250 ml) szuszpenziójához 10 ml (83,5 mmol) dimetoxi-propánt és spatulahegynyi *p*-TsOH-at adunk és a reakcióelegyet 10 percig forraljuk. Futtatószerként 20% etil-acetát/diklórmetán elegye alkalmazható.

A feldolgozás során az elegyet 100 ml diklórmetánnal elhígítjuk, 2 ml morfolinnal átlúgosítjuk, majd 2×100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist Na_2SO_4-on történő szárítás után bepároljuk.

4.4.4. A 4-(3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-il)-2,2-dimetil[1,3]dioxán (74) előállítása

5,44 g (14,0 mmol) acetonidot (**72**) 30 ml piridinben oldunk, majd hozzáadunk 18 ml (19,0 mmol) ecetsav-anhidridet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 napig állni hagyjuk.

A reakció lejátszódását követően az elegyet kénsavas (14 ml) jégre öntjük, vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk.

4.4.5. A (20*R*)-3β-acetoxi-22-hidroxipregn-5-én-20-ol (76) előállítása hidrolízissel

15,0 g (34,8 mmol) acetonid-acetátot (**74**) 200 ml metanolban oldunk és 2-3 spatulahegynyi *p*-TsOH-at adunk hozzá. 1 napon át szobahőmérsékleten való keverés után a diklórmetánt lepároljuk róla. A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés 50% etil-acetát/diklórmetán elegyben történik. A hidrolízis során 20*R* (**76**) és 20*S* (**78**) epimerek keveréke keletkezik.

A reakcióelegyet vízre öntjük, $(NH_4)_2SO_4$-tal telítjük, a kivált fehér csapadékot szűrjük, semlegesre mossuk, majd szárítjuk. A képződött termékek (**76**, **78**) oszlopkromatográfiás elválasztását 5→50% etil-acetát/diklórmetán elegyével végezzük.

4.4.6. A (20*R*)-3β,22-diacetoxipregn-5-én-20-ol (125) előállítása

10,0 g (25,6 mmol) (20*R*)-3β-acetoxi-22-hidroxipregn-5-én-20-olt (**76**) 60 ml piridinben oldunk és jeges-vizes hűtés közben az ecetsavanhidrid/piridin (5 ml (5 mmol)/30 ml) elegyét 2 órán át becsepegtetjük. További 2 órán át keverjük, míg a kiindulási anyag teljesen elfogy. Az ellenőrzés 50% etil-acetát/diklórmetán elegyében történik.

A feldolgozás során a reakcióelegyet jég és 25 ml cc. kénsav elegyére öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. A terméket szilikagél oszlopon tisztítjuk diizopropiléter, majd 50% diizopropiléter/diklórmetán eluenssel.

4.4.7. A (20*R*)-3β,22-diacetoxi-20-tozilpregn-5-én-20-ol (127) előállítása

2,15 g (5,0 mmol) (20*R*)-3β,22-diacetoxipregn-5-én-20-ol (**3**) piridines oldatához (20 ml) jéghűtés közben kis részletekben hozzáadunk 1,05 g (5,50 mmol) tozil-kloridot. Ezután szobahőmérsékleten keverjük 48 órán át. Az átalakulás ellenőrzése diklórmetánban történik.

A reakcióelegyet kénsavas (8,0 ml) jégre öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, semlegesre mossuk és szárítjuk. A nyers terméket oszlopkomatográfiával tisztítjuk, eluensként 70% diklórmetán/hexán elegyét, majd diklórmetánt használunk.

4.4.8. (20*S*)-3β,22-diacetoxi-20-azidopregn-5-én (129) előállítása

<u>1. módszer</u>: 2,86 g (5,00 mmol) (20*R*)-3β,22-diacetoxi-20-tozilpregn-5-én-20-olt (**127**) 25 ml *N,N*-dimetilformamidban oldunk és 0,52 g (8,0 mmol) NaN_3-ot adunk hozzá. Mágneses keverővel ellátva 6 órán át keverjük 80 ˚C-on. Az átalakulást 30% *terc*-butil-metilétert tartalmazó hexánban történő futtatással ellenőrizzük.

A feldolgozás során az elegyet NaCl-oldatra öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása 70% diklórmetán/hexán elegyével történik.

2. módszer: 4,40 g (10,0 mmol) (20*R*)-3β,22-diacetoxipregn-5-én-20-ol (**125**) 100 ml toluolos oldatához 6,60 g (25,0 mmol) elporított PPh_3-t adunk. Ezután a reakcióelegyet -10 ˚C-ra lehűtjük és hozzáadjuk a 15 ml HN_3 toluolos oldatát és az azodikarbonsav-dietilésztert (1,60 ml, 10 mmol), vigyázva, hogy a hőmérséklet ne haladja meg a 0 ˚C-ot. Becsepegtetés után szobahőmérsékleten keverjük a sárga reakcióelegyet. Az átalakulást 30% *terc*-butil-metil-étert tartalmazó hexánban történő futtatással ellenőrizzük. Két nap után már csak nyomokban van jelen a kiindulási anyag.

A reakcióelegyet 50 ml etil-acetáttal elhígítjuk és vízzel, $NaHCO_3$-oldattal, majd ismét vízzel extraháljuk. A szerves fázist Na_2SO_4-on történő szárítás után bepároljuk. A reakció során keletkező két termék (**129** és **131**) oszlopkromatográfiás elválasztása 5, 10 és 20% *terc*-butil-metil-éter/hexán elegyével történik.

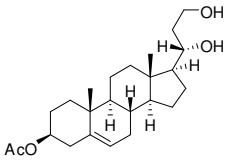
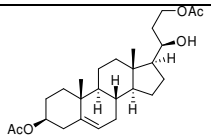
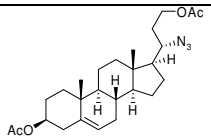
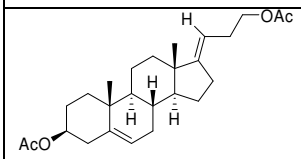
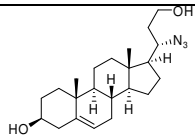
4.4.9. (20*S*)-3β,22-dihidroxi-20-azidopregn-5-én (133) előállítása

2,29 g (5,0 mmol) (20*S*)-3β,22-diacetoxi-20-azidopregn-5-én (**129**) 120 ml metanolos szuszpenziójához 0,23 g (4,6 mmol) KOH/10 ml metanol oldatát adjuk. Az átalakulást időközönként 50% etil-acetát/diklórmetán elegyében való futtatással ellenőrizzük. 3 órán át szobahőmérsékleten történő keverés után az elegyben már nincs jelen kiindulási anyag.

Az elegyet vízre öntjük, $(NH_4)_2SO_4$-tal telítjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, majd szárítjuk. A kapott termék átkristályosítása aceton/víz elegyből történik.

16. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

vegyület	jel	O. p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (koncentráció)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	**76**	165-168	-53 (A)	390,57 $C_{24}H_{38}O_4$	79	0,35 (D)
	**125**	156-158	+42 (A)	432,58 $C_{26}H_{40}O_5$	77	0,5 (E)
	**129**	105-108	-73 (A)	457,57 $C_{26}H_{39}O_4N_3$	66	0,6 (H)
	**131**	98-100	-46 (A)	414,58 $C_{26}H_{38}O_4$	29	0,6 (H)
	**133**	167-169	-54 (A)	373,53 $C_{22}H_{35}O_2N_3$	88	0,4 (E)

4.4.10. A (4'*S*)-3β-hidroxi-17β-dihidrooxazinil-szteroidok (135a–h) előállítása SCHMIDT reakcióval (általános szintézismódszer)

3,00 g (8,00 mmol) (20*S*)-3β,22-dihidroxi-20-azidopregn-5-ént (1**33**) 100 ml szárított diklórmetánban szuszpendálunk és hozzáadunk 10,0 mmol (szubsztituált) benzaldehidet (**89a–h**), majd jéghűtés közben 3 ml diklórmetánban oldott 1,92 ml (16,0 mmol) 50%-os $BF_3 \cdot OEt_2$-ot csepegtetünk a reakcióelegyhez. A N_2-fejlődéssel járó reakciót 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció előrehaladását 50% etil-acetát/diklórmetán elegyében történő futtatással ellenőrizzük.

A reakció lejátszódása után $NaHCO_3$-oldatottal elhígítva addig keverjük, míg a gázfejlődés megszűnik. Ezután vízzel, $NaHCO_3$-oldattal, majd ismét vízzel mossuk az elegyet. A szerves fázist Na_2SO_4-on történő szárítás után bepároljuk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítására 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyét használjuk.

4.4.10.1. A (4'*S*)-17β-[2'-(fenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135a) előállítása

A reakciót a **4.4.10.** fejezetben szereplő általános előállítási módszer szerint 1,00 ml benzaldehid (**89a**) hozzáadásával végezzük el.

4.4.10.2. A (4'*S*)-17β-[2'-(4"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135b) előállítása

A szintézishez 1,40 g 4-klórbenzaldehidet (**89c**) alkalmazunk a **4.4.10.** pontnak megfelelően.

4.4.10.3. A (4'*S*)-17β-[2'-(3"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135c) előállítása

A reakciót a **4.4.10.** fejezetben leírtak alapján 1,12 ml 3-klórbenzaldehiddel (**89d**) hajtjuk végre.

4.4.10.4. A (4'*S*)-17β-[2'-(2"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135d) előállítása

A reakciót az általános előállítás szerint (**4.4.10.**) 1,12 ml 2-klórbenzaldehiddel (**89d**) végezzük el.

4.4.10.5. A (4'*S*)-17β-[2'-(4''-brómfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135e) előállítása

A reakció végrehajtásához 1,80 g 4-brómbenzaldehidet (**89e**) használunk (vö. **4.4.10.** fejezet).

4.4.10.6. A (4'*S*)-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135f) előállítása

A **4.4.10.** részben leírtaknak megfelelően a szintézist 1,20 ml 4-metoxibenzaldehiddel (**89f**) hajtjuk végre.

4.4.10.7. A (4'*S*)-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135g)

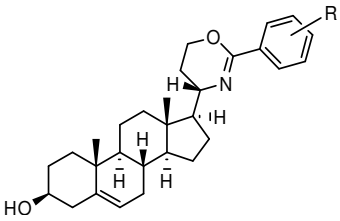
A reakció végrehajtása 1,72 g 3,4,5-trimetoxibenzaldehiddel (**89g**) történik (ld. **4.4.10.**).

4.4.10.8. A (4'*S*)-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135h) előállítása

A szintézist az általános előállítás alapján (**4.4.10.**) 1,52 g 4-nitrobenzaldehid (**89h**) felhasználásával végezzük el.

18. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	Mr, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**135a**	197-198	-40 (A)	433,64 $C_{29}H_{39}NO_2$	65	0,32 (E)
	4-Cl	**135b**	78-80	-77 (A)	468,08 $C_{29}H_{38}NO_2Cl$	87	0,44 (E)
	3-Cl	**135c**	204-205	-58 (B)	468,08 $C_{29}H_{38}NO_2Cl$	85	0,43 (E)
	2-Cl	**135d**	101-103	0 (B)	468,08 $C_{29}H_{38}NO_2Cl$	80	0,47 (E)
	4-Br	**135e**	223-225	-75 (A)	512,54 $C_{29}H_{38}BrNO_2$	82	0,36 (E)
	4-OMe	**135f**	205-208	-54 (A)	463,67 $C_{30}H_{41}NO_3$	78	0,35 (E)
	3,4,5-tri-OMe	**135g**	120-122	-58 (A)	523,72 $C_{32}H_{45}NO_5$	65	0,31 (E)
	4-NO_2	**135h**	253-256	-49 (A)	478,62 $C_{29}H_{38}N_2O_4$	92	0,46 (E)

4.4.11. A (4'*S*)-3-oxo-17β-dihidrooxazinil-szteroidok (136a–f) előállítása OPPENAUER oxidációval (általános szintézismódszer)

2,00 mmol (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazint (**135a–g**) 40 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 16 ml (155 mmol) ciklohexanont és 0,52 g (2,2 mmol) $Al(O\mathit{i}Pr)_3$-ot. A reakcióelegyet 100 ºC-on mágneses keverés mellett melegítjük. Az oldat melegítés hatására besárgul. Az oxidáció 8 óra után lejátszódik.

A feldolgozás során az elegyet K-Na-tartarát vizes oldatára öntjük, borkősav oldattal semlegesítjük, majd vákuumdesztillációval eltávolítjuk az illékony komponenseket. A visszamaradt vizes fázist (mely tartalmazza csapadék formájában a szteroidot) szűrjük. A kapott szilárd terméket diklórmetánban feloldjuk, és redős szűrőn újra szűrjük. A szűrletet Na_2SO_4-on szárítjuk és bepároljuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk diklórmetánt, majd 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyét alkalmazva eluensként.

4.4.11.1. A (4'*S*)-17β-[2'-(fenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136a) előállítása

Az általános leírásnak (**4.4.11.**) megfelelően 0,87 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazint (**135a**) alakítunk át az oxidáció során.

4.4.11.2. A (4'*S*)-17β-[2'-(4''-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136b) előállítása

A reakciót az általános előállítás (**4.4.11.**) szerint 0,94 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazinból (**135b**) kiindulva hajtjuk végre.

4.4.11.3. A (4'*S*)-17β-[2'-(3''-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136c) előállítása

Az OPPENAUER oxidáció kiindulási anyaga 0,94 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazin (**135c**) (ld. **4.4.11.**).

4.4.11.4. A (4'*S*)-17β-[2'-(2''-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136d) előállítása

A reakció végrehajtásához 0,94 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazint (**135d**) használunk a **4.4.11.** fejezetben leírtak szerint.

4.4.11.5. A (4'*S*)-17β-[2'-(4''-brómfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136e) előállítása

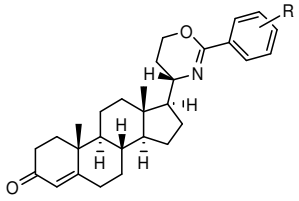
A reakciót 1,03 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazin (**135e**) felhasználásával végezzük el (ld. **4.4.11.** fejezet).

4.4.11.6. A (4'*S*)-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136f) előállítása

A szintézist 0,93 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazinból (**135f**) kiindulva hajtjuk végre a **4.4.11.** fejezetben összefoglaltak alapján.

19. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**136a**	225-227	+47 (B)	431,62 $C_{29}H_{36}NO_2$	30	0,52 (E)
	4-Cl	**136b**	208-209	+32 (B)	466,06 $C_{29}H_{36}NO_2Cl$	27	0,53 (E)
	3-Cl	**136c**	253-257	+43 (B)	466,06 $C_{29}H_{36}NO_2Cl$	30	0,58 (E)
	2-Cl	**136d**	210-216	+94 (B)	466,06 $C_{29}H_{36}NO_2Cl$	26	0,41 (E)
	4-Br	**136e**	202-204	+19 (B)	510,52 $C_{29}H_{36}BrNO_2$	40	0,57 (E)
	4-OMe	**136f**	178-181	+19 (B)	461,65 $C_{30}H_{36}NO_3$	38	0,38 (E)

4.4.12. A (4'*S*)-3β-acetoxi-17β-dihidrooxazinil-szteroidok (138a–h) előállítása acetilezési eljárással (általános szintézismódszer)

0,50 mmol (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazint (**135a–h**) feloldunk 3,0 ml piridinben és hozzáadunk 2,0 ml (20,0 mmol) ecetsavanhidridet. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakció teljesen lejátszódott, melyet a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat is igazolt. Az eluens diklórmetán volt.

Az elegyet kénsavas (1,5 ml) jégre öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, majd szárítjuk. Az oszlopkromatográfia során is diklórmetánt használunk.

4.4.12.1. A (4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(fenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138a) előállítása

Az általános módszerben (**4.4.12.**) leírtak alapján 0,22 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazint (**135a**) használunk a szintézishez.

4.4.12.3. A (4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138b) előállítása

A szintézishez 0,23 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazint (**135b**) használunk a **4.4.12.** fejezet szerint.

4.4.12.4. A (4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3''-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138c) előállítása

A folyamatot a **4.4.12.** fejezetben leírtak alapján végezzük el 0,23 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazinból (**135c**) kiindulva.

4.4.12.5. A (4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(2''-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138d) előállítása

A reakcióban – a **4.4.12.** fejezetben leírtaknak megfelelően – az alkalmazott (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazin (**135d**) mennyisége 0,23 g.

4.4.12.6. A (4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-brómfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138e) előállítása

A szintézist 0,25 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazinból (**135e**) kiindulva végezzük el (ld. **4.4.12.**).

4.4.12.7. A (4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138f) előállítása

A **4.4.12.** fejezetnek megfelelően a reakciót 0,23 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazinnal (**135f**) hajtjuk végre.

4.4.12.8. A (4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138g) előállítása

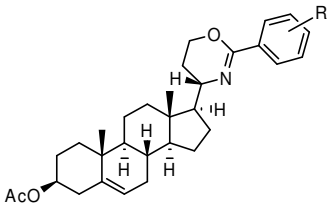
A reakció végrehajtása 0,26 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazinnal (**135g**) történik **4.4.12.** fejezet szerint.

4.4.12.9. A (4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138h) előállítása

A szintézist az általános előállítás alapján (**4.4.12.**) 0,24 g (4'*S*)-3β-hidroxi-szteroid-dihidrooxazinból (**135h**) kiindulva végezzük el.

20. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**138a**	165-168	-71 (B)	475,68 $C_{31}H_{41}NO_3$	92	0,30 (B)
	4-Cl	**138b**	65-67	-66 (A)	510,12 $C_{31}H_{40}ClNO_3$	96	0,35 (B)
	3-Cl	**138c**	65-67	-22 (B)	510,12 $C_{31}H_{40}ClNO_3$	98	0,51 (D)
	2-Cl	**138d**	195-196	+9 (B)	510,12 $C_{31}H_{40}ClNO_3$	88	0,62 (D)
	4-Br	**138e**	96-99	-55 (A)	554,57 $C_{31}H_{40}BrNO_3$	92	0,30 (B)
	4-OMe	**138f**	187-190	-59 (A)	505,70 $C_{32}H_{43}NO_4$	93	0,35 (B)
	3,4,5-tri-OMe	**138g**	85-87	-54 (A)	565,75 $C_{34}H_{47}NO_6$	95	0,30 (B)
	4-NO_2	**138h**	165-167	-73 (A)	520,90 $C_{31}H_{40}N_2O_5$	92	0,40 (B)

4.5. Az (5'*S*)-17β-oxazolidinonil-szteroidok előállítása

4.5.1. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-oxazolidinonil-szteroid (143) előállítása STAUDINGER reakcióval

2,00 g (5,00 mmol) (20*S*)-3β-acetoxi-21-azidopregn-5-én-20-olt (**87**) 100 ml szárított acetonban feloldunk, majd CO_2-dal folyamatosan telítjük az elegyet. Ezután 1,44 g (5,50 mmol) PPh_3 30 ml acetonos oldatát csepegtetjük hozzá és a reakcióelegyet továbbra is CO_2 bevezetés mellett 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd éjszakára állni hagyjuk. A N_2-fejlődéssel járó gyűrűzárási reakciót 50% etil-acetát/diklórmetán elegyében futtatva vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük.

A kiindulási anyag teljes átalakulása után az acetont bepároljuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, diklórmetán eluenssel.

4.5.2. Az (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-oxazolidinonil-szteroid (145) előállítása ZEMPLÉN szerinti dezacetilezéssel

1,00 g (2,50 mmol) (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-(2'-oxazolidinon-5'-il)androszt-5-én (**143**) 25 ml metanolos oldatához 0,05 g (1,00 mmol) NaOMe-ot adunk, melyet előzőleg 3 ml metanolban oldunk és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. 6 óra múlva a kiindulási anyag teljesen átalakul.

Az elegyet vízre öntjük, $(NH_4)_2SO_4$-tal telítjük, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. A képződött nyerstermék kromatográfiás tisztítása 10→50% etil-acetát/diklórmetán eleggyel, majd etil-acetáttal történik.

4.5.3. Az (5'*S*)-3-oxo-17β-oxazolidinonil-szteroid (147) előállítása OPPENAUER oxidációval

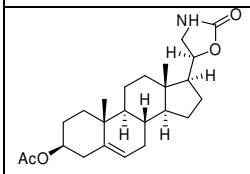
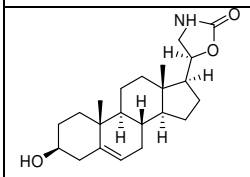
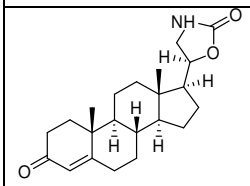
0,72 g (2,00 mmol) (5'*S*)-17β-(2'-oxazolidinon-5'-il)androszt-5-én-3β-olt (**145**) 60 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 20 ml (193 mmol) ciklohexanont és 2,4 g (10,0 mmol) $Al(O\mathit{i}Pr)_3$-ot. A reakcióelegyet mágneses keverés mellett forraljuk. Az oldat melegítés hatására besárgul. Az oxidáció 3 óra után lejátszódik.

A feldolgozás során az elegyet híg kénsavas oldattal (1%, 200 ml) átsavanyítjuk, majd vákuumdesztillációval eltávolítjuk az illékony komponenseket. A visszamaradt vizes fázist (mely tartalmazza csapadék formájában a szteroidot) szűrjük. A kapott szilárd terméket diklórmetánban feloldjuk, és redős szűrőn újra szűrjük. A szűrletet Na_2SO_4-on szárítjuk és

bepároljuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk diklórmetánt, majd 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyét alkalmazva eluensként.

21. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	**143**	265-267	-76 (A)	401,54 $C_{24}H_{35}NO_4$	63	0,5 (G)
	**145**	330	-	359,50 $C_{22}H_{33}NO_3$	91	0,4 (G)
	**147**	243-246	-85 (A)	357,49 $C_{22}H_{31}NO_3$	79	0,4 (G)

4.6. A (6'*R*)-17β-tetrahidrooxazinonil-szteroidok előállítása

4.6.1. A (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-tetrahidrooxazinonil-szteroid (144) előállítása STAUDINGER reakcióval

2,08 g (5,00 mmol) (20*R*)-3β-acetoxi-22-azidopregn-5-én-20-olt (**88**) 100 ml szárított acetonban feloldunk, majd CO_2-dal folyamatosan telítjük az elegyet. Ezután 1,44 g (5,5 mmol) PPh_3 30 ml acetonos oldatát csepegtetjük hozzá és a reakcióelegyet továbbra is CO_2 bevezetés mellett 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd éjszakára állni hagyjuk. A N_2-fejlődéssel járó gyűrűzárási reakciót 30% etil-acetát/diklórmetán elegyében futtatva vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük.

A kiindulási anyag teljes átalakulása után az acetont bepároljuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, diklórmetán eluenssel.

4.6.2. Az (6'*R*)-3β-hidroxi-17β-tetrahidrooxazinonil-szteroid (146) előállítása ZEMPLÉN szerinti dezacetilezéssel

1,00 g (2,50 mmol) (6'*R*)-3β-acetoxi-17β-(3'-tetrahidrooxazin-2-on-6'-il)androszt-5-én (**144**) 25 ml metanolos oldatához 0,05 g (1,00 mmol) NaOMe-ot adunk, melyet előzőleg 3,0 ml metanolban oldunk és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. 6 óra múlva a kiindulási anyag teljesen átalakul.

Az elegyet vízre öntjük, $(NH_4)_2SO_4$-tal telítjük, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. A képződött nyerstermék kromatográfiás tisztítása 10→50% etil-acetát/diklórmetán eleggyel, majd etilacetáttal történik.

4.6.3. Az (6'*R*)-3-oxo-17β-tetrahidrooxazinonil-szteroid (148) előállítása OPPENAUER oxidációval

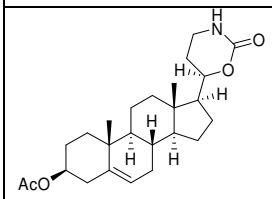
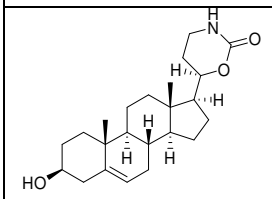
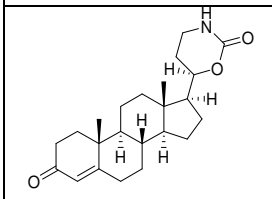
0,75 g (2,00 mmol) (6'*R*)-17β-(3'-tetrahidrooxazin-2-on-6'-il)androszt-5-én-3β-olt (**146**) 60 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 20 ml (193 mmol) ciklohexanont és 2,4 g (10,0 mmol) $Al(O\mathit{i}Pr)_3$-ot. A reakcióelegyet mágneses keverés mellett forraljuk. Az oldat melegítés hatására besárgul. Az oxidáció 8 óra alatt játszódik le.

A feldolgozás során az elegyet híg kénsavas oldattal (1%, 200 ml) átsavanyítjuk, majd vákuumdesztillációval eltávolítjuk az illékony komponenseket. A visszamaradt vizes fázist (mely tartalmazza csapadék formájában a szteroidot) szűrjük. A kapott szilárd terméket diklórmetánban feloldjuk, és redős szűrőn újra szűrjük. A szűrletet Na_2SO_4-on szárítjuk és

bepároljuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk; diklórmetánt, majd 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyét alkalmazva eluensként.

22. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	Jel	O. p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	Mr, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	**144**	121-123	-28 (B)	415,57 $C_{25}H_{37}NO_4$	70	0,61 (E)
	**146**	148-150	-31 (B)	373,53 $C_{23}H_{35}NO_3$	87	0,21 (G)
	**148**	265-268	+80 (B)	371,51 $C_{23}H_{33}NO_3$	55	0,72 (G)

4.7. Az (5'*S*)-17β-oxazolidinonil-szteroidok előállítása

4.7.1. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-fenil-uretánok (150a–f) előállítása (általános szintézismódszer)

1,97 g (5,00 mmol) (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-ol (**85**) diklórmetános oldatához (30 ml) 2,50 mmol fenilizocianátot (**149a**), illetve különbözőképpen szubsztituált fenilizocianátot (**149b–f**) és 0,1 ml trietilamint adunk. A reakcióelegyet 6 órán át forraljuk. Az átalakulást diklórmetánban történő futtatással ellenőrizzük.

A feldolgozás során a reakcióelegyet 10% $NaHCO_3$-oldatra öntjük, majd 2×100 ml vízzel extraháljuk. A diklórmetános fázist Na_2SO_4-on szárítjuk és bepároljuk. A kapott termékeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk. Az eluens minden esetben 70% diklórmetán/hexán elegye, majd diklórmetán.

4.7.1.1. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-fenil-uretán (150a) előállítása

A **4.7.1.** fejezetnek megfelelően a reakciót 0,27 ml fenilizocianáttal (**149a**) hajtjuk végre.

4.7.1.2. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-fluorfenil-uretán (150b) előállítása

A szintézist az általános előállítás (**4.7.1.**) alapján 0,28 ml 4-fluorfenilizocianáttal (**149b**) végezzük el.

4.7.1.3. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-klórfenil-uretán (150c) előállítása

A reakció végrehajtása a **4.7.1.** fejezetben szereplő előállítási módszer szerint 0,32 ml 4-klórfenilizocianáttal (**149c**) történik.

4.7.1.4. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-brómfenil-uretán (150d) előállítása

A reakciót az általános előállítás (**4.7.1.**) alapján 0,50 g 4-brómfenilizocianáttal (**149d**) végezzük el.

4.7.1.5 A (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-metoxifenil-uretán (150e) előállítása

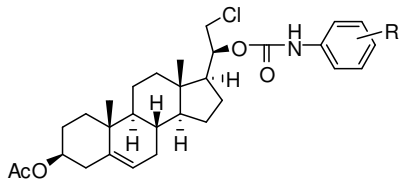
A szintézist 0,32 ml 4-metoxifenilizocianát (**149e**) felhasználásával hajtjuk végre (vö. **4.7.1.**).

4.7.1.6. A (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-3',5'-dimetilfenil-uretán (150f) előállítása

A **4.7.1.** fejezetben leírtaknak megfelelően a reakciót 0,35 ml 3,5-dimetilfenilizocanáttal (**149f**) végezzük el.

23. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O.p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**150a**	212-213	-40 (A)	514,16 $C_{30}H_{40}ClFNO_4$	89	0,8 (A)
	4-F	**150b**	211-213	-26 (A)	532,10 $C_{30}H_{39}ClNO_4$	67	0,6 (A)
	4-Cl	**150c**	207-209	-24 (A)	548,56 $C_{30}H_{39}Cl_2NO_4$	76	0,5 (A)
	4-Br	**150d**	209-212	-17 (A)	593,01 $C_{30}H_{39}BrClNO_4$	82	0,7 (A)
	4-OMe	**150e**	204-206	-26 (A)	544,14 $C_{30}H_{42}ClNO_5$	77	0,5 (A)
	3,5-di-Me	**150f**	189-191	-28 (A)	542,16 $C_{320}H_{44}ClNO_4$	90	0,7 (A)

4.7.2. Az (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-oxazolidinonil-szteroidok (151a–f) előállítása (általános szintézismódszer)

2,00 mmol (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-fenil-uretán (**150a–f**) 40 ml metanolos oldatához 0,32 g (8,0 mmol) NaOH-ot adunk, melyet előzőleg 5 ml metanolban oldunk. A reakcióelegyet forraljuk, és a kiindulási anyag fogyását vékonyréteg-kromatográfiával követjük (eluens: 5% etil-acetát/diklórmetán).

A teljes átalakulást követően az elegyet híg sósavoldattal átsavanyítjuk, majd 500 ml vízzel elhígítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, majd szárítjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

4.7.2.1. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151a) előállítása

A szintézishez 1,03 g (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-fenil-uretánt (**150a**) alkalmazunk kiindulási anyagként (vö. **4.7.2.**).

4.7.2.2. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-fluorfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151b) előállítása

A reakciót 1,06 g (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-fluorfenil-uretánból (**150b**) kiindulva végezzük el az általános szintézismódszerben (**4.7.2.**) foglaltak szerint.

4.7.2.3. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-klórfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151c) előállítása

A reakcióhoz kiindulási anyagként 1,09 g (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-klórfenil-uretánt (**150c**) alkalmazunk (ld. **4.7.2.** fejezet).

4.7.2.4. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-brómfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151d) előállítása

Az általános szintézismódszer (**4.7.2.**) alapján 0,99 g (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-brómfenil-uretánnal (**150d**) végezzük el a reakciót.

4.7.2.5. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-metoxifenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151e) előállítása

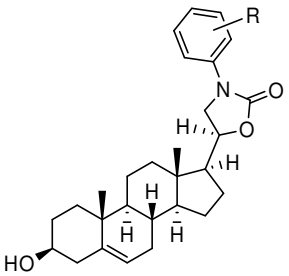
A szintézist 1,09 g (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-metoxifenil-uretánnal (**150e**) hajtjuk végre a **4.7.2.** pontnak megfelelően.

4.7.2.6. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-3'',5''-dimetilfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151f) előállítása

A reakció kivitelezése 1,08 g (20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-3',5'-dimetilfenil-uretánnal (**150f**) történik a **4.7.2.** fejezet alapján.

24. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O. p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	Mr, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**151a**	267-269	-92 (A)	435,60 $C_{28}H_{37}NO_3$	94	0,4 (D)
	4-F	**151b**	174-177	-89 (A)	453,59 $C_{28}H_{36}FNO_3$	90	0,6 (E)
	4-Cl	**151c**	217-219	-95 (A)	470,04 $C_{28}H_{36}ClNO_3$	88	0,5 (E)
	4-Br	**151d**	247-250	-95 (A)	514,49 $C_{28}H_{36}BrNO_3$	89	0,4 (D)
	4-OMe	**151e**	292-295	-97 (A)	465,62 $C_{29}H_{39}NO_4$	90	0,3 (E)
	3,5-di-Me	**151f**	262-264	-97 (A)	463,65 $C_{30}H_{41}NO_3$	87	0,6 (E)

4.7.3. Az (5'*S*)-3-oxo-17β-oxazolidinonil-szteroidok (152a–f) előállítása OPPENAUER oxidációval (általános szintézismódszer)

2,00 mmol (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-[3'-(*N*-aril)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-olt (**151a–f**) 60 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 20 ml (193 mmol) ciklohexanont és 2,4 g (10,0 mmol) $Al(O\mathit{i}Pr)_3$-ot. A reakcióelegyet mágneses keverés mellett forraljuk. Az oldat melegítés hatására besárgul. Az oxidáció 3 óra után lejátszódik.

A feldolgozás során az elegyet híg kénsav-oldattal (1%, 200 ml) átsavanyítjuk, majd vákuumdesztillációval eltávolítjuk az illékony komponenseket. A visszamaradt vizes fázist (mely tartalmazza csapadék formájában a szteroidot) szűrjük. A kapott szilárd terméket diklórmetánban feloldjuk, és redős szűrőn újra szűrjük. A szűrletet Na_2SO_4-on szárítjuk és bepároljuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk diklórmetánt, majd 5→25% etil-acetát/diklórmetán elegyét alkalmazva eluensként.

4.7.3.1. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152a) előállítása

A szintézis kivitelezése 0,87 g (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ollal (**151a**) történik a **4.7.3.** pontban leírtak alapján.

4.7.3.2. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-fluorfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152b) előállítása

A reakciót 0,91 g (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-[3'-(*N*-4''-fluorfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ollal (**151b**) hajtjuk végre a **4.7.3.** általános előállításnak megfelelően.

4.7.3.3. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-klórfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152c) előállítása

A szintézis kivitelezése 0,94 g (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-[3'-(*N*-4''-klórfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ollal (**151c**) történik (ld. **4.7.3.**).

4.7.3.4. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-brómfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152d) előállítása

A **4.7.3.** részben leírtaknak megfelelően 1,03 g (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-[3'-(*N*-4''-brómfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-olból (**151d**) kiindulva végezzük a szintézist.

4.7.3.5. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-metoxifenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152e) előállítása

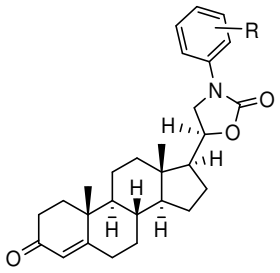
A reakciót 0,93 g (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-[3'-(*N*-4''-metoxifenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ollal (**151e**) hajtjuk végre a **4.7.3.** fejezetben szereplő általános leírás alapján.

4.7.3.6. Az (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-3'',5''-metilfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152f) előállítása

Az oxidáció kiindulási anyaga 0,93 g (5'*S*)-3β-hidroxi-17β-[3'-(*N*-3'',5''-dimetilfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (**151f**) (vö. **4.7.3.**).

25. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O. p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	M_r, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**152a**	217-219	+21 (A)	433,58 $C_{28}H_{35}NO_3$	90	0,5 (A)
	4-F	**152b**	234-236	+24 (A)	451,57 $C_{28}H_{34}FNO_3$	70	0,4 (D)
	4-Cl	**152c**	271-274	+7 (A)	468,03 $C_{28}H_{34}ClNO_3$	89	0,4 (D)
	4-Br	**152d**	261-263	-2 (A)	512,48 $C_{28}H_{34}BrNO_3$	85	0,4 (D)
	4-OMe	**152e**	217-219	+14 (A)	463,61 $C_{29}H_{37}NO_4$	90	0,4 (D)
	3,5-di-Me	**152f**	211-212	+15 (A)	461,64 $C_{30}H_{39}NO_3$	79	0,5 (D)

4.7.4. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-oxazolidinonil-szteroidok (153a–f) előállítása acetilezési eljárással (általános szintézismódszer)

0,50 mmol 3β-hidroxi-szteroid-oxazolidinont (**151a–i**) feloldunk 2,5 ml piridinben és hozzáadunk 1,5 ml (15,0 mmol) ecetsavanhidridet. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az átalakulást diklórmetánban történő futtattással ellenőrizzük.

Az elegyet kénsavas (2,0 ml) jégre öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, majd szárítjuk. Az oszlopkromatográfiás tisztítás diklórmetán eluenssel történik.

4.7.4.1. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153a) előállítása

Az általános módszerben (**4.7.4.**) leírtak alapján 0,22 g (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-olt (**151a**) használunk a szintézishez.

4.7.4.2. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-(4''-fluorfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153b) előállítása

A szintézishez 0,23 g (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-fluorfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-olt (**151b**) használunk a **4.7.4.** pont szerint.

4.7.4.3. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-(4''-klórfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153c) előállítása

A reakcióban – a **4.7.4.** fejezetben leírtaknak megfelelően – az alkalmazott (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-klórfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (**151c**) mennyisége 0,24 g.

4.7.4.4. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-(4''-brómfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153d) előállítása

A reakció végrehajtása 0,26 g (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-brómfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ollal (**151d**) történik a **4.7.4.** fejezet szerint.

4.7.4.5. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-(4''-metoxifenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153e) előállítása

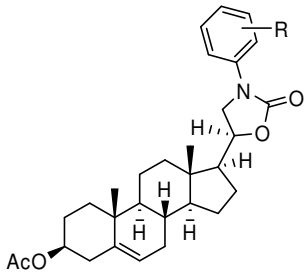
A szintézist az általános előállítás (**4.7.4.**) alapján 0,23 g (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-metoxifenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ollal (**151e**) hajtjuk végre.

4.7.4.6. Az (5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-(3'',5''-dimetilfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153f) előállítása

A reakciót az általános előállítás alapján (**4.7.4.**), 0,23 g (5'*S*)-17β-[3'-(*N*-3'',5''-dimetilfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-olból (**151f**) kiindulva végezzük el.

26. táblázat

Az előállított vegyületek fizikai adatai

Vegyület	R	Jel	O. p. (ºC)	$[\alpha]_D$ (konc.)	Mr, összegképlet	Hozam (%)	R_f (oldószer)
	H	**153a**	212-213	-40 (A)	477,63 $C_{30}H_{39}NO_4$	89	0,8 (A)
	4-F	**153b**	211-213	-26 (A)	495,63 $C_{30}H_{38}FNO_4$	67	0,6 (A)
	4-Cl	**153c**	207-209	-24 (A)	512,08 $C_{30}H_{38}ClNO_4$	76	0,5 (A)
	4-Br	**153d**	209-212	-17 (A)	556,53 $C_{30}H_{38}BrNO_4$	82	0,7 (A)
	4-OMe	**153e**	204-206	-26 (A)	507,66 $C_{31}H_{41}NO_5$	77	0,5 (A)
	3,5-di-Me	**153f**	189-191	-28 (A)	505,69 $C_{32}H_{43}NO_4$	90	0,7 (A)

5. Biológiai hatásvizsgálatok

5.1. A $C_{17,20}$-liáz enzim aktivitás gátlásának meghatározása

Az újonnan szintetizált szteroidszármazékok feltételezett $C_{17,20}$-liáz gátló hatásának vizsgálatához kifejlett Wistar patkányok hereszövet homogenizátumát használjuk enzimforrásként. Az inhibítor vegyületeket metanolban, illetve metanol/diklórmetán elegyében oldjuk és az inkubátor csőbe történő bemérés után szárazra pároljuk. Az inkubációt az 1000 μl végtérfogatban 1 μM [1,2-^{3}H]17-hidroxiprogeszteron (300000 dpm) szubsztrátum jelenlétében, valamint 1 mM NADPH koenzim koncentráció mellett végezzük. Az enziminkubációt 37 ºC hőmérsékleten, levegő atmoszférában, rázás mellett, 20 percig folytatjuk. Ezt követően dietil-éter hozzáadásával, majd az alsó vizes fázis kifagyasztásával állítjuk le az enzimreakciót. 2×7 ml dietil-éterrel való extrakció után a szerves fázist bepároljuk. Az extaktumhoz 50-50 μg jelzetlen 17-hidroxiprogeszteront (**26**) és androszt-4-én-3,17-diont (**27**) adunk carrierként. Az enzimreakció során keletkező radioaktív androszt-4-én-3,17-diont és a visszamaradó [^{3}H]17-hidroxiprogeszteront (**26**) vékonyréteg-kromatográfiával izoláljuk. A vékonyréteg-kromatográfiát 0,25 mm vastagságú, műanyag hátlapú Kieselgel-G típusú (Merck Si 254 F) lapokon, 50% diizopropil-éter/diklórmetán eluenssel hajtjuk végre. A 17-hidroxiprogeszteron (**26**) és az androszt-4-én-3,17-dion (**27**) 254 nm-es UV-fényben aktív foltjait kivágjuk, az R_f értékek 0,22, illetve 0,45. A foltok radioaktivitását folyadékszcintillációs mérőműszerben (Packard TriCarb 2200CA) megmérjük, és a visszanyeréssel korrigálva meghatározzuk az enzimreakcióban képződő androszt-4-én-3,17-dion (**27**) és a visszamaradt szubsztrátum, a 17-hidroxiprogeszteron (**26**) mennyiségét. Minden sorozathoz készítünk kontroll inkubátumokat is, melyek az inhibítorok kivételével mindent ugyanolyan mennyiségben tartalmaznak. Ezekben a szubsztrátum mennyiségének 10-15%-a alakul át. A képződő androszt-4-én-3,17-dion (**27**) 0,1-0,15 μM koncentrációja jelenti a 100%-os relatív konverziót. A vizsgálatokat 50 μM-os inhibítor koncentrációnál kezdjük, és meghatározzuk a tesztkoncentrációnál mérhető relatív konverziót. A jó inhibítor hatást mutató vegyületek esetében 4-6 különböző koncentrációnál is meghatározzuk a konverziókat. Minden egyes inhibítor koncentrációnál legalább két mérést végzünk. Az eredmények szórása nem haladta meg a ±10%-ot. Az IC_{50} értékeket logit-log transzformációt követő lineáris regresszióval határozzuk meg. Referenciainhibítorként ketokonazolt (**31**) alkalmazunk.

A (**145**, **147**, **151a–f**, **152a–f**) vizsgálata során puffer közegként 7,3-as pH értékű Krebs-Ringer foszfát-glükóz (KRPG) médiumot, míg a (**119a–i**), (**120a–h**), (**121a–i**), (**122a–h**), (**134a–i**), (**135a–g**), (**136a–h**), **146**, **148** származékoknál 2 v/v% DMSO-t tartalmazó 0,1 M HEPES-puffert alkalmazunk. A kétféle közegben mért gátlási paraméterek kis mértékben eltérnek egymástól, ezért a vegyületek összehasonlítására a ketokonazolhoz (**31**) viszonyított relatív hatékonyság (IC_{50}(ketokonazol)/IC_{50}(inhibítor)) értékeket használjuk.

5.2. Az 1-es típusú 5α-reduktáz aktivitás gátlásának vizsgálata

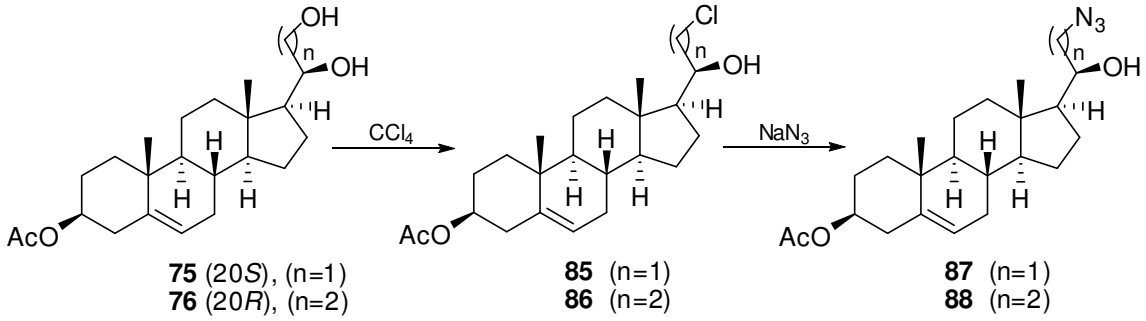
Az újonnan szintetizált szteroidszármazékok feltételezett 1-es típusú 5α-reduktáz aktivitás gátló hatásának vizsgálatához kifejlett Wistar patkányok májszövetéből frakcionált centrifugálással készített mikroszóma preparátumot használunk enzimforrásként. Az inkubációt 1000 μl végtérfogatban 0,2 μM [4(n)-^{14}C]tesztoszteron (25000 dpm) szubsztrátum jelenlétében, valamint 0,1 mM NADPH koenzim koncentráció mellett végezzük. A mérésekhez 2 v/v% DMSO-t tartalmazó 0,1 M HEPES-puffert (pH=7,3) alkalmazunk. Az enziminkubációt 37 ºC hőmérsékleten, levegő atmoszférában, rázás mellett, 20 percig folytatjuk. Az inkubátum feldolgozását, a szubsztrátum és a termék szteroid vékonyréteg-kromatográfiás izolálását, a radioaktivitás-mérést és az eredmények kiértékelését a $C_{17,20}$-liáz módszernél (5.1. fejezet) ismertetett módokon végezzük. Carrierként 50 μg jelzetlen tesztoszteront (**28**), és 500 μg jelzetlen dihidrotesztoszteront (**29**) alkalmazunk. A vékonyréteg-kromatográfiás R_f értékek rendre 0,30 és 0,53. Referenciavegyületként dutaszteridet (**32**) és finaszteridet (**33**) használunk.

5.3. A 2-es típusú 5α-reduktáz aktivitás gátlásának vizsgálata

A 2-es típusú 5α-reduktáz aktivitás gátlásának vizsgálatához műtétek során kivett *benignus hyperplasia*-s emberi prosztata szövet teljes homogenizátumát használtuk enzimforrásként. A szövetek felhasználása a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottság előzetes jóváhagyásával történt. A méréseket az 5.2. fejezetben leírtak alapján végeztük.

6. Összefoglalás

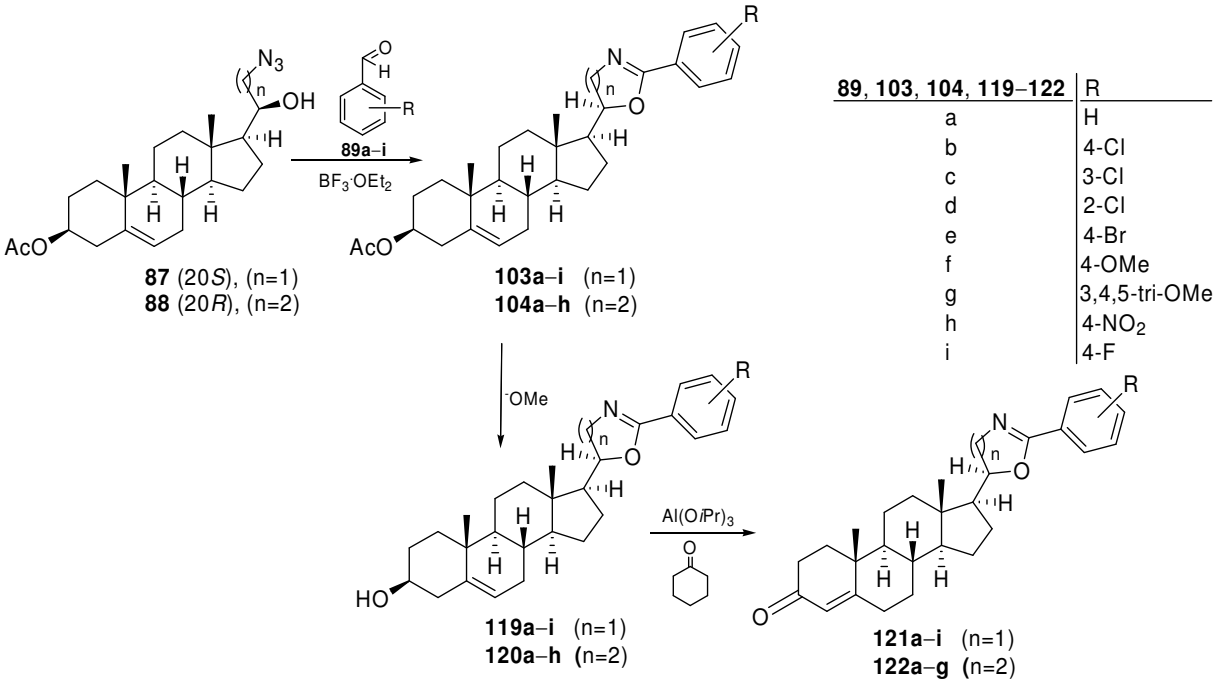
A 3β-acetoxipregn-5-én-20-onból (**38**) kiindulva többféle módosítást elvégezve 1,2- és 1,3-helyzetű azidoalkoholokat állítottunk elő, amelyeket különböző irányított reakciókban gyűrűs származékokká alakítottunk. Ehhez első lépésben – oxidációval (**66**), illetve CLAISEN kondenzációval (**69**) – lánchosszabbítást hajtottunk végre, majd a keletkezett termékeket KBH_4-del redukáltuk (**67**, **70**). A redukció eredményeként a C-20-as helyzetben kialakult új kiralitáscentrum epimerek keverékét eredményezte, melyeket ebben a fázisban még nem választottunk szét. Ezután az oldalláncban acetonidot (**71**, **72**) képeztünk, amely lehetőséget teremtett a 3-as helyzetű hidroxilcsoport szelektív acetilezéséhez (**73**, **74**), majd a gyűrűs ketált savas körülmények között bontottuk. Az ily módon nyert láncvégi diol epimerek keverékét (**75**, **76**, ill. **77**, **78**) oszlopkromatográfiával szétválasztottuk, és a nagyobb arányban jelenlévő 20*S*- (**75**), ill. 20*R*-származékokat (**76**) az APPEL reakció kísérleti körülményei között 21- (**85**), ill. 22-klórszármazékká (**86**) alakítottuk, majd NaN_3-dal végrehajtott nukleofil szubsztitúciós reakcióval a láncvégi azidovegyületekhez (**87**, **88**) jutottunk (1. ábra).



1. ábra

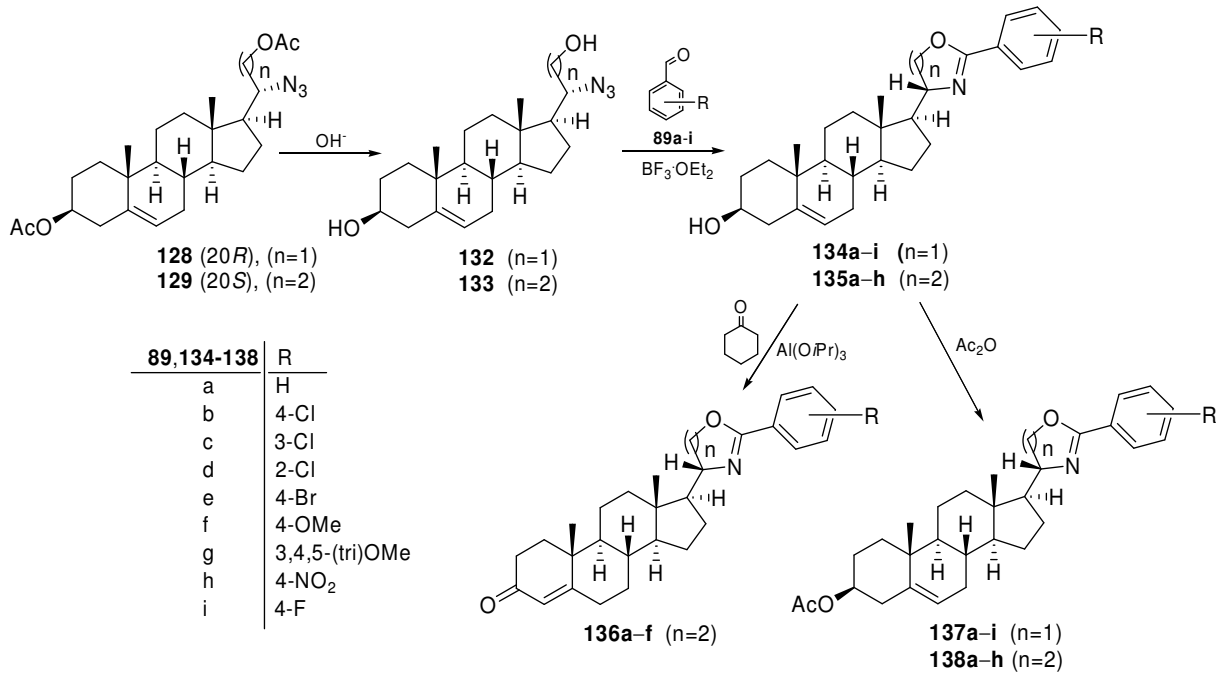
Az α,β- (**87**) és α,γ-helyzetű azidoalkoholok (**88**) a SCHMIDT reakció kísérleti körülményei között különbözően szubsztituált aldehidekkel (**89a–g**) LEWIS-sav jelenlétében a megfelelő, a szteránváz 17-es szénatomjához kapcsolódó heterociklusos szteroidokká (**103a–i**, **104a–i**) alakultak (2. ábra). Irodalmi előzmények alapján a $BF_3 \cdot OEt_2$ tűnt minden szempontból a legalkalmasabb katalizátornak. A ciklizálási reakciók során szubsztituens-hatást figyeltünk meg. Az aromás gyűrűt dezaktiváló szubsztituensek (nitrocsoport, halogének) esetében a reakció gyorsabban játszódott le, míg az elektronküldő (metoxi, trimetoxi) szubsztituenseknél jóval lassabban ment végbe a gyűrűzárás. A ciklizálási reakcióban nyert származékok (**103a–i**, **104a–i**) 3-as helyzetben acetoxi-védőcsoportot

tartalmaztak, ezért azok ZEMPLÉN szerinti dezacetilezését is végrehajtottuk. Az így nyert 3β-hidroxivegyületeket (**119a–i**, **120a–h**) OPPENAUER oxidációnak vetettük alá, amely a megfelelő Δ^4-3-ketoszteroidok (**121a–i**, **122a–g**) sorába vezetett. A termékek minden esetben jó hozammal és sztereoszelektíven képződtek.



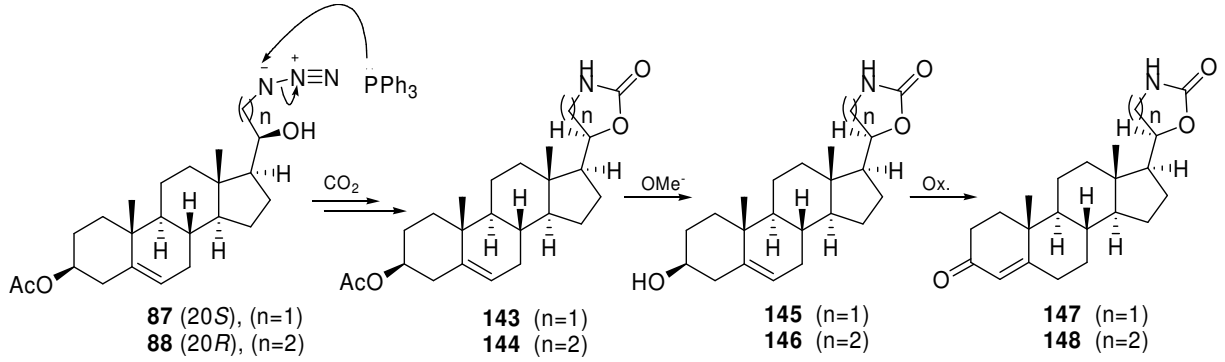
2. ábra

Munkánk következő fázisában a 3β-acetoxipregn-5-én-20-onból (**38**) kiindulva a C-20-as helyzetben alakítottuk ki az azidofunkciót (**128**, **129**). Az azidképzést egyrészt a tozilcsoport szubsztitúciójával, másrészt HN_3-val végrehajtott MITSUNOBU reakcióval is elvégeztük. Mindkét reakció konfiguráció változással járt. A kapott 3β,21-, ill. 22-diacetoxi-20-azidoszármazékok (**128**, ill. **129**) lúgos közegű hidrolízise az α,β- ill. α,γ-helyzetű azidoalkoholokat (**132**, ill. **133**) eredményezte (3. ábra). A **132** és a **133** a SCHMIDT reakció körülményei között különbözően szubsztituált benzaldehidekkel (**89a–i**) reagáltatva a megfelelő gyűrűs származékokat (**134a–i**, **135a–h**) adta, melyek **103** és **104** regioizomerei voltak. A ciklizálás során megállapítottuk, hogy a reakció sebessége függött az alkalmazott szubsztituens elektronikus tulajdonságaitól. A reakció lefutását az elektronküldő szubsztituenst tartalmazó aromás gyűrű befolyásolta kedvezően. A kapott 3β-hidroxiszármazékok (**134a–i**, **135a–h**) kétféleképpen történő átalakítása után megkaptuk a 3-oxo- (**136a–f**) és a 3β-acetoxiszármazékokat (**137a–i**, **138a–h**).



3. ábra

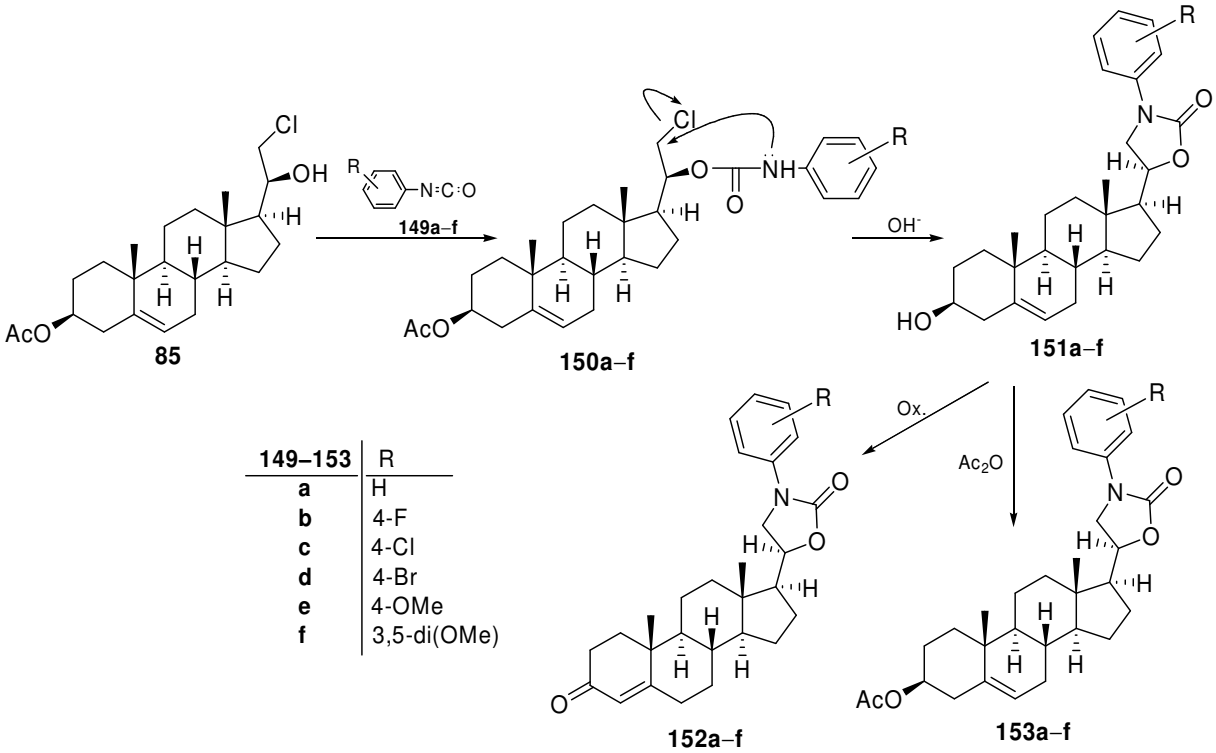
Abban az esetben, ha az α,β-, ill. α,γ-helyzetű azidoalkoholokat (**87**, ill. **88**) a STAUDINGER reakció kísérleti körülményei között alakítottuk tovább – PPh_3 és CO_2 jelenlétében – a megfelelő szteroid-karbamátokhoz (**143**, **144**) jutottunk (4. ábra). A reakció jó hozammal szolgáltatta a várt termékeket. A 3-as helyzetű hidroxilfunkciót ZEMPLÉN szerinti dezacetilezéssel (**145**, **146**), a ketocsoportot OPPENAUER oxidációval (**147**, **148**) alakítottuk ki.



4. ábra

Nemcsak a láncvégi azidovegyület (**87**), hanem annak előanyaga, a 21-klórszármazék (**85**) is kiváló lehetőséget kínál további heterociklusos szteroidok előállítására, és egyúttal a szomszédcsoport-részvétellel végbemenő folyamatok tanulmányozására. Amennyiben a **85**-t

különbözően szubsztituált izocianátokkal (**149a–f**) reagáltattunk, a megfelelő *N*-fenil-karbamidsav-észterekhez (**150a–f**) jutottunk (5. ábra). Az intramolekuláris gyűrűzáródási reakció a WINSTEIN által javasolt (N^{-}-5) szimbólummal írható le. A ciklizálási reakció során kismértékű szubsztituens-hatást figyeltünk meg. A kapott nyílt láncú karbamidsav-észterek (**150a–f**) lúgos, metanolos közegben a megfelelő gyűrűs származékokká (**151a–f**) alakultak. A **151a–f** OPPENAUER oxidációja a Δ^4-3-ketoszteroidok (**152a–f**) sorába vezetett, acetilezéssel pedig a 3β-acetoxiszármazékok (**153a–f**) előállítására volt lehetőség.



5. ábra

Az előállított *exo*-heterociklusos szteroidok szerkezetét NMR-spektroszkópiai, alkalmanként tömegspektrometriai módszerrel is igazoltuk. Egy vegyület (**152a**) esetében 2D és NOE NMR-felvételek is készültek, amelyek segítségével a jelek teljes hozzárendelése lehetővé vált.

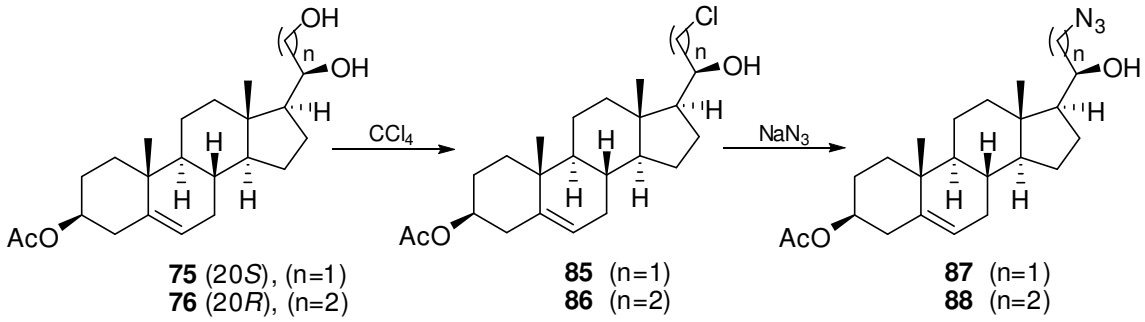
A különböző gyűrűzárási reakciók során keletkezett 3β-hidroxi- és 3-oxo *exo*-heterociklosos-szteroidok az irodalmi előzmények alapján ígéretes biológiai aktivitással rendelkezhetnek, így azokat biológiai hatásvizsgálatnak vetettük alá. Az enzimgátlási vizsgálatok során született eredmények alapján megállapítható volt, hogy a dihidrooxazin- és az oxazolidinon-származékok csak közepes vagy gyenge inhibítor hatást mutattak mindhárom enzim esetében. Azonban az 5'*S*-dihidrooxazolinok között számos jó $C_{17,20}$-liáz aktivitást

gátló vegyület található. A vizsgált vegyületeink közül az öttagú szteroid-karbamát (**147**) bizonyult a leghatékonyabb $C_{17,20}$-liáz, illetve 5αR2 gátlónak.

7. Summary

A linear route was elaborated for the synthesis of some new *exo*-heterocyclic steroids. 3β-Acetoxypregn-5-en-20-one (**38**) was chosen as starting material in all cases. To prepare the α,β- and α,γ-diol systems on the side-chain, we first had to elongate the side-chain of the sterane skeleton in **38**, which was accomplished by oxidation (**66**) and CLAISEN condensation (**69**), followed by reduction with KBH_4 to the triols (**67**, **70**). The simultaneous development of the new chiral centres at C-20 afforded the 20*S*,21- and 20*R*,22-diols and their epimers, the latter in very small quantity. Separation of the two isomeric compounds in this form was not possible. The cyclic acetonides of the mixture (**71**, **72**) were acetylated in position 3β (**73**, **74**), and subsequent acidic hydrolysis of the cyclic ketal produced a chromatographically separable mixture (**75**, **76** and **77**, **78**).

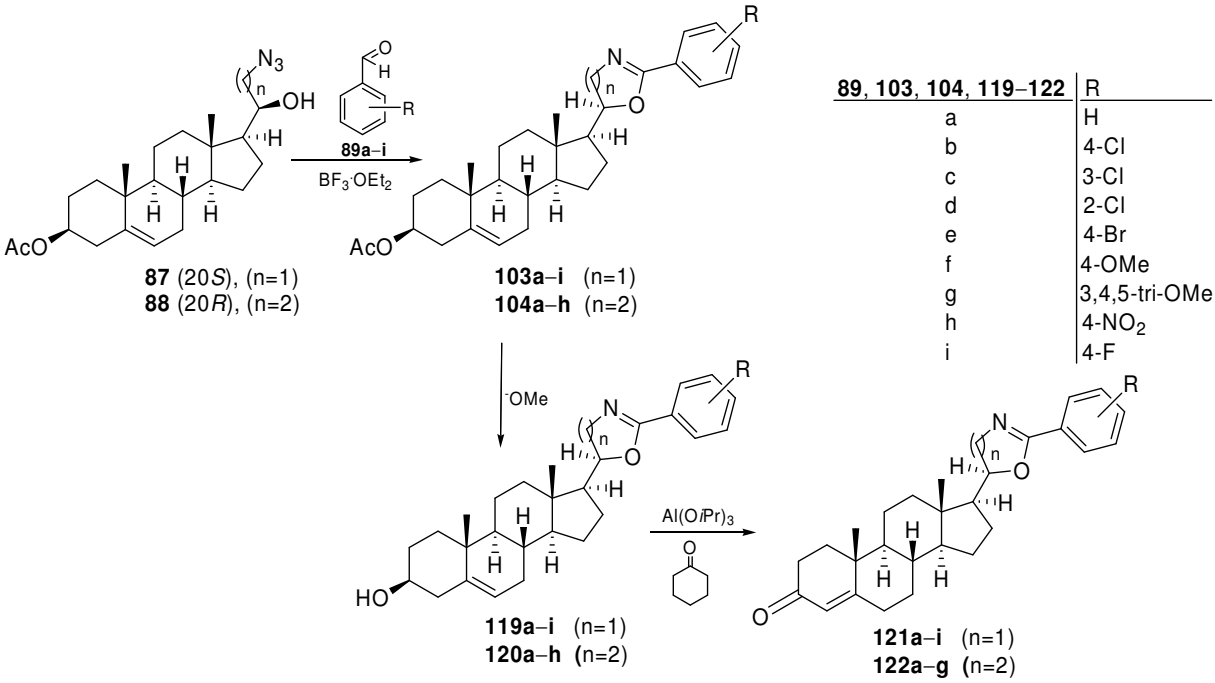
For further reactions, we used only the pure 20*R* isomers (**75**, **76**). Chlorination of **75** and **76** in the APPEL reaction produced **85** and **86** (Scheme 1). Nucleophilic exchange with NaN_3 in dimethylformamide led to the required (20*S*)-3β-acetoxy-21- (**87**) and (20*R*)-3β-acetoxy-22-azidopregn-5-en-20-ol (**88**).



Scheme 1

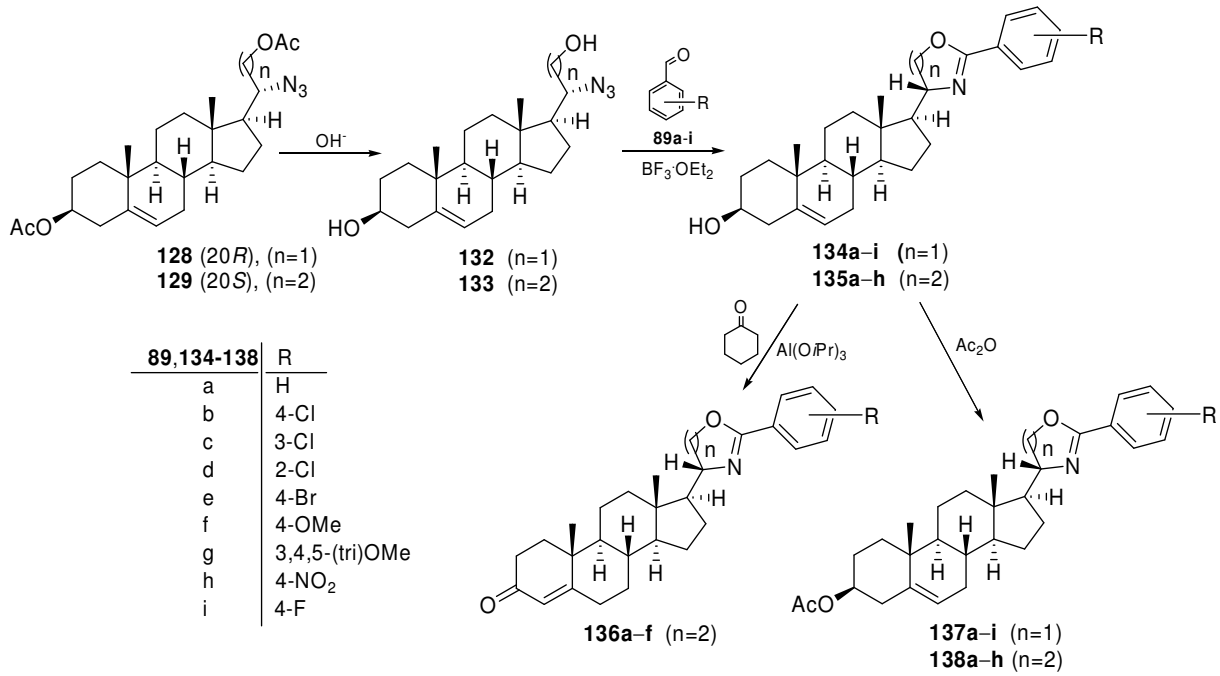
Starting from the α,β- and α,γ-azidoalcohols, there are several possibilities to prepare dihydrooxazoline and dihydrooxazine moieties. The reactions of α,β- (**87**) and α,γ-azidoalcohol (**88**) and appropriately substituted aromatic aldehydes **89a–i** activated by $BF_3 \cdot OEt_2$ as Lewis acid catalyst proceeded cleanly to give the corresponding steroid dihydrooxazolines (**103a–i**) and dihydrooxazines (**104a–i**), in good yields (Scheme 2). The reactions of azidoalcohols with aldehydes containing electron-withdrawing groups (**89b–e**, **h**, **i**), facilitated the ring closure. Electron-donating groups (**89f**, **g**) on the aromatic ring retarded this reaction, however. Deacetylation in methanol in the presence of NaOMe by the ZEMPLÉN

method furnished **119a–i** and **120a–h**. OPPENAUER oxidation of the 3β-hydroxy-*exo*-heterocyclic steroids yielded the corresponding Δ^4-3-ketosteroids (**121a–i**, **122a–g**).



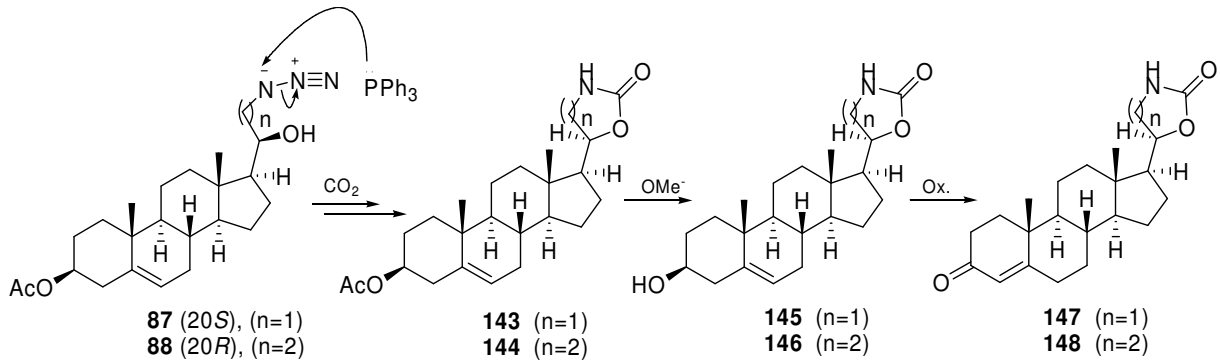
Scheme 2

In the second part of our work, we prepared (both directly and collaterally) 20-azido groups in the side-chain of the sterane skeleton. *p*-Tosyl ester formation from **123** and **125** resulted in **126** and **127**, which in subsequent reactions with NaN_3 were converted to the corresponding 20-azido compounds (**128**, **129**). On the other hand, treatment of **123** and **124** with HN_3, PPh_3 and diethyl diazenedicarboxylate afforded the corresponding azides (**128**, **129**) in moderate yields. The MITSUNOBU reaction was accompanied by elimination to afford 17(20)*E*-unsaturated compounds (**130**, **131**). Compounds **132** and **133** for cyclization were obtained after deacetylation of **128** and **129** (Scheme 3). The reactions of α,β- (**132**) and α,γ-azidoalcohol (**133**) and appropriately substituted aromatic aldehydes **89a–i** activated by $BF_3{\cdot}OEt_2$ as Lewis acid catalyst proceeded cleanly to give the corresponding steroid dihydrooxazolines (**134a–i**) and dihydrooxazines (**135a–h**), in good yields. OPPENAUER oxidation of the 3β-hydroxy-*exo*-heterocyclic steroids (**135a–h**) yielded the corresponding Δ^4-3-ketosteroids (**136a–f**). Acetylation of **134a–i** and **135a–h** gave the 3β-acetoxy compounds (**137a–i**, **138a–h**).



Scheme 3

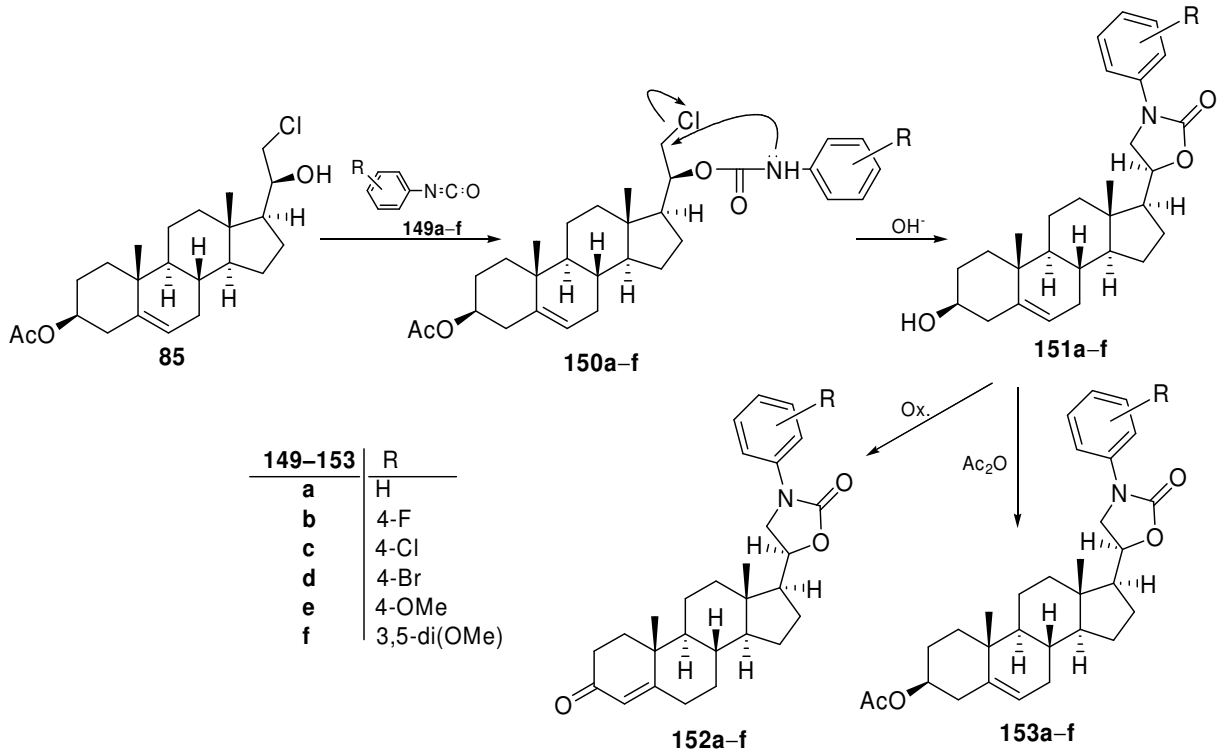
The STAUDINGER reactions of (20*S*)-3β-acetoxy-21- (**87**) and (20*R*)-3β-acetoxy-22-azidopregn-5-en-20-ol (**88**) with triphenylphosphine gave the unsubstituted steroidal cyclic carbamates (**143** and **144**) (Scheme 4). Their deacetylation in methanol in the presence of NaOMe by the ZEMPLÉN method furnished **145** and **146**. OPPENAUER oxidation of the 3β-hydroxy-*exo*-heterocyclic steroids (**145**, **146**) yielded the corresponding Δ^4-3-ketosteroids (**147** and **148**).



Scheme 4

85 was reacted with phenyl isocyanate (**149a**) or substituted phenyl isocyanates (**149b–f**) in the presence of triethylamine to afford the desired 21-chloromethylpregn-5-ene-20-arylurethanes (**150a–f**) (Scheme 5). During the alkaline methanolysis of 3β-acetoxy-21-chloropregn-5-ene-20-*N*-phenylurethane (**150a**) or its 4-monosubstituted (**150b–e**) or 3,5-

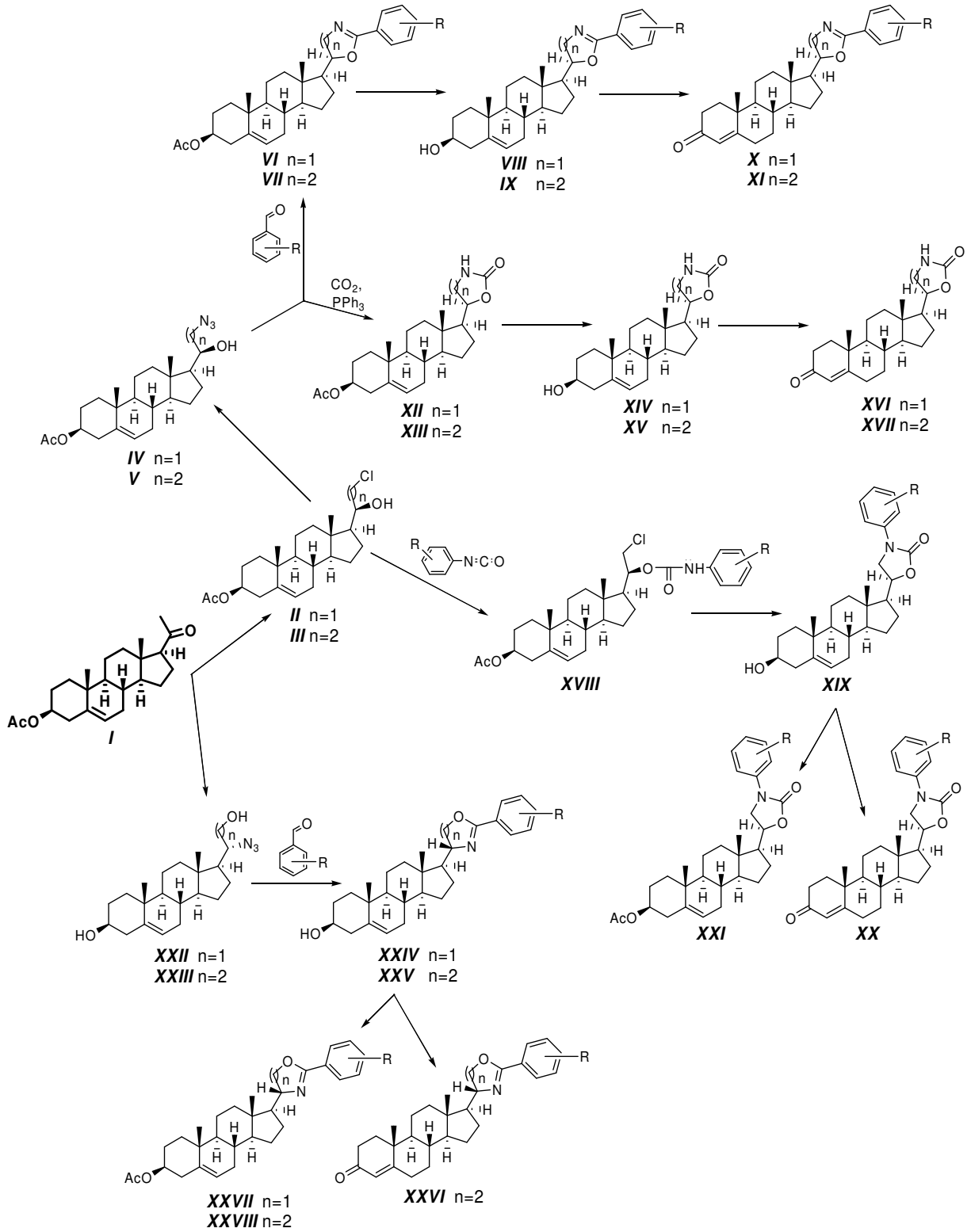
disubstituted (**150f**) phenyl derivatives, cyclization occurred, in the course of which 17β-[3'-(*N*-phenyl)-2'-oxazolidinon-5'-yl]androst-5-en-3β-ol (**151a**) and its substituted phenyl derivatives (**151b–f**) were formed. The cyclization took place with (N^{-}-5) neighbouring group participation. OPPENAUER oxidation of the 3β-hydroxy-*exo*-heterocyclic steroids (**152a–f**) yielded the corresponding Δ^4-3-ketosteroids (**152a–f**). Acetylation of **152a–f** gave the 3β-acetoxy compounds (**153a–f**).



Scheme 5

The inhibitory effects (IC_{50}) of these *exo*-heterocyclic compounds on rat testicular $C_{17,20}$-lyase and 5α-reductases were investigated with an *in vitro* radioligand incubation technique. Both 3β-hydroxy-, and Δ^4-3-ketosteroids were tested. Most of the newly synthetized *exo*-heterocyclic steroids displayed moderate or weak inhibitory action in the tests. However, there were some (5'*S*)-dihydrooxazinyl derivatives whose IC_{50} values approximated that of the reference inhibitor (ketoconazole, **31**). The most effective inhibitor in the investigation of the inhibitory effects of $P450_{17\alpha}$ and 5αR2 was an unsubstituted oxazolidinone derivative (**147**).

Összefoglaló ábra / Summary scheme



8. Irodalomjegyzék

[1] Batist, J. N. M.; Slobbe, A. F. M.; Marx, A. F. *Steroids* **1989**, *54*, 321.

[2] Yaremenko, F. G.; Khvat, A. V. *Mendeleev Commun.* **1994**, 187.

[3] Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487.

[4] Zsigmond, Á.; Kecskeméti, A.; Bogár, K.; Notheisz, F.; Mernyák, E. *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 520.

[5] Jovanović-Šanta, S.; Petrović, J., Andrić, S.; Kovaćević, R.; Durendić, E.; Sakać, M.; Lazar, D.; Stanković, S. *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 475.

[6] Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids* **2006**, *68*, 277.

[7] Frank, É.; Wölfling, J.; Aukszi, B.; König, V.; Schneider, Gy. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6843.

[8] Florence, C. E.; de Groot, S.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5363.

[9] Bowers, A.; Cuellár, I. L.; Ringold, H. J. *Tetrahedron* **1959**, *7*, 138.

[10] Bowers, A.; Denot, E.; Blanca, H. J.; Ringold, H. J. *Tetrahedron* **1959**, *7*, 153.

[11] Tapolcsányi, P.; Wölfling, J.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids* **2002**, *67*, 671.

[12] Wölfling, J.; Hackler, L.; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Sohár, P.; Csámpai, A. *Steroids* **2004**, *69*, 451.

[13] Pouzar, V.; Černỳ, I.; Hill, M.; Bičikova, M.; Hampl, R. *Steroids* **2005**, *70*, 739.

[14] Piatak, D. M.; Dorfman, R. I.; Tibbetts, D.; Caspi, E. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 590.

[15] Piatak, D. M.; Caspi, E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3935.

[16] Frank, É.; Mucsi, Z.; Zupkó, I.; Réthy, B.; Falkay, G.; Schneider, Gy.; Wölfling, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3894.

[17] Fischer, D. F.; Allan, G. M.; Bubert, C.; Vicker, N.; Smith, A.; Tutill, H. J.; Purohit, A.; Wood, L.; Packham, G.; Mahon, M. F.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5749.

[18] Xenos, C. D.; Catsoulacos, P. *Synthesis* **1985**, 307.

[19] Gupta, A. K.; Yadav, K. M.; Patro, B.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synthesis* **1995**, 841.

[20] Forgó, P.; Vincze, I. *Steroids* **2002**, *67*, 749.

[21] Huisman, H. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 450.

[22] Huisman, H. O.; Speckamp, W. N. *Int. Rev. Sci: Org. Chem., Ser. Two* **1976**, *8*, 207.

[23] Buckett, W. R; *Adv. Steroid Biochem. Pharmacol.* **1972**, *3*, 39.

[24] Nathansohn, G.; Pasqualucci, C. R.; Radaelli, P.; Schiatti, P.; Selva, D.; Winters, G. *Steroids* **1969**, *13*, 365.

[25] US Patent, **1976**, 3 966 926, CA 85, 83244.

[26] Sangare, M.; Khoung Huu Laine, F.; Herlem, D.; Miliet, A.; Septe, B.; Berenger, G.; Lukacs, G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1971.

[27] Nakano, T.; Terao, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1965**, 4537.

[28] Laitonjam, W. S.; Rainkumar, T. S.; Chingakham, B. S. *Steroids* **2002**, *67*, 203.

[29] Gupta, R.; Pathak, D.; Jindal, D. P. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 659.

[30] Handratta, V. D., Jelovac, D., Long, B. J.; Kataria, R.; Nnane, I. P.; Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1992.

[31] Moreira, V. M. A.; Vasaitis, T. S.; Guo, Z., Njar, V. C. O.; Salvador, J. A. R. *Steroids* **2008**, *73*, 1217.

[32] Clement, O. O., Freeman C. M., Hartmann, R. W.; Handratta, V. D., Vasaitis, T. S.; Brodie, A. M. H., Njar, V. C. O. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2345.

[33] Schneider, Gy.; Wölfling, J. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1381.

[34] Thomas, R.; Boyett, M. R.; Lee, C. O. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* **1994**, *62*, 1.

[35] Thomas, R.; Boutagy, J.; Gelbert, A. *J. Pharm. Sci.* **1974**, *63*, 1649.

[36] Gobbini, M.; Marazzi, G.; Padoani, G.; Quadri L.; Valentino, L.; Zappavigna, M. P.; Melloni, P. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6,* 1889.

[37] Ramirez, M.; Del Valle, L.; Sanchez-Mendoza, A.; Tenorio, F. A.; Zarco, G.; Pastelin, G. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *70*, 851.

[38] Atwal, K. S.; Sahoo, S. P.; Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Heterocycles* **1982**, *19*, 641.

[39] Jäggi, F. J.; Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Heterocycles* **1982**, *19*, 647.

[40] Shiao, M. J.; Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Heterocycles* **1981**, *18*, 1879.

[41] Guzman, A.; Muchowski, J. M.; Strosberg, A. M.; Sims, J. J. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 342.

[42] Günter, T. W.; Linde, H. H.; Ragab, M. S.; Spengel, S. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 977.

[43] Repke, K. R. H.; Dittrich, F. *Trends Pharmacol. Sci.* **1980**, *2*, 398.

[44] Lindig, C.; Repke, K. R. H. *J. Prakt. Chemie* **198**3, *325*, 574.

[45] Tsai, T. Y. R.; Minta, A. *Heterocycles* **1979**, *12*, 1397.

[46] Sen, A.; Jäggi, F. J.; Tsai, T. Y.; Wiesner, K. *Chem. Commun.* **1982**, 1213.

[47] Daniewski, A. R.; Kabat, M. M.; Masnyk, M.; Wicha, J.; Wojciechowska, W.; Duddeck H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4855.

[48] Daniewski, A. R.; Kabat, M. M.; Masnyk, M.; Wojciechowska, W.; Wicha, J. J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991**, *56*, 1064.

[49] Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2161.

[50] Wiesner, K.; Tsai, T. Y. R.; Sem, A.; Kumar, R.; Tsubuki, M. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2632.

[51] Marini-Bettolo, R.; Flecker, P.; Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1403.

[52] Marini-Bettolo, R.; Tsai, C. S. J.; Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Heterocycles* **1981**, *15*, 1305

[53] Wiesner, K.; Tsai, T. Y. R.; Kumar, R.; Sivaramakrishan, H. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1128.

[54] Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Heterocycles* **1984**, 22, 1683.

[55] Lindig, C.; Repke, K. R. H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 574.

[56] Repke, K. R. H.; Dittrich, F. *Trends Pharmacol. Sci.* **1980**, 398.

[57] Lindig, C. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 587.

[58] Lindig, C.; Repke, K.R. H. *J. Prakt. Chem.* **1980**, *322*, 991.

[59] Thomas, R.; Brown, L.; Boutagy, J.; Gelbert, A. *Circ. Res.* **1980**, *46*, 1.

[60] Fullerton, D. S.; Yoshioka, K.; Rohrer, D. C.; From, A. H. L.; Ahmed, K. *Science* **1979**, *205*, 917.

[61] Fullerton, D. S.; Yoshioka, K.; Rohrer, D. C.; From, A. H. L.; Ahmed, K. *Mol. Pharmacol.* **1980**, *17*, 43.

[62] Smith, P.; Brown, L.; Boutagy, J.; Thomas, R. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1222.

[63] Megges, R.; Portius, H. J.; Repke, K. R. H. *Pharmazie* **1979**, *34*, 328.

[64] Wicha, J.; Masnyk, M. *Bull. Pol. Acad. Sci.* **1985**, *33*, 19.

[65] Wicha, J.; Masnyk, M.; Schönfeld, W.; Repke, K. R. H. *Heterocycles* **1983**, *20*, 231.

[66] Wicha, J.; Masnyk, M.; Duddeck, H. *Bull. Pol. Acad. Sci.* **1984**, *32*, 75.

[67] Wicha; J.; Masnyk, M.; Schönfeld, W.; Repke, K. R. H. *Heterocycles* **1983**, *20*, 231.

[68] Njar, V. C. O.; Kato, K.; Nnane, I. P.; Grigoryeev, D. N.; Long, B. J.; Brodie A M. H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 902.

[69] Hall, P. F. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1991**, *40*, 527.

[70] Burke, D. F.; Laughton, C. A.; Snook, C. F.; Neidle, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1125.

[71] Potter, G. A.; Barrie, S. E.; Jarman, M.; Rowlands, M. G. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2463.

[72] Trachtenberg, J. *J. Urol.* **1984**, *132*, 61.

[73] Gambertoglio, J. G.; Amend, W. J.; Benet, L. Z. *Pharmacokinet. Biopharm.* **1980**, *8*, 1.

[74] Fotherby, K. *Contraception* **1996**, *54*, 59.

[75] Steiner, J. F. *Clin. Pharmacokinet.* **1996**, *30*, 16.

[76] Hameed, A.; Brothwood, T.; Bouloux, P. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4*, 1213.

[77] Thigpen, A. E.; Silver, R. I.; Guileyardo, J. M.; McConell, J. D.; Russel, D. W. *J. Clin. Invest.* **1993**, *92*, 903.

[78] Russel, D. W.; Wilson, J. D. *Ann. Rev. Biochem.* **1994**, *63*, 25.

[79] Harris, G.; Azzolina, B.; Baginsky, W.; Cimis, G.; Rasmusson, G. H.; Tolman, R. L.; Raetz, C. R.; Ellsworth, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 10787.

[80] Münster, U.; Hammer, S.; Blume-Peyatavi, U.; Schäfer-Korting, M. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* **2003**, *16*, 356.

[81] Gerst, C.; Dalko, M.; Pichaud, P.; Galey, J. B.; Buan, B.; Bernard, B. A.; *Exp. Dermatol.* **2002**, *11*, 52.

[82] Issa, S.; Schnabel, D.; Feix, M.; Wolf, L.; Schaefer, H. E.; Russel, D. W.; Schweikert, H. U. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *87*, 5401.

[83] Melcangi, R. C.; Poletti, A.; Cavaretta, I.; Celotti, F.; Colciago, A.; Magnaghi, V.; Motta, M.; Negri-Cesi, P.; Martini, L. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1998**, *65*, 295.

[84] Sterrs, W. D. *Urology* **2001**, *58*, 17.

[85] Roehrborn, C. G.; Boyle, P.; Nickel, J. C.; Hoefner, K.; Andriole, G. *Urology* **2002**, *60*, 434.

[86] Cunningham, G. R.; Hirshkowitz, M. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **1995**, *80*, 1934.

[87] Lepor, H.; Williford, W.; Barry, M.; et al. *J. Urol.* **1998**, *160*, 1358.

[88] Tenover, J. L.; Pagano, G. A.; Morton, A. S.; Liss, C. L.; Byrnes, C. A. *Clin. Ther.* **1997**, *19*, 243.

[89] Lepor, H.; Williford, W. O.; Barry, M. J.; et al. *N. Engl. J. Med.* **1996,** *335*, 533.

[90] McConnell, J. D.; Bruskewitz, R.; Walsh, P. C.; et al. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *33*, 557.

[91] Gormley, G. *J. Urol.* **2002**, *167*, 1102.

[92] Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, *5*, 163.

[93] Ling, Y. Z.; Li, J. S.; Liu, Y.; Kato, K.; Klus, G. T.; Brodie, A. M. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3297.

[94] Nnane, I. P.; Long, B. J.; Ling, Y-Z.; Grigoryev, D. N.; Brodie, A. M. *Br. J. Cancer* **2000**, *83*, 74.

[95] Jarma, M.; Smith, H. J.; Nicholls, P. J.; Simons, C. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 495.

[96] Roots, I.; Hildebrandt, A. G. *Arch. Pharmacol.* **1973**, *39*, 39.

[97] Liebman, K. C.; Oritz, E. *Drug Metal. Disposit.* **1973**, *1*, 184.

[98] Andres, M. W. *Pharmacology* **1968**, *17*, 2367.

[99] Burkhart, J. P.; Gates, C. A.; Laughlin, M. E.; Resvick, R. J.; Peet, N. P. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1411.

[100] Drašar, P.; Turecek, F.; Havel, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1981**, *46*, 2906.

[101] Drašar, P.; Pouzar, V.; Černỳ, I.; Pettit, G. R. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54*, 3339.

[102] Urbansky, M.; Drašar, P. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 829.

[103] Zhu, N.; Ling, Y.; Lei, X.; Handratta, V.; Brodie, A. M. H. *Steroids* **2003**, *68*, 603.

[104] Ayub, M.; Levell, M. J. *J. Ster. Biochem.* **1987**, *28*, 521.

[105] Njar, V. C. O.; Klus, G. T.; Brodie, A. M. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2777.

[106] Ru, C.; Lei, X.; Ling, Y.; Zhang, L.; Handratta, V.; Brodie, A. *J. Chinese Pharm. Sciences* **2001**, *10*, 1.

[107] Chao, J.; Ling, Y.; Liu, X.; Luo, X.; Brodie, A. M. H. *Steroids* **2006**, *71*, 585.

[108] Nnane, I. P.; Njar, V. C. O.; Liu, Y.; Lu, Q.; Brodie, A. M. H. *J. Ster. Biochem. Mol. Biol.* **1999**, *71*, 145.

[109] Moreira, V. M. A.; Vasaitis, T. S.; Njar, V. C. O.; Salvador, J. A. R. *Steroids* **2007**, *72*, 939.

[110] Siddiqui, A. U.; Rao, V. U. M.; Maimirani, M.; Siddiqui, A. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 353.

[111] Kočovskỳ, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *45*, 2998.

[112] Ruzicka, L.; Prelog, U.; Batteray, J. *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1296.

[113] Doorenbos, N. J.; Milewich, L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3139.

[114] Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K. D. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1030.

[115] Schmidt, K. F. *Chem. Ber.* **1924**, *57*, 704.

[116] Boyer, J. H.; Hammer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 951.

[117] Badiang, J. G.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2484.

[118] Milligan, G. L.; Mossmann, C. J.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10449.

[119] Wölfling, J.; Oravecz, É. A.; Ondré, D.; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J. *Steroids* **2006**, *71*, 809.

[120] Ondré, D.; Wölfling, J.; Shneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J. *Steroids* **2009**, doi:10.1016/j.steroids.2009.08.001.

[121] Hewitt, M.; Schneider, T. R.; Szemerédi Zs.; Hajnal, A.; Wölfling, J.; Schneider, Gy. *Acta Cryst.* **2000**, *C56:e*, 363.

[122] Wölfling, J.; Mernyák, E.; Sebők, M.; Schneider. Gy. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2001**, *66*, 1831.

[123] Frank, É.; Wölfling, J. Szerves reakciómechanizmusok, *JATEPress*, Szeged, **2006**, 159.

[124] Scott, F. L.; Glick, R. E.; Winstein, S. *Experientia* **1957**, *13*, 183.

[125] Winstein, S.; Boshan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4669.

[126] Wölfling, J.; Hackler, L.; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Sohár, P.; Csámpai, A. *Steroids* **2004**, *69*, 451.

[127] Ondré, D.; Wölfling, J.; Iványi, Z.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J. *Steroids* **2008**, *73*, 1375.

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönetem fejezem ki Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi docensnek, témavezetőmnek a szakmai irányításért, az NMR-spektrumok kiértékeléséhez nyújtott segítségéért. Köszönöm, hogy beavatott a preparatív szerves kémiával és a laboratóriumi munkával kapcsolatos fontos tudnivalókba, és önállóságot biztosított a munkám során.

Köszönettel tartozom Dr. Schneider Gyula egyetemi tanárnak, aki nélkülözhetetlen szakmai tanácsaival, önzetlen támogatásával alapvetően hozzájárult szakmai fejlődésemhez és sikeres munkámhoz. Köszönöm, hogy az értekezést alaposan átolvasta, és értékes szakmai tapasztalataival gazdagította.

Hálával tartozom a Tanszék Szteroidkémiai Kutatócsoportja tagjainak, akikhez bármikor fordulhattam a kísérleteim közben felvetődő gondjaimmal. Külön köszönet illeti Dr. Frank Éva egyetemi adjunktust disszertációm alapos áttanulmányozásáért és hasznos észrevételeiért.

Köszönöm Dr. Szécsi Mihály tudományos munkatársnak, hogy lehetőséget adott a biológiai hatásvizsgálatok elméletének és gyakorlatának alapszintű elsajátítására.

A 400 MHz-en készült NMR-spektrumok felvételéért Simon Istvánt illeti köszönet. Köszönetemet fejezem ki Reinhard Machineknek (Göttingeni Egyetem) a 2D NMR-spektrumok elkészítéséért.

A tömegspektrometriai méréseket Udvarnoki Györgyinek (Göttingeni Egyetem) köszönöm.

Köszönettel tartozom Szegvári Gábornak a számítástechnikai problémák megoldásáért, hasznos gyakorlati tanácsaiért és türelméért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm drága Szüleimnek az áldozatvállalást és azt a sok szeretetet, megértést és támogatást, melyet tanulmányaim során nyújtottak és nyújtanak mind a mai napig.

Melléklet

(Az előállított vegyületek spektroszkópiai adatai)

4-(3β-hidroxiandroszt-5-én-17β-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolán (71)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,75 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 1,33 és 1,37 (s, 6H, acetonid-2×CH_3), 3,50 (m, 1H) és 3,94 (m, 1H): 21-H_2, 3,99 (m, 1H, 20-H), 5,35 (m, 1H, 6-H).

4-(3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolán (73)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,75 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 1,33 és 1,37 (s, 6H, acetonid-2×CH_3), 2,03 (s, 3H, 3-Ac-CH_3), 3,50 (t, 1H, *J*=7,5 Hz) és 3,96 (dd, 1H, *J*=7,5 Hz): 21-H_2, 4,00 (m, 1H, 20-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7, 21,4 (Ac-CH_3), 24,4, 24,8, 25,9, 27,7, 31,6, 32,0, 36,6, 36,9, 38,1, 39,0, 42,5, 50,2, 53,7, 55,9, 69,1, 73,3, 73,9 (C-3), 108,6 (ketál-C), 122,4 (C-6), 139,7 (C-5), 170,5 (Ac-CO).

(20*S*)-3β-acetoxipregn-5-én-20,21-diol (75)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,79 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, 3-Ac-CH_3), 3,45 (dd, 1H, *J*=10,8 Hz és *J*=6,8 Hz) és 3,70 (d, 1H, *J*=10,8 Hz): 21-H_2, 3,75 (m, 1H, 20-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,8 Hz, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,1 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6, 21,3 (Ac-CH_3), 24,5, 24,8, 27,6, 31,6, 31,8, 36,5, 42,4, 49,9, 53,1, 55,8, 57,1 (C-21), 73,3, 73,8 (C-3), 122,3 (C-6), 139,6 (C-5), 170,5 (Ac-CO).

(20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-ol (85)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,79 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, 3-Ac-CH_3), 3,21 (dd, 1H, *J*=12,4 Hz és *J*=7,1 Hz) és 3,88 (dd, 1H, *J*=12,4 Hz és *J*=2,4 Hz): 21-H_2, 3,70 (m, 1H, 20-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 24,6, 24,8, 27,7, 31,7, 31,9, 36,6, 37,0, 38,1, 39,3, 42,6, 50,0, 51,3, 53,0, 55,8, 73,3, 73,6 (C-20), 73,9 (C-3), 122,3 (C-6), 139,8 (C-5), 170,5 (Ac-CO).

(20*S*)-3β-acetoxi-21-azidopregn-5-én-20-ol (87)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,04 (s, 3H, 3-Ac-CH_3), 3,21 (dd, 1H, *J*=12,4 Hz és *J*=7,1 Hz) és 3,88 (dd, 1H, *J*=12,4 Hz és *J*=2,4 Hz): 21-H_2, 3,70 (m, 1H, 20-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,1 (C-18), 19,2 (C-19), 20,7, 21,3 (Ac-CH_3), 24,5, 24,8, 27,6, 31,6, 31,8, 36,5, 42,4, 49,9, 53,1, 55,8, 57,1 (C-21), 73,3, 73,8 (C-3), 122,3 (C-6), 139,6 (C-5), 170,5 (Ac-CO).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-fenil-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103a)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,06 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,64 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*= 8,0 Hz) és 4,05 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,61 (átfedő multiplettek, 2H, 3- és 5'-H), 5,38 (d, 1H, *J*=4,0 Hz, 5-H), 7,40 (t, 2H, *J*=7,5 Hz, 3"- és 5"-H), 7,46 (t, 1H, *J*=7,5 Hz, 4"-H), 7,92 (d, 2H, *J*=7,5 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 23,8, 24,7, 27,8, 31,7 (C-8), 31,9, 36,7 (C-10), 37,0, 38,1, 40,0, 42,7 (C-13), 50,2, 55,0, 55,9, 59,8 (C-4'), 73,9 (C-3), 81,7 (C-5'), 122,4 (C-6), (128,1 és 128,2): (C-2", C-3", C-5", C-6"), 128,2 (C-1"), 131,1 (C-4"), 128,2 (C-1"), 139,8 (C-5), 164,1 (C-2'), 170, 4 (Ac-CO).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103b)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,86 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,63 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,04 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,62 (átfedő multiplettek, 2H, 3- és 5'-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,5 Hz, 6-H), 7,37 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 3"- és 5"-H), 7,85 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 23,7, 24,7, 27,8, 31,7 (C-8), 31,9, 36,7 (C-10), 37,0, 38,1, 39,0, 42,7 (C-13), 50,2, 54,9, 55,9, 59,8 (C-4'), 73,9 (C-3), 82,0 (C-5'), 122,3 (C-6), (128,6 és 129,4): (C-2", C-3". C-5", C-6"), 126,7 (C-1"), 137,3 (C-4"), 139,8 (C-5), 163,2 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3"-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103c)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,86 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,63 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,05 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,62 (átfedő multiplettek, 2H, 3- és 5'-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,5 Hz, 6-H), 7,33 (t, 1H, *J*=8,0 Hz, 5"-H), 7,43 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, 4"-H), 7,80 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, 6"-H), 7,90 (s, 1H, 2"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 23,7, 24,7, 27,8, 31,7 (C-8), 31,9, 36,7 (C-10), 37,0, 38,1, 39,0, 42,7 (C-13), 50,1, 55,0, 55,9, 59,8 (C-4'), 73,9 (C-3), 82,1 (C-5'), 122,3 (C-6), (126,2, 128,2, 129,6 és 131,1): (C-2", C-4", C-5", C-6"), 130,0 (C-3"), 134,3 (C-1"), 139,8 (C-5), 163,0 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(2"-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103d)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,68 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,5 Hz) és 4,11 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,62 (átfedő multiplettek, 2H, 3- és 5'-H), 5,37 (s, 1H, 6-H), 7,28 (t, 1H, *J*=7,5 Hz, 5"-H), 7,34 (t, 1H, *J*=7,5 Hz, 4"-H), 7,43 (d, 1H, *J*=7,5 Hz, 3"-H), 7,76 (d, 1H, *J*=7,5 Hz, 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,6 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 23,8, 24,7, 27,8, 31,7 (C-8), 31,9, 36,7 (C-10), 36,9, 37,0, 38,1, 38,8, 42,6 (C-13), 50,1, 54,9, 55,9, 60,3 (C-4'), 73,9 (C-3), 81,5 (C-5'), 122,3 (C-6), (126,4, 130,7, 131,2 és 131,3): (C-3", C-4", C-5", C-6"), 127,7 (C-2"), 133,4 (C-1"), 139,8 (C-5), 162,6 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-brómfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103e)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,86 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,62 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,1 Hz) és 4,03 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,4 Hz): 4'-H_2, 4,62 (átfedő multiplettek, 2H, 3- és 5'-H), 5,37 (d, 1H, *J*=5,0 Hz, 6-H), 7,37 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, 3"- és 5"-H), 7,78 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 23,7, 24,7, 27,8, 31,7 (C-8), 31,9, 36,7 (C-10), 37,0, 38,1, 39,0, 42,7 (C-13), 50,1, 54,9, 55,9, 59,8 (C-4'), 73,9 (C-3), 82,0 (C-5'), 122,4 (C-6), 125,8 (C-4"), 127,1 (C-1"), 129,6 (2C, C-2" és C-6"), 131,6 (2C, C-3" és C-5"), 139,8 (C-5), 163,4 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-metoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103f)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,06 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,61 (dd, 1H, *J*=14,0 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,02 (dd, 1H, *J*=14,0 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4,60 (átfedő multiplettek, 2H, 3- és 5'-H), 5,38 (d, 1H, *J*=3,5 Hz, 6-H), 6,90 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 3"- és 5"-H), 7,86 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 23,8, 24,7, 27,8, 31,7 (C-8), 31,9, 36,7 (C-10), 37,0, 38,1, 39,0, 42,7 (C-13), 50,2, 55,0, 55,3, 55,9 (O-CH_3), 59,8 (C-4'), 73,9 (C-3), 81,6 (C-5'), 113,6 (2C, C-3" és C-5"), 120,8 (C-1"), 122,4 (C-6), 129,8 (2C, C-2" és C-6"), 139,8 (C-5), 161,9 (C-4"), 163,9 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3",4",5"-trimetoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103g)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 2,01 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,64 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=7,5 Hz) és 4,03 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 3,88 (s, 9H, 3×OCH_3), 4,63 (átfedő multiplettek, 2H, 3- és 5'-H), 5,37 (s, 1H, 6-H), 7,18 (s, 2H, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,4 (Ac-CH_3), 23,6, 24,7, 27,7, 31,7 (C-8), 31,9, 36,6 (C-10), 37,0, 38,1, 39,1, 42,7 (C-13), 50,1, 54,9, 55,9, 56,2 (3"-és 5"-OCH_3), 59,7 (C-4'), 60,9 (4"-OCH_3), 73,9 (C-3), 76,7, 77,0, 77,3, 81,8 (C-5'), 105,5 (C-2" és C-6"), 122,3 (C-6), 123,3 (C-1"), 139,7 (C-5), 140,8 (C-4"), 153,0 (C-3" és C-5"), 163,8 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-nitrofenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103h)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,88 (s, 3H, 18-H_3), 1,06 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,69 (dd, 1H, *J*=14,9 Hz és *J*=8,2 Hz) és 4,11 (dd, 1H, *J*=14,9 Hz és *J*=9,4 Hz): 4'-H_2, 4,71 (m, 1H, 3-H), 4,73 (m, 1-H, 5'-H), 5,38 (d, 1H, *J*=5,0 Hz, 6-H), 8,08 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 2"- és 6"-H), 8,25 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3"- és 5"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,6 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7, 21,3 (Ac-CH_3), 23,6, 24,6, 27,7, 31,6 (C-8), 31,8, 36,6 (C-10), 36,9, 38,9, 42,6 (C-13), 50,0, 54,9, 55,8, 60,0 (C-4'), 73,8 (C-3), 82,4 (C-5'), 122,2 (C-6), 123,4 (2C, C-3" és C-5"), 129,0 (2C, C-2" és C-6"), 133,9 (C-1"), 139,7 (C-4"), 149,3 (C-5), 162,2 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-fluorfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én (103i)

^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 1,05 (s, 3H, 18-H_3), 1,24 (s, 3H, 19-H_3), 2,21 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,81 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,22 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,80 (átfedő multiplettek, 2H, 3- és 5'-H), 5,56 (d, 1H, *J*=3,5 Hz, 6-H), 7,26 (t, 2H, *J*=8,5 Hz, 3''- és 5''-H), 8,10 (dd, 2H, *J*=8,0 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}**C-NMR** (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 18,9 (C-19), 20,4, 21,0 (Ac-CH_3), 23,3, 24,3, 27,4, 31,3 (C-8), 31,5, 36,3 (C-10), 36,6, 37,7, 38,6, 42,3 (C-13), 49,8, 54,6, 55,5, 59,4 (C-4'), 73,5 (C-3), 81,5 (C-5'), 115,0 (2C, *J*=21,7 Hz, C-3'' és C-5''), 121,9 (C-6), 124,0 (C-1''), 129,9 (2C, *J*=8,6 Hz, C-2'' és C-6''), 139,4 (C-5), 163,0 (*J*=47,8 Hz, C-4''), 163,2, 165,2 (C-2'), 170,0 (Ac-CO).

(5'*S*)-17β-[2'-fenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119a)

^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 3,51 (m, 1-H, 3-H), 3,63 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,05 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,65 (m, 1H, 5'-H), 5,34 (d, 1H, *J*=5,0 Hz, 6-H), 7,39 (t, 2H, *J*=7,5 Hz, 3''- és 5''-H), 7,46 (t, 1H, *J*=7,5 Hz, 4''-H), 7,92 (d, 2H, *J*=7,5 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}**C-NMR** (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 23,8, 24,7, 31,7 (C-8), 31,7, 31,9, 36,6 (C-10), 37,3 39,0 42,3, 42,7 (C-13), 50,3, 55,0, 56,0, 59,7 (C-4'), 71,6, 81,7, 121,4 (C-6), (128,1 és 128,3): (C-2'', C-3'', C-5'', C-6'') , 128,1 (C-1''), 131,1 (C-4''), 140,9 (C-5), 164,1 (C-2').

(5'*S*)-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119b)

^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 3,52 (m, 1H, 3-H), 3,63 (d, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,05 (d, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,66 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (d, 1H, *J*=5,0 Hz, 6-H), 7,37 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 3''- és 5''-H), 7,85 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}**C-NMR** (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 23,8, 24,7, 31,7 (C-8), 31,7, 31,9, 36,6 (C-10), 37,3, 39,1, 42,3, 42,7 (C-13), 50,3, 55,0, 56,0, 59,8 (C-4'), 71,7 (C-3), 82,0 (C-5'), 121,4 (C-6), (128,6 és 129,4): (C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 126,7 (C-1''), 137,3 (C-4''), 140,9 (C-5), 163,3 (C-2').

(5'*S*)-17β-[2'-(3''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119c)

^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,86 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 3,51 (m, 1H, 3-H), 3,63 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,05 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,66 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (d, 1H, *J*=5,0 Hz, 6-H), 7,33 (t, 1H, *J*=8,0 Hz, 5''-H), 7,43 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, 4''-H), 7,80 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, 6''-H), 7,9 (s, 1H, 2''-H).

^{13}**C-NMR** (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 23,7, 24,7, 31,7 (C-8), 31,7, 31,9, 36,6 (C-10), 37,3, 39,0, 42,3, 42,7 (C-13), 50,3, 55,0, 56,0, 59,8 (C-4'), 71,7 (C-3), 82,1 (C-5'), 121,4 (C-6), (126,2, 128,2, 129,6 és 131,3): (C-2'', C-4'', C-5'', C-6''), 129,9 (C-3''), 134,3 (C-1''), 140,9 (C-5), 163,0 (C-2').

(5'*S*)-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119d)

^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,82 (s, 3H, 18-H_3), 1,01 (s, 3H, 19-H_3), 3,50 (m, 1-H, 3-H), 3,68 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,5 Hz) és 4,12 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,64 (m, 1H, 5'-H), 5,34 (s, 1H, 6-H), 7,28 (t, 1H, 5''-H), 7,34 (t, 1H, *J*=7,5 Hz, 4''-H), 7,43 (d, 1H, *J*=7,5 Hz, 3''-H), 7,75 (d, 1H, *J*=7,5 Hz, 6''-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,6 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 23,8, 24,7, 31,6 (C-8), 31,7, 31,9, 36,6 (C-10), 37,3, 38,9, 42,3, 42,6 (C-13), 50,2, 54,9, 56,0, 60,2 (C-4'), 71,7 (C-3), 81,6 (C-5'), 121,4 (C-6), (126,4, 130,7, 131,2 és 131,3): (C-3", C-4", C-5", C-6"), 127,7 (C-2"), 133,4 (C-1"), 140,9 (C-5), 162,7 (C-2').

(5'*S*)-17β-[2'-(4"-brómfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119e)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 3,52 (m, 1H, 3-H), 3,62 (d, 1H, *J*=14,1 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,04 (d, 1H, *J*=14,1 Hz és *J*=9,6 Hz): 4'-H_2, 4,65 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (s, 1H, 6-H), 7,54 (d, 2H, *J*=7,6 Hz, 3"- és 5"-H), 7,78 (d, 2H, *J*=7,6 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 23,7, 24,7, 31,7 (C-8), 31,8, 31,9, 36,6 (C-10), 37,3, 39,1, 42,3, 42,7 (C-13), 50,3, 55,0, 56,0, 59,9 (C-4'), 71,7 (C-3), 82,0 (C-5'), 121,4 (C-6), 125,8 (C-4"), 127,1 (C-1"), 129,6 (2C, C-3" és C-5"), 131,6 (2C, C-2" és C-6"), 140,9 (C-5), 163,4 (C-2').

(5'*S*)-17β-[2'-(4"-metoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119f)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 3,51 (m, 1H, 3-H), 3,61 (d, 1H, *J*=14,0 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,03 (d, 1H, *J*=14,0 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 3,99 (s, 3H, OCH_3), 4,62 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (d, 1H, *J*=4,5 Hz, 6-H), 6,90 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 3"- és 5"-H), 7,87 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 23,8, 24,7, 31,7, 31,8 (C-8), 32,0, 36,6 (C-10), 37,3, 39,1, 42,3, 42,7 (C-13), 50,2, 55,0, 55,3, 56,3 (OCH_3), 59,7 (C-4'), 71,7 (C-3), 81,6 (C-5'), 113,7 (2C, C-3" és C5"), 120,8 (C-1"), 121,5 (C-6), 129,8 (2C, C-2" és C-6"), 140,9 (C-5), 161,9 (C-4"), 163,9 (C-2').

(5'*S*)-17β-[2'-(3",4",5"-trimetoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119g)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,50 (m, 1H, 3-H), 3,63 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=7,5 Hz) és 4,03 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 3,88 (s, 9H, 3-OCH_3), 4,66 (m, 1H, 5'-H), 5,34 (d, 1H, *J*=7,5 Hz, 6-H), 7,18 (s, 2H, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 23,6, 24,7, 31,6 (C-8), 31,7, 31,9, 36,6 (C-10), 37,3, 39,2, 42,3, 42,7 (C-13), 50,2, 54,9, 56,0, 56,2, 59,6 (C-4'), 60,9, 71,6 (C-3), 81,8 (C-5'), 105,5 (C-2", C-6"), 121,3 (C-6), 123,3 (C-1"), 140,8 (C-4"), 140,9 (C-5), 153,0 (C-3", C-5"), 163,9 (C-2').

(5'*S*)-17β-[2'-(4"-nitrofenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119h)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,88 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 3,52 (m, 1H, 3-H), 3,69 (d, 1H, *J*=14,6 Hz és *J*=8,1 Hz) és 4,11 (d, 1H, *J*=14,6 Hz és *J*=7,7 Hz): 4'-H_2, 4,73 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (s, 1H, 6-H), 8,09 (d, 2H, *J*=8,2 Hz, 2"- és 6"-H), 8,26 (d, 2H, *J*=8,2 Hz, 3"- és 5"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 23,7, 24,7, 31,6, 31,7 (C-8), 31,9, 36,6 (C-10), 37,3, 39,1, 42,3, 42,7 (C-13), 50,2, 54,9, 56,0, 60,0 (C-4'), 71,6 (C-3), 82,5 (C-5'), 121,3 (C-6), 123,5 (2C, C-3" és C-5"), 129,1 (2C, C-2" és C-6"), 133,9 (C-1"), 140,9 (C-4"), 149,2 (C-5), 162,4 (C-2').

(5'*S*)-17β-[2'-(4"-fluorfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (119i)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,86 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 3,51 (m, 1H, 3-H), 3,62 (dd, 1H, *J*=14,0 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,03 (dd, 1H, *J*=14,0 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,67 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (s, 1H, 6-H), 7,07 (t, 2H, *J*=8,5 Hz, 3"- és 5"-H), 7,92 (dd, 2H, *J*=8,0 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 23,8, 24,7, 31,7 (C-8), 31,7, 31,9, 36,6 (C-10), 37,3, 39,1, 42,3, 42,7 (C-13), 50,3, 55,0, 56,0, 59,8 (C- 4'), 71,7 (C-3), 81,9 (C-5'), 115,3 (*J*=21,7 Hz, C-3" és C-5"), 121,4 (C-6), 124,4 (C-1"), 130,3 (*J*=8,6 Hz, C-2" és C-6"), 140,9 (C-5), 163,4 (*J*=42,4 Hz, C-4"), 165,6 (C-2').

(5'*S*)-17β-[2'-fenil-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-4-én-3-on (121a)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,90 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,63 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,05 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,64 (m, 1H, 5'-H), 5,72 (s, 1H, 4-H), 7,39 (t, 2H, *J*=7,5 Hz, 3"- és 5"-H), 7,45 (t, 1H, *J*=7,5 Hz, 4"-H), 7,91 (d, 2H, *J*=7,5 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 17,4 (C-18), 20,8 (C-19), 23,7, 24,6, 32,0, 32,8, 33,9, 35,4 (C-8), 35,6, 35,7, 38,6 (C-10), 38,9, 39,0, 42,8 (C-13), 53,9, 54,9, 55,1, 55,2, 59,8 (C-4'), 81,5 (5'-H), 123,8 (C-4), (128,0 és 128,3): (4C, C-2", C-3", C-5", C-6"), 128,1 (C-1"), 131,1 (C-4"), 164,0 (C-2'), 171,1 (C-5), 199,3 (C-3).

(5'*S*)-17β-[2'-(4"-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-4-én-3-on (121b)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,89 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,62 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,05 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,65 (m, 1H, 5'-H), 5,72 (s, 1H, 4-H), 7,37 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 3"- és 5"-H), 7,84 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,8 (C-18), 17,4 (C-19), 20,8, 23,7, 24,6, 32,1, 32,8, 34,0, 35,4 (C-8), 35,7, 38,6 (C-10), 38,9, 42,8 (C-13), 53,9, 54,9, 55,1, 59,8 (C-4'), 81,8 (C-5'), 123,9 (C-4), 126,6 (C-1"), (128,6 és 129,4): (4C, C-2", C-3", C-5", C-6"), 137,3 (C-4"), 163,2 (C-2'), 171,0 (C-5), 199,4 (C-3).

(5'*S*)-17β-[2'-(3"-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-4-én-3-on (121c)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,89 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,62 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,05 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H, 4,65 (m, 1H, 5'-H), 5,71 (s, 1H, 4-H), 7,32 (t, 1H, *J*=8,0 Hz, 5"-H), 7,42 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, 4"-H), 7,78 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, 6"-H), 7,88 (s, 1H, 2"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 17,4 (C-19), 20,8, 23,7, 24,5, 32,0, 32,8, 33,9, 35,4 (C-8), 35,7, 38,6 (C-10), 38,9, 42,8 (C-13), 53,9, 54,9, 55,1, 59,8 (C-4'), 76,7, 77,0, 77,3, 81,9 (5'-C), 123,9 (C-4), (126,1, 128,1, 129,7 és 131,1): (4C, C-2", C-4", C-5", C-6"), 129,9 (C-3"), 134,3 (C-1"), 162,9 (C-2'), 171,0 (C-5), 199,3 (C-3).

(5'*S*)-17β-[2'-(2"-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-4-én-3-on (121d)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,86 (s, 3H, 18-H_3), 1,18 (s, 3H, 19-H_3), 3,67 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,5 Hz) és 4,11 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,64 (m, 1H, 5'-H), 5,71 (s, 1H, 4-H), 7,28 (t, 1H, *J*=7,5 Hz, 5"-H), 7,34 (t, 1H, *J*=7,5 Hz, 4"-H), 7,43 (d, 1H, *J*=7,5 Hz, 3"-H), 7,74 (d, 1H, *J*=7,5 Hz, 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 17,4 (C-19), 20,8, 23,7, 24,5, 32,1, 32,8, 33,9, 35,4 (C-8), 35,7, 38,6 (C-10), 38,7, 42,7 (C-13), 53,9, 54,8, 55,1, 60,2 (C-4'), 81,4 (C-5'), 123,8 (C-4), (126,4, 130,7, 131,2 és 131,4): (4C, C-3", C-4", C-5", C-6"), 127,6 (C-2"), 133,4 (C-1"), 162,6 (C-2'), 171,1 (C-5), 199,4 (C-3).

(5'*S*)-17β-[2'-(4''-brómfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-4-én-3-on (121e)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,89 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,62 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,04 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,65 (m, 1H, 5'-H), 5,72 (4-H), 7,53 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 3''- és 5''-H), 7,77 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,8 (C-18), 17,4 (C-19), 20,8, 23,7, 24,6, 32,0, 32,8, 34,0, 35,4 (C-8), 35,7, 38,6 (C-10), 38,9, 42,8 (C-13), 53,8, 54,8, 55,1, 59,8 (C-4'), 81,8 (C-5'), 123,9 (C-4), (125,8 és 127,0): (C-1'', C-4''), (129,6 és 131,6): (4C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 163,3 (C-2'), 171,1 (C-5), 199,4 (C-3).

(5'*S*)-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-4-én-3-on (121f)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,89 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,60 (dd, 1H, *J*=14,0 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,01 (dd, 1H, *J*=14,0 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 3,91 (s, 3H, O-CH_3), 4,61 (m, 1H, 5'-H), 5,72 (s, 1H, 4-H), 6,89 (d, 2H, *J*=8,1 Hz, 3''- és 5''-H), 7,85 (d, 2H, *J*=8,0 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,7 (C-18), 17,4 (C-19), 20,8, 23,7, 24,6, 32,0, 32,8, 33,9, 35,4 (C-8), 35,7, 38,6 (C-10), 38,9, 42,8 (C-13), 53,9, 54,9, 55,1, 55,3 (O-CH_3), 59,7 (C-4'), 113,6 (C-3'' és C-5''), 120,6 (C-1''), 123,8 (C-4), 129,7 (C-2''és C-6''), 161,9 (C-4''), 163,8 (C-2'), 171,1 (C-5), 199,3 (C-3).

(5'*S*)-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-4-én-3-on (121g)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,90 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,63 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=7,5 Hz) és 4,04 (dd, 1H, *J*=14,5 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 3,88 (s, 9H, 3×OCH_3), 4,66 (m, 1H, 5'-H), 5,72 (s, 1H, 4-H), 7,17 (s, 2H, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,8 (C-18), 17,4 (C-19), 20,9, 23,6, 24,5, 32,0, 32,8, 33,9, 35,4 (C-8), 35,7, 38,6 (C-10), 39,0, 42,7 (C-13), 53,9, 54,8, 55,1, 56,2: (C-3''-OCH_3, C-5''-OCH_3), 59,7 (C-4'), 60,9 (C4''-OCH_3), 76,7, 77,0, 77,3, 81,7 (5'-C), 105,5 (C-2'' és C-6''), 123,2 (C-1''), 123,9 (C-4), 141,3 (C-4''), 153,0 (C-3'' és C-5''), 163,8 (C-2'), 171,0 (C-5), 199,3 (C-3).

(5'*S*)-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-4-én-3-on (121h)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,9 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,68 (dd, 1H, *J*=15,0 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,10 (dd, 1H, *J*=15,0 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,71 (m, 1H, 5'-H), 5,72 (s, 1H, 4-H), 8,07 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 2''- és 6''-H), 8,24 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 3''- és 5''-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,8 (C-18), 17,4 (C-19), 20,8, 23,6, 24,5, 32,0, 32,8, 33,9, 35,4 (C-8), 35,7, 38,6 (C-10), 38,9, 42,8 (C-13), 53,9, 54,9, 55,1, 60,0 (C-4'), 82,3 (C-5'), (123,5 és 129,0): (4C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 123,9 (C-4), 133,9 (C-1''), 149,4 (C-4''), 162,3 (C-2'), 170,9 (C-5), 199,3 (C-3).

(5'*S*)-17β-[2'-(4''-fluorfenil)-4',5'-dihidrooxazol-5'-il]androszt-4-én-3-on (121i)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,89 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,61 (dd, 1H, *J*=14,0 Hz és *J*=8,0 Hz) és 4,04 (dd, 1H, *J*=14,0 Hz és *J*=9,5 Hz): 4'-H_2, 4,64 (m, 1H, 5'-H), 5,72 (s, 1H, 4-H), 7,07 (t, 2H, *J*=8,5 Hz, 3''- és 5''-H), 7,90 (dd, 2H, *J*=8,0 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,8 (C-18), 17,4 (C-19), 20,8, 23,7, 24,6, 32,0, 32,8, 33,9, 35,4 (C-8), 35,7, 38,6 (C-10), 38,9, 42,8 (C-13), 53,9, 54,9, 55,1, 59,8 (C-4'), 81,8 (5'-C), 115,4 (*J*=21,8 Hz, C-3'' és C-5''),

123,7 (C-4), 124,4 (C-1”), 130,2 (*J*=8,6 Hz, C-2” és C-6”), 163,4 (*J*=56,4 Hz, C-4”), 165,6 (C-2”), 171,0 (C-5), 199,3 (C-3).

(20*R*)-3β-acetoxi-22-klórpregn-5-én-20-ol (86)

^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,72 (átfedő multiplettek, 4H, 3-H, 20-H, 22-H_2), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,36 (d, 1H, *J*=4,5 Hz, 6-H.

^{13}**C-NMR** (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,4 (Ac-CH_3), 24,5, 25,3, 27,7, 31,7, 31,8, 36,6 (C-10), 37,0, 38,0, 39,6, 39,9, 41,9, 42,4 (C-13), 50,0, 56,1, 56,6, 71,5 (C-3), 73,9 (C-20), 123,7 (C-4), 122,4 (C-6), 139,7 (C-5), 170,5 (Ac-CO).

(6’*R*)-3β-acetoxi-17β-[2’-(fenil)-4’,5’-dihidro-6’H-1’,3’-oxazin-6’-il]androszt-5-én (104a)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,44 (m, 1H, 20-H), 4,19 (m, 1H) és 4,36 (m, 1H): 4’-H_2, 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,35 (átfedő multiplettek, 3H, 3”-, 4”- és 5”-H), 7,89 (d, 2H, *J*=7,7 Hz, 2”- és 6”-H).

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,3, 24,1, 26,7, 27,8, 28,2, 31,7, 31,9, 36,6, 37,0, 38,1, 39,2, 41,8, 50,1, 54,2, 56,5, 57,2, 64,1 (C-4’), 73,9 (C-3), 122,6 (C-6), 127,0 (2C, C-3” és C-5”), 127,8 (2C, C-2” és C-6”), 130,0 (C-4”), 134,4 (C-1”), 139,6 (C-5), 153,4 (C-2’), 170,4 (Ac-CO).

(6’*R*)-3β-acetoxi-17β-[2’-(4”-klórfenil)-4’,5’-dihidro-6’H-1’,3’-oxazin-6’-il]androszt-5-én (104b)

^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,84 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,60 (m, 2H, 4’-H_2), 4,20 (m, 1H, 6’-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,32 (d, 2H, *J*=6,8 Hz, 3”- és 5”-H), 7,82 (d, 2H, *J*=6,8 Hz, 2”- és 6”-H).

^{13}**C-NMR** (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,6 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,3 (Ac-CH_3), 24,3, 24,4, 26,4, 27,7, 31,7 (C-8), 31,8, 36,6, 37,0, 38,1, 39,3, 42,2, 42,8, 50,0, 54,4, 56,0, 73,8 (C-3), 76,7 (C-6’), 122,3 (C-6), 128,1 (4C, C-2”, C-3”, C-5”, C-6”), 132,9 (C-1”), 136,1 (C-4”), 139,7 (C-5), 155,0 (C-2’), 170,4 (Ac-CO).

(6’*R*)-3β-acetoxi-17β-[2’-(3”-klórfenil)-4’,5’-dihidro-6’H-1’,3’-oxazin-6’-il]androszt-5-én (104c)

^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,84 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,55 (m, 2H) és 3,66 (m, 1H): 4’-H_2, 4,23 (m, 1H, 6’-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,30 (t, 1H, *J*=7,7 Hz, 5”-H), 7,38 (d, 1H, *J*=7,7 Hz, 4”-H), 7,80 (d, 2H, *J*=7,7 Hz, 6”-H), 7,91 (s, 1H, 2”-H).

^{13}**C-NMR** (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,7 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,4 (Ac-CH_3), 24,4 (2C), 26,3, 27,7, 31,7 (C-8), 31,9, 36,6, 37,0, 38,1, 39,4, 42,3, 42,6, 50,0, 54,4, 56,0, 73,9 (C-3), 77,3 (C-6’), 122,3 (C-6), 125,2, 127,4, 129,3, és 130,4 (4C, C-2”, C-4”, C-5”, C-6”), 134,1 (C-3”), 135,7 (C-1”), 139,8 (C-5), 155,5 (C-2’), 170,5 (Ac-CO)

(6’*R*)-3β-acetoxi-17β-[2’-(2”-klórfenil)-4’,5’-dihidro-6’H-1’,3’-oxazin-6’-il]androszt-5-én (104d)

^{1}**H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 2,01 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,54 (m, 2H) és 3,65 (m, 1H): 4’-H_2, 4,24 (m, 1H, 6’-H), 4,58 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,27 (m, 2H, 4”- és 5”-H), 7,36 (d, 2H, *J*=7,3 Hz, 3”-H), 7,48 (d, 1H, *J*=7,3 Hz, 6”-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 24,3, 24,4, 26,6, 27,7, 31,7 (C-8), 31,9, 36,6, 36,9, 38,1, 38,8, 42,4, 43,0, 50,0, 54,5, 56,1, 73,9 (C-3), 77,6 (C-6'), 122,3 (C-6), 126,5 (C-5"), 129,9 és 130,3 (3C, C-3", C-4", C-6"), 132,1 (C-2"), 134,6 (C-1"), 139,8 (C-5), 157,1 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-brómfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,85 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 2,04 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,54 (m, 1H) és 3,61 (m, 1H): 4'-H_2, 4,20 (m, 1H, 6'-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,50 (d, 2H, *J*=8,6 Hz, 3"- és 5"-H), 7,76 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,6 (C-18), 19,3 (C-19), 21,0, 21,4 (Ac-CH_3), 24,3, 24,4, 26,5, 27,8, 31,7 (C-8), 31,9, 36,6, 37,0, 38,1, 39,4, 42,3, 42,8, 50,1, 54,4, 56,1, 73,9 (C-3), 76,8 (C-6'), 122,3 (C-6), 124,6 (C-4"), 128,7 (2C, C-2" és C-6"), 131,1 (2C, C-3" és C-5"), 133,4 (C-1"), 139,8 (C-5), 155,2 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-metoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,85 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 2,36 (s, 3H, 4'-CH_3), 3,53 (m, 1H) és 3,62 (m, 1H): 4'-H_2, 4,17 (m, 1H, 6'-H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,16 (d, 2H, *J*=8,2 Hz, 3"- és 5"-H), 7,78 (d, 2H, *J*=8,2 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,6 (C-18), 19,3, (C-19), 20,9, 21,3 (2C, Ac-CH_3 és 4'-CH_3), 24,4, (2C), 26,6, 27,7, 31,7 (C-8), 31,9, 36,6, 37,0, 38,1, 39,3, 42,3, 42,8, 50,1, 54,5, 56,1,73,9 (C-3), 76,6 (C-20), 122,4 (C-6), 127,0 (2C, C-2", és C-6"), 128,7 (2C, C-3" és C-5"), 131,7 (C-1"), 139,8 (C-5), 140,1 (C-4"), 156,0 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[21-(3",4",5"-trimetoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104g)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,44 (m, 1H, 6'-H), 3,85 (s, 3H, 4"-OCH_3), 3,89 (s, 6H, 3"- és 5"-OCH_3), 4,19 (m, 1H) és 4,37 (m, 1H): 4'-H_2, 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,19 (s, 2H, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 21,3 (Ac-CH_3), 24,1, 26,7, 27,7, 28,1, 31,7, 31,8, 36,6 (C-10), 37,0, 38,1, 39,2, 41,8 (C-13), 50,1, 54,2, 56,0 (2C, 2xOCH_3), 56,5, 57,2, 60,8, 64,2 (C-4'), 73,9 (C-3), 104,3 (2C, C-2"és C-6"), 122,5 (C-6), 129,8 (C-1"), 139,6 (2C, C-5 és C-4'), 152,7 (2C, C-3" és C-5"), 153,0 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(6'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-nitrofenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én (104h)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,82 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,48 (m, 1H, 6'-H), 4,38 (átfedő multiplettek, 3H, 3-H és 4'-H_2), 5,39 (m, 1H, 6-H), 8,06 (d, 2H, *J*=7,6 Hz, 2"- és 6"-H), 8,18 (d, 2H, *J*=7,7 Hz, 3"- és 5"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,4, 24,1, 26,7, 27,8, 28,0, 31,7, 31,9, 36,6, 37,0, 38,1, 39,2, 41,8, 50,1, 54,6, 56,5, 57,0, 64,6 (C-4'), 73,9 (C-3), 122,5 (C-6), 123,1 (2C, C-3"és C-5"), 128,0 (2C, C-2" és C-6"), 139,6 (C-5), 140,2, (C-1"), 148,9 (C-4"), 151,8 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(6'*R*)-17β-[2'-(fenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,88 (s, 3H, 18-H_3), 1,06 (s, 3H, 19-H_3), 3,60 (átfedő multiplettek, 3H, 3-H és 4'-H_2), 4,23 (m, 1H, 6'-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,38 (átfedő multiplettek, 3H, 3"-, 4"- és 5"-H), 7,92 (d, 2H, *J*=6,8 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 13,1 (C-18), 19,9 (C-19), 21,5, 24,8, 24,9, 27,0, 32,1, 32,2, 32,4, 37,0 (C-10), 37,7, 39,8, 42,7, 43,3 (2C), 50,6, 54,9, 56,7, 72,1 (C-3), 77,2 (C-6'), 121,8 (C-6), 127,5 (2C), 124,8 (2C), 134,8 (C-1"), 141,4 (C-5), 157,2 (C-2').

(6'*R*)-17β-[2'-(4"-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120b)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,85 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 3,58 (átfedő multiplettek, 3H, 3-H és 4'-H_2), 4,21 (m, 1H, 6'-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,34 (d, 2H, *J*=8,0 Hz, 3"- és 5"-H), 7,84 (d, 2H, *J*=8,0 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 13,1 (C-18), 19,9 (C-19), 21,5, 24,8, 24,9, 26,8, 32,1, 32,2, 32,3, 37,0 (C-10), 37,7, 39,8, 42,7 (2C), 42,9 (C-13), 50,6, 54,8, 56,6, 72,1 (C-3), 77,7 (C-6'), 121,8 (C-6), 128,7 és 129,0 (4C, C-2", C-3", C-5", C-6"), 132,8 (C-1"), 137,0 (C-4"), 141,3 (C-5), 155,4 (C-2').

(6'*R*)-17β-[2'-(3"-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120c)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,85 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 3,52 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 6'-H), 3,63 (m, 1H) és 4,21 (t, 1H, *J*=8,4 Hz): 4'-H_2, 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,29 (t, 1H, *J*=7,4 Hz, 5"-H), 7,38 (d, 1H, *J*=7,4 Hz, 4"-H), 7,76 (d, 1H, *J*=7,4 Hz, 6"-H), 7,89 (s, 1H, 2"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 24,3 (2C), 26,7, 31,6, 31,8, 31,9, 36,5 (C-10), 37,2, 38,9, 42,2 (2C), 43,1, 50,2, 54,6, 56,2, 71,6 (C-3), 77,2 (C-6'), 121,3 (C-6), 126,4 (C-5"), (129,9, 130,0, 130,2): (3C, C-3", C-4", C-6"), 132,1 (C-2"), 135,0 (C-1"), 141,0 (C-5), 156,6 (C-2').

(6'*R*)-17β-[2'-(2"-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120d)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,85 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 3,52 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 6'-H), 3,61 (m, 1H) és 4,22 (t, 1H, *J*=10,2 Hz):4'-H_2, 5,32 (m, 1H, 6-H), 7,26 (m, 2H, 4"- és 5"-H), 7,36 (d, 1H, *J*=7,4 Hz, 3"-H), 7,47 (d, 1H, *J*=7,4 Hz, 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,7 (C-18), 19,4 (C-19), 21,0, 24,3 (2C), 26,5, 32,6, 31,8, 31,9, 36,5 (C-10), 37,3, 39,4, 42,3 (2C), 42,8, 50,1, 54,4, 56,2, 71,7 (C-3), 76,9 (C-6'), 121,3 (C-6), (125,1, 127,4, 129,2, 130,1): (4C, C-2", C-3", C-5", C-6"), 134,1 (C-3"), 136,2 (C-1"), 140,9 (C-5), 154,9 (C-2').

(6'*R*)-17β-[2'-(4"-brómfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,86 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 3,59 (átfedő multiplettek, 3H, 3-H és 4'-H_2), 4,22 (m, 1H, 6'-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,51 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3"- és 5"-H), 7,77 (d, 2H, *J*= 8,8 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 13,1 (C-18), 19,9 (C-19), 21,5, 24,8, 24,9, 26,9, 32,1, 32,2, 32,3, 37,0 (C-10), 37,7, 39,9, 42,7, 43,2 (2C), 50,6, 54,9, 56,6, 72,1 (C-3), 77,3 (C-6'), 121,8 (C-6), 125,6 (C-4"), 129,1 (2C, C-2" és C-6"), 131,6 (2C, C-3" és C-5"), 133,7 (C-1"), 141,4 (C-5), 155,8 (C-2').

(6'*R*)-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,06 (s, 3H, 19-H_3), 3,54 (átfedő multiplettek, 3H, 3-H és 4'-H_2), 3,84 (s, 3H, OMe), 4,22 (m, 1H, 6'-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 6,89 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3''- és 5''-H), 7,86 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 13,1 (C-18), 19,9 (C-19), 21,5, 24,8, 24,9, 27,0, 32,1, 32,2, 32,3, 37,0 (C-10), 37,7, 39,8, 42,7, 43,1 (2C), 50,6, 54,9, 55,7, 56,6, 72,1 (C-3), 77,3 (C-6'), 113,7 (2C, C-3'' és C-5''), 121,8 (C-6), 127,4 (C-1''), 129,1 (2C, C-2'' és C-6''), 141,4 (C-5), 157,0 (C-2'), 161,4 (C-4'').

(6'*R*)-17β-[2'-(3''-,4''-,5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120g)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0.87 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 3,55 (átfedő multiplettek, 3H, 3-H és 4'-H_2), 3,88 (s, 3H, 4''-OMe), 3,89 (s, 6H, 3''- és 5''-CH_3), 4,21 (m, 1H, 6'-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,23 (s, 2H, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 13,1 (C-18), 19,8 (C-19), 21,3, 24,8, 24,9, 27,2, 32,0, 32,2, 32,3, 37,0 (C-10), 37,7, 40,1, 42,7, 42,8 (C-13), 43,5, 50,6, 55,1, 56,4 (2C), 56,5, 61,3, 72,1 (C-3), 77,4 (C-6'), 104,7 (2C, C-2'' és C-6''), 121,8 (C-6), 130,0 (C-1''), 141,4 (C-5), 153,1 (2C, C-3'' és C-5''), 156,0 (C-2').

(6'*R*)-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-5-én-3β-ol (120h)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,86 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 3,56 (átfedő multiplettek, 2H, 4'-H_2), 3,69 (m, 1H, 3-H), 4,26 (m, 1H, 6'-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 8,05 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 2''- és 6''-H), 8,21 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3''- és 5''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 13,1 (C-18), 19,9 (C-19), 21,5, 24,8, 24,9, 26,8, 32,1, 32,2, 32,3, 37,0 (C-10), 37,7, 39,9, 42,7, 43,4 (2C), 50,6, 54,9, 56,6, 72,1 (C-3), 77,3 (C-6'), 121,8 (C-6), 125,6 (C-4''), 129,1 (2C, C-2'' és C-6''), 131,6 (2C, C-3'' és C-5''), 133,7 (C-1''), 141,4 (C-5), 155,8 (C-2').

(6'*R*)-17β-[2'-(fenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,89 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,55 (m, 1H, 6'-H), 3,65 (m, 1H) és 4,21 (dt, 1H, *J*=2,4 Hz, J=9,6 Hz): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4-H), 7,37 (m, 3H, 3''-, 4''- és 5''-H), 7,88 (d, 2H, *J*=7,2 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,7 (C-18), 17,4 (C-19), 21,0, 24,3, 24,4, 26,6, 32,0, 32,8, 33,9, 35,5, 35,7, 38,6 (C-10), 39.2, 42,4 (C-13), 42,8, 53,8, 54,4, 55,3, 76,6 (C-6'), 123,8 (C-4), 127,0 és 127,9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 130,1 (C-4''), 134,4 (C-1''), 155,9 (C-2'), 171,2 (C-5), 199,4 (C-3).

(6'*R*)-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122b)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,88 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,53 (m, 1H, 6'-H), 3,63 (m, 1H) és 4,21 (dt, 1H, *J*=2,4 Hz és *J*=9,6 Hz): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4-H), 7,33 (d, 2H, *J*=8,6 Hz, 3''- és 5''-H), 7,81 (d, 2H, *J*=8,6 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,7 (C-18), 17,4 (C-19), 21,0, 24,2, 24,4, 26,4, 32,0, 32,8, 33,9, 35,5, 35,7, 38,6 (C-10), 39,2, 42,4 (C-13), 42,8, 53,8, 54,4, 55,3, 76,7 (C-6'), 123,9 (C-4), 128,2 és 128,4 (4C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 132,9 (C-1''), 136,2 (C-4''), 155,0 (C-2'), 171,1 (C-5), 199,4 (C-3).

(6'*R*)-17β-[2'-(3''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122c)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,89 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,54 (m, 1H, 6'-H), 3,65 (m, 1H) és 4,21 (dt, 1H, *J*=2,4 Hz és *J*=9,6 Hz): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4-H), 7,29 (t, 1H, *J*=7,9 Hz, 5''-H), 7,37 (d, 1H, *J*=7,9 Hz, 4''-H), 7,75 (d,1H, *J*=7,9 Hz, 6''-H), 7,89 (s, 1H, 2''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,7 (C-18), 17,4 (C-19), 21,0, 24,3, 24,3, 26,4, 32,0, 32,8, 33,9, 35,5, 35,7, 38,6 (C-10), 39,3, 42,4 (C-13), 42,8, 53,8, 54,4, 55,3, 76,8 (C-6'), 123,8 (C-4), 125,0, 127,3, 129,2, 130,1 (4C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 134,1 (C-3''), 136,2 (C-1''), 154,7 (C-2'), 171,1 (C-5), 199,4 (C-3).

(6'*R*)-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122d)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,84 (s, 3H, 18-H_3), 1,16 (s, 3H, 19-H_3), 3,56 (m, 1H, 6'-H), 3,64 (m, 1H) és 4,23 (dt, 1H, *J*=2,8 Hz és *J*=10,0 Hz): 4'-H_2, 5,71 (s, 1H, 4-H), 7,26 (m, 2H, 4''- és 5''-H), 7,36 (d, 1H, *J*=7,4 Hz, 3''-H), 7,47 (d, 1H, *J*=7,4 Hz, 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 17,3 (C-19), 20,8, 24,2 (2C), 26,7, 32,1, 32,8, 33,9, 35,5, 35,7, 38,6 (C-10), 38,7, 42,4 (C-13), 43,2, 53,8, 54,5, 55,3, 77,1 (C-6'), 123,7 (C-4), 126,4 (C-5''), 130,0 (3C): C-3'', C-4'', C-6'', 132,1 (C-2''), 135,1 (C-1''), 156,3 (C-2'), 171,2 (C-5), 199,4 (C-3).

(6'*R*)-17β-[2'-(4''-brómfenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,88 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,52 (m, 1H, 6'-H), 3,62 (m, 1H) és 4,20 (dt, 1H, *J*=2,8 Hz és *J*=9,6 Hz): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4-H), 7,49 (d, 2H, *J*=8,6 Hz, 3''- és 5''-H), 7,36 (d, 2H, *J*=8,6 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,7 (C-18), 17,4 (C-19), 21,0, 24,2, 24,3, 26,4, 32,0, 32,8, 33,9, 35,5, 35,7, 38,6 (C-10), 39,2, 42,3 (C-13), 42,7, 53,8, 54,3, 55,3, 76,7 (C-6'), 123,8 (C-4), 124,6 (C-4''), 128,6 és 131,1 (4C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 133,3 (C-1''), 155,0 (C-2'), 171,0 (C-5), 199,4 (C-3).

(6'*R*)-17β-[2'-(4''-metoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on(122f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,88 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,52 (m, 1H, 6'-H), 3,60 (m, 1H) és 4,19 (dt, 1H, *J*=2,8 Hz és *J*=9,6 Hz): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4-H), 6,87 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3''- és 5''-H), 7,83 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]:12,6 (C-18), 17,4 (C-19), 21,0, 24,2, 24,4, 26,6, 32,0, 32,8, 33,9, 35,5, 35,7, 38,6 (C-10), 39,2, 42,3 (C-13), 53,8, 54,1, 55,2 (O-CH_3), 55,3, 76,5 (C-6'), 113,3 (2C, C-3'' és C-5''), 123,8 (C-4), 124,9 (C-1''), 128,5 (2C, C-2'' és C-6''), 155,7 (C-2'), 161,2 (C-4''), 171,2 (C-5), 199,4 (C-3).

(6'*R*)-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-4',5'-dihidro-6'H-1',3'-oxazin-6'-il]androszt-4-én-3-on (122g)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,90 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,55 (m, 1H, 6'-H), 3,65 (m, 1H) és 4,19 (dt, 1H, *J*=2,8 Hz és *J*=9,6 Hz): 4'-H_2, 3,88 (s, 9H, 3×O-CH_3), 5,74 (s, 1H, 4-H), 7,20 (s, 2H, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,7 (C-18), 17,4 (C-19), 20,8, 24,3, 24,4, 26,7, 32,0, 32,8, 33,9, 35,5, 35,7, 38,6 (C-10), 39,5, 42,4 (C-13), 43,0, 53,7, 54,6, 55,2, 56,0 (3C, 3×O-CH_3), 60,8, 76,7 (C-6'), 104,3 (2C, C-2'' és C-6''), 123,9 (C-4), 129,6 (C-1''), 139,8 (C-4''), 152,6 (2C, C-3'' és C-5''), 155,4 (C-2'), 170,9 (C-5), 199,3 (C-3).

3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-on (66)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,67 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, 3-Ac-CH_3), 2,16 (s, 3H, 21-Ac-CH_3), 4,53 (d, 1H, *J*=16,8 Hz) és 4,71 (d, 1H, *J*=16,8 Hz): 21-H_2, 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H).

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,0 (C-18), 19,2 (C-19), 20,3 és 21,3 (2×Ac-CH_3), 21,0, 22,8, 24,6, 27,7, 31,7, 31,8, 36,6, 37,1, 38,0, 38,5, 44,6, 49,8, 56,9, 59,2, 69,1 (C-21), 73,7 (C-3), 122,1 (C-6), 139,7 (C-5), 170,1 és 171,2 (2×-Ac-CO).

(20*S*)-3β,21-diacetoxipregn-5-én-20-ol (123)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,77 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, 3-Ac-CH_3), 2,09 (s, 3H, 21-Ac-CH_3), 2,31 (m, 2H), 3,77 (m, 1H, 20-H), 3,90 (dd, 1H, *J*=11,5 Hz és *J*=7,1 Hz) és 4,15 (dd, 1H, *J*=11,5 Hz és *J*=2,1 Hz): 21-H_2, 4,58 (m, 1H, 3-H), 5,36 (m, 1H, 6-H).

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,2 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 20,9 és 21,4 (2×Ac-CH_3), 24,6, 24,8, 27,7, 31,6, 31,9, 36,6, 37,0, 38,1, 39,5, 42,5, 50,0, 52,3, 55,8, 68,8 (C-21), 72,6, 73,9 (C-3), 122,3 (C-6), 139,7 (C-5), 170,5 (3-Ac-CO), 171,2 (21-Ac-CO).

(20*S*)-3β,21-diacetoxi-20-toziloxipregn-5-én (126)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,76 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 1,95 (s, 3H, 21-Ac-CH_3), 2,02 (s, 3H, 3-Ac-CH_3), 2,30 (m, 2H), 2,43 (s, 3H, tozil-CH_3), 3,95 (dd, 1H, *J*=12,8 Hz és *J*=7,6 Hz) és 4,22 (dd, 1H, *J*=12,8 Hz és *J*=2,1 Hz): 21-H_2, 4,59 (m, 1H, 3-H), 4,86 (m, 1H, 20-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,31 (d, 2H, *J*=8,0 Hz,3'- és 5'-H), 7,79 (d, 2H, *J*=8,0 Hz, 2'- és 6'-H).

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 11,7 (C-18), 19,3 (C-19), 20,6 és 21,4 és 21,6 (tozil-CH_3 és 2×Ac-CH_3), 20,7, 24,1, 24,9, 27,7, 31,7, 31,8, 36,6, 37,0, 37,7, 37,9, 42,1, 49,9, 50,1, 56,0, 64,6 (C-21), 73,9 (C-3), 82,2 (C-20), 122,2 (C-6), 127,5 (2C, C-2' és C-6'), 129,6 (2C, C-3' és C-5'), 135,2 (C-1'), 139,8 (C-5), 144,4 (C-4'), 170,5 (2C, 2×Ac-CO).

(20*R*)-3β,21-diacetoxi-20-azidopregn-5-én (128)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,76 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 2,05 (s, 3H, 3-Ac-CH_3), 2,11 (s, 3H, 21-Ac-CH_3), 2,32 (m, 2H), 3,47 (m, 1H, 20-H), 3,99 (dd, 1H, *J*=12,8 Hz és *J*=2,9 Hz) és 4,41 (dd, 1H, *J*=12,8 Hz és *J*=2,9 Hz): 21-H_2, 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H).

^{13}**C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,6 és 21,3 (2×Ac-CH_3), 20,7, 24,1, 26,1, 27,7, 31,6, 31,7, 36,6, 36,9, 38,1, 38,4, 41,8, 49,9, 50,9, 56,2, 63,4 (C-20), 66,3 (C-21), 73,8 (C-3), 122,3 (C-6), 139,7 (C-5), 170,4 és 170,5 (2C, 2×Ac-CO).

17(20)*E*-3β,21-diacetoxipregn-5,17-(20)-dién (130)

^{1}**H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,90 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 és 2,04 (s, 6H, 3-Ac-CH_3 és 21-Ac-CH_3), 4,60 (m, 1H, 3-H), 4,67 (m, 2H, 21-H_2), 5,26 (t, 1H, *J*=7,5 Hz, 20-H), 5,38 (m, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 17,2 (C-18), 19,2 (C-19), 21,1 és 21,4 (2C, 3-Ac-CH_3 és 21-Ac-CH_3), 24,2, 27,7, 31,3, 31,6, 36,6 (C-10), 36,7, 36,8, 36,9, 38,0, 44,5 (C-13), 49,8, 53,7, 55,9, 60,8 (C-21), 73,8 (C-3), 113,6 (C-20), 122,3 (C-6), 139,7 (C-5), 156,5 (C-17), 170,5 és 171,1 (2C, 3-Ac-CO és 21-Ac-CO).

(20*R*)-3β,21-dihidroxi-20-azidopregn-5-én (132)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,74 (s, 3H, 18-H_3), 1,01 (s, 3H, 19-H_3), 3,38 (m, 1H, 20-H), 3,52 (m, 1H, 3-H), 3,55 (dd, 1H, *J*=11,5 Hz és *J*=7,9 Hz) és 3,85 (dd, 1H, *J*=11,5 és *J*=3,0 Hz): 21-H_2, 5,35 (m, 1H, 6-H).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 24,2, 26,1, 31,6, 31,7, 31,8, 36,5, 37,3, 38,6, 41,9, 42,1, 50,1, 51,3, 56,3, 64,9 (C-21), 67,6 (C-20), 71,7 (C-3), 121,4 (C-6), 140,8 (C-5).

(4'*R*)-17β-[2'-(fenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,77 (s, 3H, 18-H_3), 1,01 (s, 3H, 19-H_3), 3,50 (m, 1H, 3-H), 4,06 (t, 1H, *J*=8,0 Hz) és 4,52 (t, 1H, *J*=8,5 Hz): 5'-H_2, 4,18 (dd, 1H, *J*= 18,0 Hz és *J*=9,0 Hz, 4'-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,39 (átfedő multiplettek, 3H, 3"-, 4"- és 5"-H), 7,95 (d, 2H, *J*=7,0 Hz, 2"- és 6"-H).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,7, 24,2, 26,5, 31,6, 31,7, 31,8, 36,5, 37,3, 38,9, 42,1, 42,2, 50,1, 56,0, 56,4, 68,7 (C-4'), 71,6 (C-3), 72,3 (C-5'), 121,5 (C-6), 126,3 (C-1"), 128,3 (3C, C-3", C-4", C-5"), 131,3 (2C, C-2", C-6"), 140,7 (C-5), 163, 3 (C-2').

(4'*R*)-17β-[2'-(4"-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134b)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,77 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 3,51 (m, 1H, 3-H), 4,04 (t, 1H, *J*=8,0 Hz) és 4,52 (t, 1H, *J*=8,5 Hz): 5'-H_2, 4,18 (dd, 1H, *J*= 18,5 Hz és *J*=9,5 Hz, 4'-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,36 (d, 2H, *J*=8,3 Hz, 3"- és 5"-H), 7,88 (d, 2H, *J*=8,3 Hz, 2"- és 6"-H).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 24,4, 26,5, 31,6, 31,7, 31,8, 36,5, 37,2, 38,8, 42,1, 42,2, 50,1, 56,0, 56,4, 68,8 (C-4'), 71,6 (C-3), 72,4 (C-5'), 121,5 (C-6), 126,1 (C-1"), 128,6 és 129,7 (4C, C-2", C-3", C-5", C-6"), 137,5 (C-4"), 140,7 (C-5), 160,4 (C-2').

(4'*R*)-17β-[2'-(3"-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134c)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,76 (s, 3H, 18-H_3), 1,01 (s, 3H, 19-H_3), 3,51 (m, 1H, 3-H), 4,03 (t, 1H, *J*=8,8 Hz) és 4,51 (t, 1H, *J*=8,8 Hz): 5'-H_2, 4,18 (dd, 1H, *J*= 19,0 Hz és *J*=9,5 Hz, 4'-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,32 (t, 1H, *J*=7,9 Hz, 5"-H), 7,41 (d, 2H, *J*=7,9 Hz, 4"-H), 7,81 (d, 1H, *J*=7,9 Hz, 6"-H), 7,92 (s, 1H, 2"-H).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 24,4, 26,5, 31,6, 31,7, 31,8, 36,5, 37,2, 38,8, 42,1, 42,2, 50,1, 55,9, 56,4, 69,1 (C-4'), 71,6 (C-3), 72,3 (C-5'), 121,5 (C-6), (126,3, 128,3 129,5, 131,1): (4C, C-2", C-4", C-5", C-6"), 129,6 (C-3"), 134,2 (C-1"), 140,7 (C-5), 161,9 (C-2').

(4'*R*)-17β-[2'-(2"-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4''-il]androszt-5-én-3β-ol (134d)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 3,51 (m, 1H, 3-H), 4,06 (t, 1H, *J*=8,8 Hz) és 4,52 (t, 1H, *J*=8,8 Hz): 5'-H_2, 4,22 (dd, 1H, *J*= 18,5 Hz és *J*=8,8 Hz, 4'-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,27 (m, 1H, 5"-H), 7,34 (t, 1H, *J*=7,2 Hz, 4"-H), 7,41 (d, 1H, *J*=7,2 Hz, 3"-H), 7,69 (d, 1H, *J*=7,2 Hz, 2"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 24,4, 26,4, 31,6, 31,7, 31,8, 36,5, 37,2, 38,8, 42,1, 42,2, 50,1, 56,0, 56,4, 69,2 (C-4'), 71,6 (C-3), 72,3 (C-5'), 121,5 (C-6), (126,4, 130,4, 131,2, 131,3): (4C, C-3", C-4", C-5", C-6"), 128,0 (C-2"), 133,3 (C-1"), 140,7 (C-5), 161,8 (C-2').

(4'*R*)-17β-[2'-(4"-brómfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,51 (m, 1H, 3-H), 4,02 (t, 1H, *J*=8,5 Hz) és 4,49 (t, 1H, *J*=8,0 Hz): 5'-H_2, 4,17 (dd, 1H, *J*= 19,0 Hz és *J*=9,5 Hz, 4'-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,51 (d, 2H, *J*=8,3 Hz, 3"- és 5"-H), 7,79 (d, 2H, *J*=8,3 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 24,5, 26,4, 31,7, 31,8, 31,9, 36,6, 37,4, 39,0, 42,2, 42,4, 50,3, 56,1, 56,6, 69,1 (C-4'), 71,7 (C-3), 72,4 (C-5'), 121,5 (C-6), 125,6 és 127,2 (2C, C-1" és C-4"), 129,8 és 131,5 (4C, C-2", C-3", C-5", C-6"), 140,8 (C-5), 162,2 (C-2').

(4'*R*)-17β-[2'-(4"-metoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,76 (s, 3H, 18-H_3), 1,01 (s, 3H, 19-H_3), 3,51 (m, 1H, 3-H), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,02 (t, 1H, *J*=8,5 Hz) és 4,48 (t, 1H, *J*=8,5 Hz): 5'-H_2, 4,14 (dd, 1H, *J*= 19,0 Hz és *J*=9,5 Hz, 4'-H), 5,34 (m, 1H, 6-H), 6,89 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 3"- és 5"-H), 7,88 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 24,4, 26,6, 31,6, 31,7, 31,8, 36,5, 37,2, 38,8, 42,1, 42,2, 50,1, 55,3 (OCH_3), 56,0, 56,5, 68,8 (C-4'), 71,6 (C-3), 72,1 (C-5'), 113,6 (2C, C-3", C-5"), 120,3 (C-1"), 121,5 (C-6), 130,0 (2C, C-2", C-6"), 140,7 (C-5), 161,9 (C-4"), 163,0 (C-2').

(4'*R*)-17β-[2'-(3",4",5"-trimetoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-4"-il]androszt-5-én-3β-ol (134g)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,76 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 3,50 (m, 1H, 3-H), 3,86 (s, 3H, 4"-OCH_3), 3,89 (s, 6H, 3"- és 5"- OCH_3), 4,04 (t, 1H, *J*=8,5 Hz) és 4,49 (t, 1H, *J*=8,5 Hz): 5'-H_2, 4,14 (dd, 1H, *J*= 19,0 Hz és *J*=9,5 Hz, 4'-H), 5,34 (m, 1H, 6-H), 7,18 (s, 2H, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 24,4, 26,6, 31,6, 31,7, 31,8, 36,5, 37,2, 38,8, 42,1, 42,2, 50,1, 56,0, 56,2 (2C, 3"- és 5"-OCH_3), 56,5, 60,9 (4"-OCH_3), 69,0 (C-4'), 71,6 (C-3), 72,2 (C-5'), 105,4 (2C, C-2", C-6"), 121,2 (C-6), 123,0 (C-1"), 140,7 (2C, C-5, C-4"), 152,9 (2C, C-3", C-5"), 162,9 (C-2').

(4'*R*)-17β-[2'-(4"-nitrofenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134h)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,79 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,52 (m, 1H, 3-H), 4,08 (dd, 1H, *J*=9,1 Hz és *J*=8,1 Hz) és 4,57 (dd, 1H, *J*=9,1 Hz és J=8,1 Hz): 5'-H_2, 4,22 (t, 1H, *J*= 9,5 Hz, 4'-H), 5,36 (m, 1H, 6-H), 8,09 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 2"- és 6"-H), 8,24 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 3"- és 5"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 24,4, 26,5, 31,6, 31,7, 31,8, 36,6, 37,3, 38,9, 42,2, 42,3, 50,2, 56,0, 56,4, 69,5 (C-4'), 71,7 (C-3), 72,7 (C-5'), 121,5 (C-6), 123,4 (2C, C-3" és C-5"), 129,2 (2C, C-2", C-6"), 133,9 (C-1"), 140,5 (C-5), 149,4 (C-4"), 161,2 (C-2').

(4'*R*)-17β-[2'-(4''-fluorfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (134i)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,77 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 3,51 (m, 1H, 3-H), 4,06 (t, 1H, *J*=8,0 Hz) és 4,52 (t, 1H, *J*=8,0 Hz): 5'-H_2, 4,18 (dd, 1H, *J*= 18,0 Hz és *J*=8,5 Hz, 4'-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,07 (t, 2H, *J*=8,5 Hz, 3''- és 5''-H), 8,01 (s, 2H, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,8, 24,4, 26,5, 31,6, 31,7, 31,8, 36,5, 37,3, 38,9, 42,1, 42,2, 50,1, 56,0, 56,4, 68,8 (C-4'), 71,6 (C-3), 72,4 (C-5'), 115,4 (2C, *J*=21,6 Hz, C-3'' és C-5''), 121,5 (C-6), 130,6 (2C, *J*=8,25 Hz, C-2'' és C-6''), 129,8 és 131,5 (4C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 140,7 (C-5), 140,8 (C-1''), 163,7 (C-2'), 165,7 (C-4'').

(4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(fenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,77 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 4,06 (t, 1H, *J*=9,0 Hz) és 4,53 (t, 1H, *J*=9,0 Hz): 5'-H_2, 4,18 (dd, 1H, *J*= 18,5 Hz és *J*=9,0 Hz, 4'H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,38 (m, 2H, 3''- és 5''-H), 7,46 (t, 1H, *J*=7,3 Hz, 4''-H), 7,96 (d, 2H, *J*=7,3 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7, 21,4 (Ac-CH_3), 24,4 26,5, 27,7, 31,7, 31,8, 36,6, 37,0, 38,1, 38,8, 42,1, 50,0, 55,9, 56,4, 68,7 (C-4'), 72,2 (C-3), 73,8 (C-5'), 122,5 (C-6), 128,2 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 131,2 (C-4''), 139,5 (C-5), 163,1 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137b)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,77 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 4,03 (t, 1H, *J*=8,5 Hz) és 4,51 (t, 1H, *J*=8,5 Hz): 5'-H_2, 4,17 (dd, 1H, *J*= 18,0 Hz és *J*=9,0 Hz, 4'H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,36 (d, 2H, *J*=8,3 Hz, 3''- és 5''-H), 7,87 (d, 2H, *J*=8,3 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,7, 21,4 (Ac-CH_3), 24,4 26,5, 27,7, 31,7, 31,8, 36,6, 37,0, 38,1, 38,8, 42,1, 50,0, 55,9, 56,4, 68,9 (C-4'), 72,4 (C-3), 72,8 (C-5'), 122,5 (C-6), 128,5 (2C, C-3'' és C-5''), 129,7 (2C, C-2'' és C-6''), 130,3 (C-1''), 137,4 (C-4''), 140,8 (C-5), 162,4 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137c)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,77 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 4,03 (t, 1H, *J*=9,0 Hz) és 4,52 (t, 1H, *J*=9,0 Hz): 5'-H_2, 4,18 (dd, 1H, *J*= 19,0 Hz és *J*=9,0 Hz, 4'H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,33 (m, 1H, 5''-H), 7,42 (d, 1H, *J*=7,8 Hz, 4''-H), 7,81 (d, 1H, *J*=7,8 Hz, 6''-H), 7,93 (s, 1H, 2''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7, 21,4 (Ac-CH_3), 24,4 26,4, 27,7, 31,7, 31,8, 36,6, 37,0, 38,1, 38,8, 42,1, 50,0, 55,9, 56,4, 70,0 (C-4'), 72,4 (C-5'), 73,8 (C-3), 122,5 (C-6), (126,3, 128,3, 129,5, 131,2): (4C, C-2'', C-4'', C-5'' és C-6''), 134,3 (C-1''), 139,5 (C-5), 162,0 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(2''-klórfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137d)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, Ac-CH_3), 4,05 (t, 1H, *J*=9,3 Hz) és 4,52 (t, 1H, *J*=9,3 Hz): 5'-H_2, 4,22(dd, 1H, *J*= 19,0 Hz és *J*=9,3 Hz, 4'H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,26 (m, 1H, 5''-H), 7,33 (t, 1H, *J*=7,7 Hz, 4''-H), 7,41 (d, 1H, *J*=7,7 Hz, 3''-H), 7,68 (d, 1H, *J*=7,7 Hz, 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7, 21,4 (Ac-CH_3), 24,4 26,4, 27,7, 31,7, 31,8, 36,6, 37,0, 38,1, 38,8, 42,1, 50,0, 55,9, 56,4, 70,0 (C-4'), 72,4 (C-5'), 73,8 (C-3), 122,5 (C-6), (126,3, 128,3, 129,5, 131,2): (4C, C-2", C-4", C-5" és C-6"), 134,3 (C-1"), 139,5 (C-5), 162,0 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-brómfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, Ac-CH_3), 4,02 (t, 1H, *J*=8,5 Hz) és 4,49 (t, 1H, *J*=8,5 Hz): 5'-H_2, 4,16 (dd, 1H, *J*=18,5 Hz és *J*=9,0 Hz, 4'H), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,51 (d, 2H, *J*=8,3 Hz, 3"- és 5"-H), 7,79 (d, 2H, *J*=8,3 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 21,3 (Ac-CH_3), 24,5, 26,4, 27,8, 31,8, 31,9, 36,7, 37,1, 38,2, 38,9, 42,2, 50,2, 56,1, 56,6, 69,1 (C-4'), 72,8 (C-5'), 73,9 (C-3), 122,5 (C-6), 125,7 és 127,2 (2C, C-1" és C-4"), 129,8 és 131,5 (4C, C-2", C-3", C-4" és C-5"), 139,7 (C-5), 162,2 (C-2'), 170,3 (Ac-CO).

(4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-metoxifenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,75 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 4,01 (t, 1H, *J*=8,5 Hz) és 4,48 (t, 1H, *J*=8,5 Hz): 5'-H_2, 4,15 (dd, 1H, *J*= 17,0 Hz és *J*=7,5 Hz, 4'H), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 6,88 (d, 2H, *J*=8,0 Hz, 3"- és 5"-H), 7,87 (d, 2H, *J*=8,0 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7, 21,4 (Ac-CH_3), 24,5, 26,4, 27,7, 31,6, 31,8, 36,6, 36,9, 38,0, 38,8, 42,0, 50,0, 55,3 (OCH_3), 55,9, 56,5, 68,7 (C-4'), 72,1 (C-5'), 73,8 (C-3), 113,5 (2C, C-3" és C-5"), 120,3 (C-1"), 122,5 (C-6), 129,9 (2C, C-2" és C-6"), 139,5 (C-5), 161,9 (C-4"), 162,9 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-nitrofenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137h)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,79 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-C H_3), 4,10 (t, 1H, *J*=8,6 Hz) és 4,57 (t, 1H, *J*=8,6 Hz): 5'-H_2, 4,22 (t, 1H, *J*= 9,5 Hz, 4'-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 8,10 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 2"- és 6"-H), 8,24 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, 3"- és 5"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7, 21,4 Ac-CH_3), 24,4, 26,4, 27,8, 31,7, 31,8, 36,6, 37,0, 38,1, 38,8, 42,1, 50,1, 55,9, 56,4, 69,5 (C-4'), 72,7 (C-5'), 73,9 (C-3), 122,5 (C-6), 123,4 (2C, C-3" és C-5"), 129,2 (2C, C-2", C-6"), 133,9 (C-1"), 139,6 (C-5), 149,4 (C-4"), 161,2 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(4'*R*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-fluorfenil)-4',5'-dihidrooxazol-4'-il]androszt-5-én (137i)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,77 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 4,04 (t, 1H, *J*=8,0 Hz) és 4,51 (t, 1H, *J*=8,0 Hz): 5'-H_2, 4,18 (dd, 1H, *J*= 18,0 Hz és *J*=8,5 Hz, 4'H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,07 (t, 2H, *J*=8,5 Hz, 3"- és 5"-H), 8,00 (s, 2H, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 13,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7, 21,4 (Ac-CH_3), 24,5, 26,5, 27,8, 31,7, 31,8, 36,6, 37,0, 38,1, 38,8, 42,1, 50,0, 55,9, 56,4, 68,8 (C-4'), 72,4 (C-5'), 73,9 (C-3), 115,4 (2C, *J*=21,9 Hz) C-3" és C-5"), 122,5 (C-6), 124,0 (*J*=4,8 Hz, C-1"), 130,6 (2C, *J*=7,8 Hz, C-2" és C-5"), 139,6 (C-5), 163,7 (C-2'), 165,7 (C-4"), 170,5 (Ac-CO).

(20*R*)-3β-acetoxi-22-hidroxipregn-5-én-20-ol (76)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,79 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, 3-Ac-CH_3), 3,85 (m, 1H, 20-H), 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,40 (m, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,3 (C-19), 21,0, 25,4, 27,8, 31,8, 31,9, 36,6 (C-10), 37,1, 38,0, 38,1, 39,8, 42,4 (C-13), 50,1, 56,2, 56,5, 74,0 (C-3), 122,4 (C-6), 139,8 (C-5).

(20*R*)-3β,22-diacetoxipregn-5-én-20-ol (125)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 és 2,06 (s, 6H, 3-Ac-CH_3 és 22-Ac-CH_3), 3,62 (m, 1H, 20-H), 4,15 (m, 1H) és 5,37 (m, 1H): 22-H_2, 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,2 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,0 és 21,3 (2C, 3-Ac-CH_3 és 22-Ac-CH_3), 24,5, 25,4, 27,7, 31,7, 31,9, 35,9, 36,6 (C-10), 37,0, 38,1, 39,8, 42,4 (C-13), 50,0, 56,1, 56,5, 61,8, 71,4 (C-20), 73,9 (C-3), 122,4 (C-6), 139,8 (C-5), 170,4 és 171,3 (2C, 3-Ac-CO és 22-Ac-CO).

(20*S*)-3β,22-diacetoxi-20-azidopregn-5-én (129)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,72 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 és 2,07 (s, 6H, 3-Ac-CH_3 és 22-Ac-CH_3), 3,30 (m, 1H, 20-H), 4,18 (m, 1H) és 4,25 (m, 1H): 22-H_2, 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,2 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8, 20,9 és 21,3 (2C, 3-Ac-CH_3 és 22-Ac-CH_3), 24,1, 23,6, 27,7, 31,6, 31,7, 33,1, 36,6 (C-10), 37,0, 38,3, 38,9, 42,0 (C-13), 49,9, 54,9, 56,3, 61,5, 62,8 (C-20), 73,8 (C-3), 122,4 (C-6), 139,7 (C-5), 170,4 és 170,8 (2C, 3-Ac-CO és 22-Ac-CO).

17(20)*E*-3β-acetoxi-22-acetoxipregn-5,17-(20)-dién (131)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,90 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 és 2,05 (s, 6H, 3-Ac-CH_3 és 22-Ac-CH_3), 4,02 (t, 2H, *J*=7,1 Hz, 22-H_2), 4,59 (m, 1H, 3-H), 5,01 (t, 1H, *J*=7,4 Hz, 20-H), 5,38 (m, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 17,2 (C-18), 19,2 (C-19), 21,0 és 21,3 (2C, 3-Ac-CH_3 és 22-Ac-CH_3), 21,1, 24,2, 27,1, 27,7, 31,4, 31,7, 36,6 (C-10), 36,6 (2C), 37,3, 38,1, 44,2 (C-13), 50,0, 56,3, 64,7 (C-22), 73,8 (C-3), 114,2 (C-20), 122,4 (C-6), 139,7 (C-5), 152,4 (C-17), 170,4 és 171,0 (2C, 3-Ac-CO és 22-Ac-CO).

(20*S*)-3β,22-dihidroxi-20-azidopregn-5-én (133)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,79 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 3,58 (átfedő multiplettek, 4H, 3-H, 20-H és 22-H_2), 5,35 (t, 2H, *J*=7,4 Hz, 20-H, 5,38 (m, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,1, 21,0, 24,5, 25,4, 31,6, 31,7, 31,9, 35,6, 36,5 (C-10), 37,3, 40,0, 44,3, 42,4 (C-13), 48,4, 50,1, 56,2, 56,7, 71,7 és 73,8 (2C, C-3 és C-20), 121,4 (C-6), 140,9 (C-5).

(4'*S*)-17β-[2'-(fenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 3,47 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 4'-H), 4,19 (m, 1H) és 4,36 (m, 1H, 6'-H_2, 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,33-7,41 (átfedő multiplettek, 3H, 3"-, 4"- és 5"-H), 7,89 (d, 2H, *J*=7,7 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 24,1, 26,8, 28,2, 31,6, 31,7, 31,9, 36,5 (C-10), 37,3, 39,3, 41,8 (C-13), 42,3, 50,2, 54,3, 56,6, 57,2, 64,1 (C-6'), 71,7 (C-3), 121,6 (C-6), 127,0 (2C, C-3" és C-5"), 127,8 (2C, C-2" és C-6"), 130,0 (C-4"), 134,4 (C-1"), 140,7 (C-5), 153,5 (C-2').

(4'*S*)-17β-[2'-(4"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135b)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,79 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 3,41 (m, 1H, 4'-H), 3,51 (m, 1H, 3-H), 4,18 (m, 1H) és 4,36 (m, 1H, 6'-H_2, 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,29 (d, 2H, *J*=6,8 Hz, 3"- és 5"-H), 7,82 (d, 2H, *J*=6,8 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 24,2, 26,8, 28,1, 31,6, 31,7, 31,9, 36,5 (C-10), 37,3, 39,3, 41,8 (C-13), 42,3, 50,2, 54,3, 56,6, 57,2, 64,2 (C-6'), 71,7 (C-3), 121,6 (C-6), 128,0 (2C, C-2" és C-6"), 128,4 (2C, C-3" és C-5"), 132,9 (C-1"), 136,1 (C-4"), 140,7 (C-5), 152,6 (C-2').

(4'*S*)-17β-[2'-(3"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135c)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,43 (m, 1H, 4'-H), 3,52 (m, 1H, 3-H), 4,20 (m, 1H) és 4,38 (m, 1H): 6'-H_2, 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,26 (t, 1H, *J*=8,0 Hz, 5"-H), 7,35 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, 4"-H), 7,78 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, 6"-H), 7,88 (s, 1H, 2"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 24,1, 26,9, 28,1, 31,6, 31,7, 31,9, 36,5 (C-10), 37,3, 39,3, 41,8 (C-13), 42,3, 50,2, 54,5, 56,6, 57,1, 64,3 (C-6'), 71,7 (C-3), 121,6 (C-6), 125,1, 127,2, 129,1, 129,6 (4C, C-2", C-4", C-5" és C-6"), 134,0 (C-3"), 136,2 (C-1"), 140,7 (C-5), 152,4 (C-2').

(4'*S*)-17β-[2'-(2"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135d)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,79 (s, 3H, 18-H_3), 1,02 (s, 3H, 19-H_3), 3,48 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 4'-H), 4,24 (m, 1H) és 4,35 (m, H): 6'-H_2, 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,24 (m, 2H, 4"- és 5"-H), 7,35 (d, 1H, *J*=7,2 Hz, 3"-H), 7,50 (dd, 1H, *J*=7,2 Hz és *J*=5,2 Hz, 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,4 (C-19), 21,0, 24,2, 27,3, 27,9, 31,6, 31,8, 31,9, 36,5 (C-10), 37,3, 39,3, 41,9 (C-13), 42,3, 50,2, 55,0, 56,6, 56,9, 64,2 (C-6'), 71,7 (C-3), 121,6 (C-6), 126,4, 130,1, 130,2, 130,5 (4C, C-2", C-4", C-5" és C-6"), 132,6 (C-2"), 134,6 (C-1"), 140,7 (C-5), 154,2 (C-2').

(4'*S*)-17β-[2'-(4"-brómfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,42 (m, 1H, 4'-H), 3,52 (m, 1H, 3-H), 4,18 (m, 1H) és 4,36 (m, 1H): 6'-H_2, 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,46 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, 3"- és 5"-H), 7,77 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,8 (C-18), 19,8 (C-19), 21,4, 24,6, 27,3, 28,5, 32,1, 32,2, 32,3, 37,0 (C-10), 37,7, 39,7, 42,2 (C-13), 42,7, 50,6, 54,8, 57,1, 57,6, 64,7 (C-6'), 72,2 (C-3), 122,1 (C-6), 125,0 (C-4"), 129,1 (2C, C-2" és C-6"), 131,5 (2C, C-3" és C-5"), 133,8 (C-1"), 141,5 (C-5), 153,2 (C-2').

(4'*S*)-17β-[2'-(4"-metoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,79 (s, 3H, 18-H_3), 1,01 (s, 3H, 19-H_3), 3,41 (m, 1H, 20-H), 3,50 (m, 1H, 3-H), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 4,17 (m, 1H), és 4,34 (m, 1H): 6'-H_2, 5,35 (m, 1H, 6-H), 6,83 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3"- és 5"-H), 7,83 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,9, 21,4, 24,1, 26,9 , 28,2, 31,6, 31,7, 31,8, 36,5 (C-10), 37,2, 39,2, 41,7 (C-13), 42,2, 50,1, 54,2, 55,2, 56,6, 57,2, 64,0 (C-6'), 71,6 (C-3), 113,1 (2C, C-3"- és C-5") 121,6 (C-6), 127,0 (C-1"), 128,5 (2C, C-2" és C-6"), 140,7 (C-5), 153,3 (C-2'), 161,1 (C-4").

(4'*S*)-17β-[2'-(3",4",5"-trimetoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135g)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,81 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,49 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 4'-H), 3,85 (s, 3H, 4"-OCH_3), 3,89 (s, 6H, 3"- és 5"-OCH_3), 4,20 (m, 1H) és 4,38 (m, 1H): 6'-H_2, 5,36 (m, 1H, 6-H), 7,19 (s, 2H, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 24,1 26,8, 28,0, 31,5, 31,6, 31,8, 36,4, 37,2, 39,1, 41,7, 42,1, 50,0, 54,4, 55,9, (2C, 2×OCH_3), 56,5, 57,1, 60,8, 64,2 (C-6'), 71,5 (C-3), 104,1 (2C, C-2" és C-6"), 121,5 (C-6), 129,7 (C-1"), 139,7 (C-4"), 140,7 (C-5), 152,6 (2C, C-3" és C-5"), 153,1 (C-2').

(4'*S*)-17β-[2'-(4"-nitrofenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én-3β-ol (135h)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,82 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,50 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 4'-H), 4,24 (m, 1H) és 4,42 (m, 1H, 6'-H_2, 5,37 (m, 1H, 6-H), 8,06 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 2"- és 6"-H), 8,18 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3"- és 5"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 21,0, 24,2, 26,8, 28,0, 31,7, 31,8, 31,9, 36,6 (C-10), 37,3, 39,3, 41,9 (C-13), 42,3, 50,2, 54,7, 56,6, 57,1, 64,6 (C-22), 71,7 (C-3), 121,6 (C-6), 123,1 (2C, C-3" és C-5"), 128,0 (2C, C-2" és C-6"), 140,2 (C-1"), 140,7 (C-5), 148,9 (C-4"), 151,9 (C-2').

(4'*S*)-17β-[2'-(fenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,84 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,45 (m, 1H, 6'-H), 4,20 (m, 1H) és 4,38 (m, 1H): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4-H), 7,32 (m, 3H, 3"-, 4"- és 5"-H), 7,89 (d, 2H, *J*=6,8 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,5 (C-18), 17,4 (C-19), 20,9, 24,0, 26,7, 28,2, 32,0, 32,9, 33,9, 35,4, 35,7, 38,6 (C-10), 39,1, 41,8 (C-13), 53,8, 54,1, 55,7, 57,1, 64,1 (C-4'), 123,8 (C-4), 126,9 és 127,8 (4C, C-2",C-3", C-5" és C-6"), 130,0 (C-4"), 134,3 (C-1"), 153,5 (C-2'), 171,3 (C-5), 199,4 (C-3).

(4'*S*)-17β-[2'-(4"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136b)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,43 (m, 1H, 6'-H), 4,19 (m, 1H) és 4,37 (m, 1H): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4-H), 7,30 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, 3"- és 5"-H), 7,83 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,5 (C-18), 17,4 (C-19), 20,9, 24,0, 26,7, 28,1, 32,0, 32,9, 33,9, 35,4, 35,7, 38,6 (C-10), 39,1, 41,8 (C-13), 53,8, 54,2, 55,7, 57,1, 64,2 (C-4'), 123,8 (C-4), 128,1 és 128,3 (4C, C-2",C-3", C-5" és C-6"), 132,9 (C-4"), 136,1 (C-1"), 152,7 (C-2'), 171,3 (C-5), 199,4 (C-3).

(4'*S*)-17β-[2'-(3"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136c)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,84 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,44 (m, 1H, 6'-H), 4,20 (m, 1H) és 4,38 (m, 1H): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4'-H), 7,26 (t, 1H, *J*=7,9 Hz, 5"-H), 7,35 (d, 1H, *J*=7,9 Hz, 4"-H), 7,77 (d, 1H, *J*=7,9 Hz, 6"-H), 7,88 (s, 1H, 2"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,5 (C-18), 17,4 (C-19), 20,9, 24,0, 26,7, 28,1, 32,0, 32,9, 34,0, 35,4, 35,7, 38,6 (C-10), 39,1, 41,9 (C-13), 53,8, 54,3, 55,7, 57,1, 64,3 (C-6'), 123,8 (C-4), 125,1, 127,2, 129,2, 130,0 (4C, C-2",C-4", C-5" és C-6"), 134,0 (C-3"), 136,2 (C-1"), 152,4 (C-2'), 171,3 (C-5), 199,4 (C-3).

(4'*S*)-17β-[2'-(2"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136d)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,81 (s, 3H, 18-H_3), 1,19 (s, 3H, 19-H_3), 3,46 (m, 1H, 6'-H), 4,24 (m, 1H) és 4,35 (m, 1H): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4'-H), 7,25 (m, 2H, 4"- és 5"-H), 7,35 (d, 1H, *J*=7,6 Hz, 3"-H), 7,50 (d, 1H, *J*=7,6 Hz, 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 17,4 (C-19), 20,9, 24,0, 27,1, 27,8, 32,0, 32,9, 33,9, 35,4, 35,7, 38,6 (C-10), 39,1, 41,9 (C-13), 53,8, 54,8, 55,7, 56,8, 64,1 (C-6'), 123,8 (C-4), 126,4, 130,1, 130,2, 130,5 (4C, C-3",C-4", C-5" és C-6"), 134,5 (C-1"), 152,4 (C-2'), 171,3 (C-5), 199,4 (C-3).

(4'*S*)-17β-[2'-(4"-brómfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,42 (m, 1H, 6'-H), 4,19 (m, 1H) és 4,37 (m, 1H): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4-H), 7,46 (d, 2H, *J*=8,6 Hz, 3"- és 5"-H), 7,76 (d, 2H, *J*=8,6 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,5 (C-18), 17,4 (C-19), 20,9, 24,0, 26,7, 28,0, 32,0, 32,9, 34,0, 35,4, 35,7, 38,6 (C-10), 39,1, 41,8 (C-13), 53,8, 54,2, 55,7, 57,1, 64,2 (C-6'), 123,8 (C-4), 124,6 (C-4"), 128,6 és 131,0 (4C, C-2",C-3", C-5" és C-6"), 133,3 (C-1"), 152,7 (C-2'), 171,3 (C-5), 199,4 (C-3).

(4'*S*)-17β-[2'-(4"-metoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-4-én-3-on (136f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,70 (m, 1H, 6'-H), 3,81 (s, 1H, O-CH_3), 4,18 (m, 1H) és 4,35 (m, 1H): 4'-H_2, 5,73 (s, 1H, 4-H), 6,84 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3"- és 5"-H), 7,83 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,5 (C-18), 17,3 (C-19), 20,9, 24,0, 26,7, 28,2, 32,0, 32,9, 34,0, 35,4, 35,7, 38,6 (C-10), 39,1, 41,8 (C-13), 53,8, 54,1 (O-CH_3), 55,2, 55,7, 57,2, 64,0 (C-6'), 113,2 (2C, C-3" és C-5"), 123,8 (C-4), 127,0 (C-1"), 128,5 (2C, C-2" és C-6"), 153,3 (C-2'), 171,4 (C-5), 199,4 (C-3).

(4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(fenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 0,99 (s, 3H, 19-H_3), 2,02 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,44 (m, 1H, 4'-H), 4,19 (m, 1H) és 4,36 (m, 1H): 6'-H_2, 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,34 (átfedő multiplettek, 3H, 3"-, 4"- és 5"-H), 7,89 (d, 2H, *J*=7,7 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,3, 24,1, 26,7, 27,8, 28,2, 31,7, 31,9, 36,6 (C-10), 37,0, 38,1, 39,2, 41,8 (C-13), 50,1, 54,2, 56,5, 57,2, 64,1 (C-22), 73,9 (C-3), 122,6 (C-6), 127,0 (2C, C-3" és C-5"), 127,8 (2C, C-2" és C-6"), 130,0 (C-4"), 134,4 (C-1"), 139,6 (C-5), 153,4 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138b)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,42 (m, 1H, 4'-H), 4,19 (m, 1H) és 4,37 (m, 1H) 6'-H_2, 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,29 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3"- és 5"-H), 7,83 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,8 (C-18), 19,8 (C-19), 21,3, 21,8 (Ac-CH_3), 24,6, 27,2, 28,2, 28,6, 32,1, 32,3, 37,1 (C-10), 37,4, 38,5, 39,6, 42,2 (C-13), 50,5, 54,8, 57,0, 57,6, 64,7 (C-6'), 74,3 (C-3), 123,0 (C-6), 128,5 és 128,8 (4C, C-2", C-3", C-4" és C-5"), 133,4, 136,5 (C-1"), 140,0 (C-5), 153,1 (C-2'), 170,9 (Ac-CO).

(4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138c)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 1H, Ac-CH_3), 3,45 (m, 1H, 4'-H), 4,22 (m, 1H) és 4,39 (m, H): 6'-H_2, 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,38 (m, 1H, 6-H), 7,25 (t, 1H, *J*=8,0 Hz, 5"-H), 7,35 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, 4"-H), 7,80 (s, 'H, 6"-H), 7,88 (s, 1H, 6"-H),

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,4 (Ac-CH_3), 24,2, 26,8, 27,7, 31,7, 31,9, 36,6 (C-10), 37,0, 38,1, 39,2, 41,8 (C-13), 50,1, 56,5, 56,9, 64,4 (C-6'), 73,9 (C-3), 122,6 (C-6), 125,2, 127,2, 129,2 (4C, C-2", C-4", C-5" és C-6"), 134,0 (C-3"), 139,5 (C-5), 170,5 (Ac-CO).

(4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(2"-klórfenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138d)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,48 (m, 1H, 4'-H), 4,26 (m, 1H) és 4,37 (m, 1H): 6'-H_2, 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, *J*=2,0 Hz, 6-H), 7,26 (m, 2H, 4"- és 5"-H), 7,33 (d, 1H, *J*=7,2 Hz, 3"-H), 7,52 (d, 1H, *J*=7,2 Hz, 6"-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,8 (C-18), 19,8 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 24,1, 27,2, 27,6, 27,7, 31,7, 31,8, 36,6 (C-10), 37,0, 38,1, 39,2, 41,9 (C-13), 50,5, 54,8, 56,4, 56,7, 64,3 (C-6'), 73,9 (C-3), 122,6 (C-6), 126,5 (C-5"), 130,1, 130,4 és 130,6 (3C, C-3", C-4", C-6"), 132,6, (C-2"), 137,9 (C-1"), 139,5 (C-5), 152,2 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).

(4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-brómfenil)-5',6'-dihidro)-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,40 (m, 1H, 4'-H), 4,19 (m, 1H) és 4,36 (m, 1H): 6'-H_2, 4,62 (m, 1H, 3-H), 5,40 (m, 1H, 6-H), 7,45 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3"- és 5"-H), 7,76 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,4 (Ac-CH_3), 24,1, 27,2, 27,6, 28,5, 32,1, 32,3, 37,1 (C-10), 37,4, 38,5, 39,6, 42,2 (C-13), 50,5, 54,8, 57,0, 57,6, 64,7 (C-6'), 74,3 (C-3), 123,0 (C-6), 125,0 (C-4"), 129,1 és 131,5 (4C, C-2", C-3", C-5", C-6"), 133,8 (C-1"), 140,0 (C-5), 153,1 (C-2'), 170,9 (Ac-CO).

(4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4"-metoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,42 (m, 1H, 4'-H), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 4,18 (m, 1H) és 4,35 (m, 1H): 6'-H_2, 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 6,84 (d, 2H, *J*=8,7 Hz, 3"- és 5"-H), 7,83 (d, 2H, *J*=8,7 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,3 (Ac-CH_3), 24,1, 26,8, 27,8, 28,3, 31,7, 31,9, 36,6 (C-10), 37,0, 38,1, 39,2, 41,8 (C-13), 50,1, 54,2, 55,2, 56,5, 57,3, 64,1 (C-6'), 73,9 (C-3), 113,2 (2C, C-3"és C-5") 122,6 (C-6), 127,1 (C-1"), 128,5 (2C, C-2" és C-6"), 139,6 (C-5), 153,3 (C-2'), 161,2 (C-4"), 170,4 (Ac-CO).

(4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(3'',4'',5''-trimetoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138g)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,80 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,44 (m, 1H, 4'-H), 3,85 (s, 3H, 4''-OCH_3), 3,89 (s, 6H, 3''- és 5''-OCH_3), 4,19 (m, 1H) és 4,37 (m, 1H): 6'-H_2, 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,19 (s, 2H, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,8, 21,3 (Ac-CH_3), 24,1, 26,7, 27,7, 28,1, 31,7, 31,8, 36,6 (C-10), 37,0, 38,1, 39,2, 41,8 (C-13), 50,1, 54,2, 56,0 (3C, 3× OCH_3), 56,5, 57,2, 60,8, 64,2 (C-6'), 73,9 (C-3), 104,3 (2C, C-2''és C-6''), 122,5 (C-6), 129,81 (C-1''), 139,6 (2C, C-5 és C-4''), 152,7 (2C, C-3''és C-5'') 153,0 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(4'*S*)-3β-acetoxi-17β-[2'-(4''-nitrofenil)-5',6'-dihidro)-4'H-1',3'-oxazin-4'-il]androszt-5-én (138h)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,82 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,48 (m, 1H, 4'-H), 4,31 (átfedő multiplettek, 3H, 3-H és 6'-H_2), 5,39 (m, 1H, 6-H), 8,06 (d, 2H, *J*=7,6 Hz, 2''- és 6''-H), 8,18 (d, 2H, *J*=7,7 Hz, 3''- és 5''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,9, 21,4, 24,1, 26,7, 27,8, 28,0, 31,7, 31,9, 36,6 (C-10), 37,0, 38,1, 39,2, 41,8 (C-13), 50,1, 54,6, 56,5, 57,0, 64,6 (C-6'), 73,9 (C-3), 122,5 (C-6), 123,1 (2C, C-3''és C-5''), 128,0 (2C, C-2''és C-6''), 139,6 (C-5), 140,2 (C-1''), 148,9 (C-4''), 151,8 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-(2'-oxazolidinon-5'-il)androszt-5-én (143)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,79 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 1H, Ac-CH_3), 3,21 (t, 1H, *J*=8,1 Hz) és 3,57 (t, 1H, *J*=8,7 Hz): 4'-H_2, 4,60 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 5'-H), 4,98 (s, 1H, N-H), 5,37 =d, 1H, *J*=4,8 Hz).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,5, 21,3 (Ac-CH_3), 23,1, 24,5, 27,6, 31,6 (C-8), 31,8, 36,6, 36,9, 38,0, 38,6, 42,6, 45,7, 50,0, 54,2, 55,8, 73,8 (C-8), 78,8 (C-5'), 122,1 (C-6), 139,8 (C-5), 160,5 (N-CO), 170,5 (Ac-CO).

MS (CI): 481 (M^++NH_4^+)

(5'*S*)-17β-(2'-oxazolidinon-5'-il)androszt-5-én-3β-ol (145)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,71 (s, 3H, 18-H_3), 1,96 (s, 3H, 19-H_3), 3,05 (t, 1H, *J*=8,2 Hz) és 3,46 (t, 1H, *J*=8,2 Hz): 4'-H_2, 4,45 (m, 1H, 5'-H), 4,58 (s, 1H, OH), 5,26 (d, 1H, *J*=4,0 Hz), 7,38 (s, 1H, NH).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,0 (C-18), 18,9 (C-19), 20,1, 22,3, 23,9, 25,3, 31,1, 31,2, 36,0, 36,8, 41,8, 42,0, 44,6, 49,6, 53,7, 54,8, 55,2, 55,2, 69,8 (C-3), 77,0 (C-5'), 120,0 (C-6), 141,2 (C-5), 158,7 (N-CO).

MS (EI): 359 (M^+, 100%), 341 (82%), 274 (42%), 105 (33%).

(5'*S*)-17β-(2'-oxazolidinon-5'-il)androszt-4-én-3-on (147)

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 0,82 (s, 3H, 18-H_3), 1,19 (s, 3H, 19-H_3), 3,21 (t, 1H, *J*=8,1 Hz) és 3,58 (t, 1H, *J*=8,1 Hz): 4'-H_2, 4,58 (m, 1H, 5'-H), 5,07 (s, 1H, 4-H), 5,73 (s, 1H, N-H).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm] = 12,4 (C-18), 17,3 (C-19), 20,5, 23,0, 24,4, 32,0, 32,7, 33,9, 35,3 (C-8), 35,6, 38,5 (2C), 42,6, 45,7, 53,7, 54,2, 55,0, 78,6 (C-5'), 123,8 (C-4), 160,4 (N-CO), 171,2 (C-5), 199,6 (C-3).

MS (EI): 357 (M^+, 100%), 315 (50%), 234 (21%), 178 (18%), 124 (40%).

(6'*R*)-3β-acetoxi-17β-(3'-tetrahidrooxazin-2-on-6'-il)androszt-5-én (144)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,35 (m, 2H, 4'-H_2), 4,23 (m, 1H, 6'-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,35 (s, 1H, N-H), 5,35 (s, 1H, 6-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]:12,2 (C-18), 19,3 (C-19), 20,7, 21,4 (Ac-CH_3), 24,5, 24,8, 25,6, 27,8, 31,8, 32,0, 36,7, 37,0, 38,2, 39,0, 39,1, 42,5, 50,1, 53,5, 56,1, 74,0 (C-3), 79,3 (C-6'), 122,2 (C-6), 140,0 (C-5), 154,7 (NCO), 170,5 (Ac-CO).

(6'*R*)-17β-(3-tetrahidrooxazin-2-on-6-il)androszt-5-én-3β-ol (146)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,01 (s, 3H, 19-H_3), 3,50 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H, 6'-H), 3,50 (átfedő multiplettek, 1H) és 3,68 (t, 1H, *J*=7,7 Hz): 4'-H_2, 5,34 (s, 1H, 6-H).

(6'*R*)-17β-(3-tetrahidrooxazin-2-on-6-il)androszt-4-én-3-on (148)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 1,19 (s, 3H, 19-H_3), 3,35 (m, 2H, 4'-H_2), 4,23 (m, 1H, 6'-H), 5,71 (m, 2H, 4-H és N-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,9 (C-18), 18,0 (C-19), 21,4, 25,0, 25,3, 26,2, 32,7, 33,5, 34,6, 36,1, 36,3, 39,3, 39,5, 43,2, 54,2 (2C), 56,0, 79,8 (C-6'), 124,5 (C-4), 155,4 (NCO), 171,9 (C-5), 200,2 (C-3).

(20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-fenil-uretán (150a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,76 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,58 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=3,9 Hz) és 3,86 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=2,7 Hz): 21-H_2, 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,06 (d, 1H, *J*=10,2 Hz, 20-H), 5,37 (d, 1H, *J*=5,4 Hz, 6-H), 6,78 (s, 1H, N-H), 7,08 (t, 1H, *J*=7,6 Hz, 4'-H), 7,32 (t, 2H, *J*=7,6 Hz, 3"- és 5"-H), 7,43 (d, 2H, *J*=7,6 Hz, 2" és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,6 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 24,2, 24,4, 27,7, 31,6 (C-8), 31,7, 36,5, 36,9, 38,0, 38,6, 42,1, 47,3, 50,0, 50,1, 55,7, 73,9 (C-3), 74,4 (C-20), 120,5 (2C, C-2" és C-6"), 122,2 (C-6), 124,4 (C-4"), 128,9 (2C, C-3" és C-5"), 137,1 (C-1"), 139,8 (C-5), 153,4 (N-CO), 170,7 (Ac-CO).

MS (CI): 531 (M^++NH_4^+, 100 %), 134 (28 %).

(20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-fluorfenil-uretán (150b)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,75 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,57 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=3,9 Hz) és 3,85 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=2,7 Hz): 21-H_2, 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,04 (d, 1H, *J*=10,2 Hz, 20-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,8 Hz, 6-H), 6,78 (s, 1H, N-H), 7,01 (t, 2H, *J*=8,7 Hz, 3"- és 5"-H), 7,39 (s, 2H, 2" és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,6 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 24,2, 24,4, 27,7, 31,6, 31,7 (C-8), 36,5, 36,9, 38,0, 38,8, 42,1, 47,3, 50,0 (2C), 55,7, 74,0 (C-3), 74,4 (C-20), 115,5 (2C, *J* = 22,4 Hz, C-3" és C-5"), 120,1 (2C, *J* = 9,1 Hz, C-2" és C-6"), 122,2 (C-6), 134,1 (*J* = 2,6 Hz, C-1"), 139,8 (C-5), 152,8 (N-CO), 158,8 (*J* = 241,8 Hz, C-4") 170,9 (Ac-CO).

MS (CI): 549 (M^++NH_4^+, 100 %), 134 (8 %).

(20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-klórfenil-uretán (150c)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,75 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,57 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=3,9 Hz) és 3,84 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=2,7 Hz): 21-H_2, 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,05 (d, 1H, *J*=10,2 Hz, 20-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,8 Hz, 6-H), 6,81 (s, 1H, N-H), 7,27 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, 3"- és 5"-H), 7,38 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,6 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8, 21,4 (Ac-CH_3), 24,2, 24,4, 27,7, 31,6 (C-8), 31,7, 36,4, 37,0, 38,8, 42,1, 47,2, 50,0 (2C), 55,7, 74,0 (C-3), 74,5 (C-5'), 119,7 (2C, C-2" és C-6"), 122,2 (C-6), 128,9 (3C, C-3", C-4" és C-5"), 136,7 (C-1"), 139,8 (C-5), 152,5 (N-CO), 170,9 (Ac-CO).

MS (CI): 565 (M^++NH_4^+, 100 %), 419 (20 %), 360 (17 %), 239 (18 %), 134 (45 %).

(20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-brómfenil-uretán (150d)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,75 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,57 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=3,9 Hz) és 3,84 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=2,7 Hz): 21-H_2, 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,04 (d, 1H, *J*=10,2 Hz, 20-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,8 Hz, 6-H), 6,88 (s, 1H, N-H), 7,33 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, 3"- és 5"-H), 7,42 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,6 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8, 21,5 (Ac-CH_3), 24,2, 24,4, 27,7, 31,6 31,7 (C-8), 36,5, 36,9, 38,0, 38,9, 42,1, 47,2, 50,0 (2C), 55,7, 74,0 (C-3), 74,5 (C-20), 115,7 (C-4"), 120,1 (2C, C-2" és C-6"), 122,2 (C-6), 131,8 (2C, C-3" és C-5"), 137,2 (C-1"), 139,8 (C-5), 152,5 (N-CO), 171,0 (Ac-CO).

MS (CI): 611(M^++NH_4^+, 100 %), 324 (12 %).

(20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-4'-metoxifenil-uretán (150e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,75 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,56 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=3,9 Hz) és 3,85 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=2,7 Hz): 21-H_2, 3,79 (s, 3H, O-CH_3), 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,03 (d, 1H, *J*=10,2 Hz, 5'-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,2 Hz, 6-H), 6,74 (s, 1H, N-H), 6,86 (d, 2H, *J*=8,1 Hz, 3'- és 5'-H), 7,34 (d, 2H, *J*=8,1 Hz, 2'- és 6'-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,5 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8, 21,4, (Ac-CH_3), 24,2, 24,4, 27,7, 31,6 (C-8), 31,7, 36,5, 36,9, 38,0, 42,0, 47,4 (C-4'), 50,0, 50,1, 55,4, 55,7, 71,9 (C-3), 74,2 (C-20), 114,1 (C-3" és 5"), 120,3 (C-6), 122,2 (2C, C-2" és C-6"), 131,1 (C-1"), 139,7 (C-5), 152,8 (N-CO), 155,7 (C-4"), 171,7 (Ac-CO).

MS (CI): 561 (M^++NH_4^+, 100 %), 324 (11 %).

(20*S*)-3β-acetoxi-21-klórpregn-5-én-20-*N*-3',5'-dimetilfenil-uretán (150f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,75 (s, 3H, 18-H_3), 1,00 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 2,30 (s, 6H, 3"- és 5"-CH_3), 3,57 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=3,9 Hz) és 3,85 (dd, 1H, *J*=12,3 Hz és *J*=2,7 Hz): 4'-H_2, 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,04 (d, 1H, *J*=10,2 Hz, 5'-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,8 Hz, 6-H), 6,65 (s, 1H, N-H), 6,72 (s, 1H, 4'-H), 7,06 (s, 2H, 2'- és 6'-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,6 (C-18), 19,2 (C-19), 20,8, 21,3 (2C, 3"-CH_3 és 5"-CH_3), 21,4 (Ac-CH_3), 24,2, 24,4, 27,7, 31,6 (C-8), 31,7, 36,5, 36,9, 38,0, 38,9, 42,0, 47,3 (C-4'), 50,0, 50,1, 55,7, 73,9 (C-3), 74,3 (C-5'), 116,21 (2C, C-2" és C-6"), 122,2 (C-6), 125,4 (C-4"), 137,7 (C-1"), 138,7 (2C, C-3" és C-5"), 139,8 (C-5), 152,5 (N-CO), 170,7 (Ac-CO).

MS (CI): 559 (M^++NH_4^+, 100 %), 122 (10 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 3,53 (m, 1H,3-H), 3,63 (t, 1H, *J*=8,2 Hz) és 4,00 (t, 1H, *J*=8,2 Hz): 4'-H_2, 4,59 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (d, 1H, *J*=5,2 Hz, 6-H), 7,12 (t, 1H, *J*=8,0 Hz, 4"-H), 7,36 (t, 2H, *J*=8,0 Hz, 3"- és 5"-H), 7,52 (d, 2H, *J*=8,0 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,6, 23,2, 24,6, 31,6 (C-8), 31,6, 31,9, 36,5, 37,2, 38,7, 42,2, 42,7, 50,1, 50,3, 54,4, 55,9, 71,7 (C-3), 74,8 (C-5'), 118,2 (2C, C-2" és C-6"), 122,2 (C-6), 123,8 (C-4"), 129,0 (2C, C-3" és C-5"), 138,4 (C-1"), 141,0 (C-5), 155,1 (C-2').

MS (EI): 435 (M^+, 100 %), 417 (17 %), 402 (9 %), 324 (10 %), 106 (53 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4"-fluorfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151b)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,53 (m, 1H, 3-H), 3,61 (t, 1H, *J*=8,3 Hz) és 3,97 (t, 1H, *J*=8,3 Hz): 4'-H_2, 4,59 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (d, 1H, *J*=4,8 Hz, 6-H), 7,06 (m, 2H, 3"- és 5"-H), 7,48 (dd, 2H, *J*=9,0 Hz és *J*=4,6 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,6, 23,2, 24,7, 27,6, 31,6, 31,7 (C-8), 31,9, 36,5, 37,2, 38,7, 42,2, 42,7, 50,1, 50,6, 54,4, 55,9, 71,7 (C-3), 74,8 (C-5'), 115,6 (2C, *J*=22,5 Hz, C-3" és C-5"), 119,9 (2C, *J*=7,5 Hz, C-2" és C-6"), 121,2 (C-6), 134,5 (*J*=3,0 Hz, C-1"), 141,0 (C-5), 155,2 (C-2'), 159,1 (*J*=242 Hz, C-4").

MS (CI): 471 (M^++NH_4^+, 100 %), 266 (18 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4"-klórfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151c)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,2 (m, 1H, 3-H), 3,60 (t, 1H, *J*=8,4 Hz) és 3,96 (t, 1H, *J*=8,4 Hz): 4'-H_2, 4,59 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (d, 1H, *J*=5,2 Hz, 6-H), 7,32 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3"- és 5"-H), 7,48 (d, 2H, *J*=9,2 Hz, 2"- és 6"-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,6, 24,6, 27,6, 31,6, 31,6 (C-8), 31,9, 36,5, 37,2, 38,6, 38,5, 42,2, 42,7, 50,1, 50,2, 54,3, 55,9, 71,7 (C-3), 74,9 (C-5'), 119,3 (2C, C-2" és C-6"), 121,2 (C-6), 129,0 (3C, C-3", C-4" és C-5"), 137,0 (C-1"), 141,0 (C-5), 154,9 (C-2').

MS (EI): 469 (M^+, 100 %), 451 (14 %), 140 (44 %), 105 (14 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4"-brómfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151d)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,52 (m, 1H, 3-H), 3,59 (t, 1H, *J*=8,2 Hz) és 3,96 (t, 1H, *J*=8,2 Hz): 4'-H_2, 4,59 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (d, 1H, *J*=5,2 Hz, 6-H), 7,42 (t, 2H, *J*=9,2 Hz) és 7,47 (t, 2H, *J*=9,2 Hz): 2"-,3"-,5"-,6"-H.

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,4 (C-19), 20,7, 23,3 24,7, 31,7 (2C), 32,0, 36,6, 37,3, 38,8, 42,3, 42,8, 50,2, 54,5, 56,0, 71,7 (C-3), 74,9 (C-5'), 116,7 (C-4"), 119,7 (2C, C-2" és C-6"), 122,2 (C-6), 132,0 (2C, C-3" és C-5"), 137,7 (C-1"), 141,1 (C-5), 154,8 (C-2').

MS (CI): 533(M^++NH_4^+, 100 %), 134 (12 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-metoxifenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 3,52 (m, 1H, 3-H), 3,59 (t, 1H, *J*=8,2 Hz) és 3,95 (t, 1H, *J*=8,2 Hz): 4'-H_2, 3,80 (s, 3H, O-CH_3), 4,56 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (d, 1H, *J*=5,2 Hz, 6-H), 6,89 (d, 2H, *J*=9,0 Hz, 3''- és 5''-H) 7,42 (d, 2H, *J*=9,0 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,6, 23,2, 24,7, 31,6, 31,7 (C-8), 31,9, 36,6, 37,2, 38,7, 42,2, 42,7, 50,1, 50,8, 54,3, 55,5 (O-CH_3), 55,9, 71,7 (C-3), 74,8 (C-5'), 114,2 (2C, C-3'' és C-5''), 120,2 (2C, C-2'' és C-6''), 122,2 (C-6), 131,6 (C-1''), 141,0 (C-5), 155,5 (C-2'), 156,2 (C-4'').

MS (CI): 483 (M^++NH_4^+, 100 %), 141 (23 %), 128 (21 %), 126 (14 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-3'',5''-dimetilfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én-3β-ol (151f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,03 (s, 3H, 19-H_3), 2,32 (s, 6H, 3''- és 5''-CH_3), 3,53 (m, 1H, 3-H), 3,60 (t, 1H, *J*=8,3 Hz) és 3,97 (t, 1H, *J*=8,3 Hz): 4'-H_2, 4,55 (m, 1H, 5'-H), 5,35 (d, 1H, *J*=5,2 Hz, 6-H), 6,77 (s, 1H, N-H), 6,72 (s, 1H, 4''-H), 7,14 (s, 2H, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,4 (C-19), 20,6, 21,4 (2C, 3''- és 5''-CH_3), 23,3, 24,7, 31,6, 31,7 (C-8), 31,9, 36,5, 37,2, 38,7, 42,2, 42,7, 50,1, 50,5, 54,4, 56,0, 71,6 (C-3), 74,8 (C-5'), 116,2 (2C, C-2'' és C-6''), 121,1 (C-6), 125,7 (C-4''), 138,3 (C-1''), 138,6 (2C, C-3'' és C-5''), 141,1 (C-5), 155,1 (C-2').

MS (CI): 481 (M^++NH_4^+, 100 %), 324 (6 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,63 (t, 1H, *J*=8,4 Hz) és 4,00 (t, 1H, *J*=8,4 Hz): 4'-H_2, 4,59 (m, 1H, 5'-H), 5,73 (s, 1H, 4-H), 7,12 (t, 1H, *J*=7,6 Hz, 4'-H), 7,37 (t, 2H, *J*=7,6 Hz, 3''- és 5''-H), 7,52 (d, 2H, *J*=7,6 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 17,3 (C-19), 20,5, 23,2, 24,5, 32,0, 32,7, 33,9, 35,3 (C-8), 35,6, 38,5, 38,6, 42,7, 50,2 (C-4'), 53,7, 54,3, 55,0, 74,7 (C-20), 118,1 (2C, C-2'' és C-6''), 123,8 (2C, C-4 és C-4''), 129,0 (2C, C-3'' és C-5''), 138,3 (C-1''), 155,1 (C-2'), 171,0 (C-5), 199,5 (C-3).

MS (EI): 433 (M^+, 100 %), 284 (10 %), 119 (18 %), 106 (63 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-fluorfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152b)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,61 (t, 1H, *J*=8,2 Hz) és 3,98 (t, 1H, *J*=8,2 Hz): 4'-H_2, 4,59 (m, 1H, 5'-H), 5,74 (s, 1H, 4-H), 7,07 (t, 2H, *J*=8,8 Hz, 3''- és 5''-H), 7,49 (dd, 2H, *J*=9,0 Hz és *J*=4,6 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 17,3 (C-19), 20,6, 23,2, 24,5, 32,0, 32,8, 33,9, 35,3 (C-8), 35,6, 38,5, 38,6, 42,8, 50,5, 53,7, 54,3, 55,1, 74,7 (C-5'), 115,6 (2C, *J*=22,4 Hz, C-3'' és C-5''), 119,9 (2C, *J*=7,9 Hz, C-2'' és C-6''), 123,8 (C-4), 134,5 (*J*=2,6 Hz, C-1''), 155,1 (C-2'), 159,1 (*J*=242 Hz, C-4''), 171,0 (C-5), 199,5 (C-3).

MS (EI): 451 (M^+, 100 %), 284 (17 %), 137 (15 %), 124 (53 %), 111 (10 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-klórfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152c)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,86 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,60 (t, 1H, *J*=7,9 Hz) és 3,97 (t, 1H, *J*=7,9 Hz): 4'-H_2, 4,59 (m, 1H, 5'-H), 5,73 (s, 1H, 4-H), 7,32 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3''- és 5''-H), 7,47 (d, 2H, *J*=9,2 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 17,3 (C-19), 20,5, 23,1, 24,5, 32,0, 37,7, 33,9, 35,3 (C-8), 35,6, 38,5, 38,6, 38,5, 42,7, 49,9, 50,1, 54,3, 55,8, 73,8 (C-3), 74,8 (C-5'), 119,2 (2C, C-2'' és C-6''), 122,1 (C-6), 128,9 (3C, C-3'', C-4'' és C-5''), 137,0 (C-1''), 139,8 (C-5), 154,8 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).

MS (EI): 467 (M^+, 100 %), 284 (18 %), 153 (14 %), 140 (40 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-brómfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152d)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,85 (s, 3H, 18-H_3), 1,20 (s, 3H, 19-H_3), 3,59 (t, 1H, *J*=8,4 Hz) és 3,97 (t, 1H, *J*=8,4 Hz): 4'-H_2, 4,59 (m, 1H, 5'-H), 5,73 (s, 1H, 4-H), 7,42 (d, 2H, *J*=9,0 Hz) és 7,47 (d, 2H, *J*=9,0 Hz): 2''-, 3''-, 5''- és 6''-H.

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,5 (C-18), 17,3 (C-19), 20,5, 23,1 24,5, 32,0 (C-8), 33,9, 35,3, 35,6, 38,5 (2C), 42,8, 50,1 (C-4'), 53,7, 54,3, 55,0, 74,7 (C-5'), 116,6 (C-4''), 119,6 (2C, C-2'' és C-6''), 123,8 (C-4), 131,9 (2C, C-3'' és C-5''), 137,5 (C-1''), 154,7 (C-2'), 170,9 (Ac-CO), 199,4 (C-3).

MS (EI): 511 (M^+, 100 %), 284 (21 %), 184 (37 %), 117 (17 %), 105 (19 %), 91 (14 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-4''-metoxifenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152e)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 3,60 (t, 1H, *J*=8,3 Hz) és 3,97 (t, 1H, *J*=8,3 Hz): 4'-H_2, 3,81 (s, 3H, O-CH_3), 4,58 (m, 1H, 5'-H), 5,74 (s, 1H, 4-H), 6,91 (d, 2H, *J*=9,0 Hz, 3''- és 5''-H), 7,42 (d, 2H, *J*=9,0 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 17,3 (C-19), 20,6, 23,2, 24,5, 32,0, 32,7, 33,9, 35,3 (C-8), 35,6, 38,5, 38,6, 42,7, 50,8, 53,7, 54,3, 55,1 (O-CH_3), 55,5, 74,6 (C-5'), 114,2 (2C, C-3'' és C-5''), 120,1 (2C, C-2'' és C-6''), 123,8 (C-4), 131,6 (C-1''), 155,3 (C-2'), 156,2 (C-4''), 171,0 (C-5), 199,4 (C-3).

MS (EI): 463 (M^+, 100 %), 149 (16 %), 136 (63 %), 44 (13 %).

(5'*S*)-17β-[3'-(*N*-3'',5''-dimetilfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-4-én-3-on (152f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,87 (s, 3H, 18-H_3), 1,21 (s, 3H, 19-H_3), 2,33 (s, 3H, 3''- és 5''-H), 3,60 (t, 1H, *J*=8,2 Hz) és 3, 98 (t, 1H, *J*=8,2 Hz): 4'-H_2, 4,56 (m, 1H, 5'-H), 5,74 (s, 1H, 4-H), 6,78 (s, 1H, 4''-H), 7,14 (s, 2H, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 17,3 (C-19), 20,5, 21,5 (2C, 3''- és 5''-CH_3), 23,2, 24,5, 31,9, 32,7, 33,9, 35,3 (C-8), 35,6, 38,5, 38,6, 42,7, 50,5, 53,7, 54,3, 55,0, 74,6 (C-5'), 116,1 (2C, C-2'' és C-6''), 123,8 (C-6), 125,7 (C-4''), 138,3 (C-1''), 138,6 (2C, C-3'' és C-5''), 155,0 (C-2'), 171,1 (C-5), 199,5 (C-3).

MS (EI): 461 (M^+, 100 %), 147 (14 %), 134 (84 %)., 121 (11 %).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-fenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153a)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,63 (t, 1H, *J*=8,2 Hz) és 4,00 (t, 1H, *J*=8,2 Hz): 4'-H_2, 4,60 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 5'-H), 5,37 (d, 1H, *J*=5,2 Hz, 6-H), 7,12 (t, 1H, *J*=8,0 Hz, 4''-H), 7,32 (t, 2H, *J*=8,0 Hz, 3''- és 5''-H), 7,53 (d, 2H, *J*=8,0 Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,4 (C-18), 19,3 (C-19), 20,5, 21,4 (Ac-CH_3), 23,2, 24,6, 27,7, 31,6 (C-8), 31,9, 36,6, 36,9, 38,1, 38,6, 42,7, 50,0, 50,3, 54,3, 55,8, 73,8 (C-3), 74,8 (C-5'), 118,2 (2C, C-2" és C-6"), 122,1 (C-6), 123,8 (C-4"), 129,0 (2C, C-3" és C-5"), 138,4 (C-1"), 139,9 (C-5), 155,1 (C-2'), 170,5 (Ac-CO).
MS (CI): 495 (M^++NH_4^+, 100 %), 392 (11 %), 111 (3 %).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-4"-fluorfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153b)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,05 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,61 (t, 1H, *J*=8,2 Hz) és 3,97 (t, 1H, *J*=8,2 Hz): 4'-H_2, 4,59 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 5'-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,8 Hz, 6-H), 7,05 (t, 2H, *J*=8,8 Hz, 3"- és 5"-H), 7,48 (dd, 2H, *J*=8,8 Hz és *J*=4,4 Hz, 2"- és 6"-H).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,5, 21,3 (Ac-CH_3), 23,2, 24,6, 27,6, 31,6 (C-8), 31,8, 36,6, 36,9, 38,0, 38,6, 42,7, 50,0, 50,5, 54,3, 55,8, 73,8 (C-3), 74,8 (C-5'), 115,6 (2C, *J*=22,5 Hz, C-3" és C-5"), 119,2 (2C, *J*=7,7 Hz, C-2" és C-6"), 122,1 (C-6), 134,5 (*J*=2,6 Hz, C-1"), 140,0 (C-5), 155,1 (C-2'), 159,1 (*J*=243 Hz, C-4") 170,4 (Ac-CO).
MS (CI): 513 (M^++NH_4^+, 100 %), 454 (9 %).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-4"-klórfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153c)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,60 (t, 1H, *J*=12,5 Hz) és 3,96 (t, 1H, *J*=12,5 Hz és *J*=2,7 Hz): 4'-H_2, 4,60 (m, 1H, 3-H és 5'-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,2Hz, 6-H), 7,32 (d, 2H, *J*=9,0 Hz, 3"- és 5"-H), 7,48 (d, 2H, *J*=9,0Hz, 2"- és 6"-H).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,5, 21,3 (Ac-CH_3), 23,1, 24,6, 27,6, 31,5 (C-8), 31,8, 36,6, 36,9, 38,0, 38,5, 42,6, 49,9, 50,1, 54,3, 55,8, 73,8 (C-3), 74,8 (C-5'), 119,2 (2C, C-2" és C-6"), 122,1 (C-6), 128,9 (3C, C-3", C-4" és C-5"), 137,0 (C-1"), 139,8 (C-5), 154,8 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).
MS (CI): 529 (M^++NH_4^+, 100 %), 239 (11 %).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-4"-brómfenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153d)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,59 (t, 1H, *J*=8,2 Hz) és 3,96 (t, 1H, *J*=8,2 Hz): 4'-H_2, 4,59 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 5'-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,8 Hz, 6-H), 7,42 (d, 2H, *J*=9,2 Hz,) és 7,47 (d, 2H, *J*=9,2 Hz), 2"-, 3"-, 5"-, 6"-H).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,2 (C-19), 20,5, 21,3 (Ac-CH_3), 23,1 24,6, 27,6, 31,5 (C-8), 31,8, 36,6, 36,9, 38,0, 38,5, 42,6, 49,9, 50,0, 54,2, 55,8, 73,8 (C-3), 74,8 (C-5'), 116,5 (C-4"), 119,5 (2C, C-2" és C-6"), 122,1 (C-6), 131,8 (2C, C-3" és C-5"), 137,5 (C-1"), 139,8 (C-5), 154,8 (C-2'), 170,4 (Ac-CO).
MS (CI): 573 (M^++NH_4^+, 36 %), 334 (26 %), 324 (100 %), 318 (17 %), 231 (73 %).

(5'*S*)-3β-acetoxi-17β-[3'-(*N*-4"-metoxifenil)-2'-oxazolidinon-5'-il]androszt-5-én (153e)
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 3,59 (t, 1H, *J*=8,3 Hz) és 3,95 (t, 1H, *J*=8,3 Hz): 4'-H_2, 3,80 (s, 3H, O-CH_3), 4,59 (átfedő multiplettek, 2H, 3-H és 5'-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,8 Hz, 6-H), 6,90 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 3"-, 5"-H), 7,42 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, 2"-és 6"-H).
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,5, 21,4 (Ac-CH_3), 23,2, 24,6, 27,7, 31,6 (C-8), 31,9, 36,6, 36,9, 38,1, 38,6, 42,6, 50,0, 50,8, 54,3, 55,4 (O-CH_3), 55,8, 73,8 (C-3), 74,8 (C-5'), 114,2 (2C, C-

3” és C-5”), 120,1 (2C, C-2” és C-6”), 122,1 (C-6), 131,7 (C-1”), 139,9 (C-5), 155,4 (C-2’), 156,2 (C-4”), 170,5 (Ac-CO).

MS (CI): 525 (M^++NH_4^+, 100 %), 141 (10 %).

(5’*S*)-3β-acetoxi-17β-[3’-(*N*-3”,5”-dimetilfenil)-2’-oxazolidinon-5’-il]androszt-5-én (153f)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 0,83 (s, 3H, 18-H_3), 1,04 (s, 3H, 19-H_3), 2,03 (s, 3H, Ac-CH_3), 2,32 (s, 6H, 3”- és 5”-CH_3), 3,60 (t, 1H, *J*=8,3 Hz) és 3,96 (t, 1H, *J*=8,3 Hz) és 4’-H_2, 4,61 (m, 1H, 3-H), 5,04 (d, 1H, *J*=10,2 Hz, 5’-H), 5,37 (d, 1H, *J*=4,8 Hz, 6-H), 6,65 (s, 1H, N-H), 6,72 (s, 1H, 4’-H), 7,06 (s, 2H, 2’- és 6’-H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$); δ [ppm]: 12,3 (C-18), 19,3 (C-19), 20,5, 21,3 (Ac-CH_3), 21,4 (2C, 3”- és 5”-CH_3), 23,2, 24,6, 27,6, 31,6 (C-8), 31,8, 36,6, 36,9, 38,0, 38,6, 42,6, 50,0, 50,5, 54,3, 55,8, 73,8 (C-3), 74,7 (C-5’), 116,1 (2C, C-2” és C-6”), 122,1 (C-6), 125,6 (C-4”), 138,3 (C-1”), 138,6 (2C, C-3” és C-5”), 139,8 (C-5), 155,0 (C-2’), 170,4 (Ac-CO).

MS (CI): 523 (M^++NH_4^+, 100 %), 324 (24 %), 231 (20 %).