

POTENCIÁLIS ANTIANDROGÉNEK ELŐÁLLÍTÁSA A DIHIDROTESZTOSZTERON A-GYŰRŰJÉNEK SZERKEZETMÓDOSÍTÁSAIVAL

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Kiss Márton Attila

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Frank Éva

egyetemi docens



Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Kémia Doktori Iskola

Szervetlen, Szerves és Analitikai Kémiai Tanszék

Szeged

2023

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi előzmények	5
2.1. Azolok és azinok előállítási lehetőségei és biológiai jelentőségük.....	5
2.2. Nitrogén- és oxigéntartalmú heterociklusos szteroidok.....	13
2.3. Az androgén receptor	21
3. Célkitűzés	24
4. Kísérleti eredmények	25
4.1. 2-(Hetero)arilidén-DHT származékok szintézise ¹³¹⁻¹³³	25
4.2. Androsztánvázhoz kondenzált azolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinek szintézise ¹³¹	29
4.3. Androsztánvázhoz kondenzált diszubsztituált pirazolok szintézise ¹³²	36
4.4. Androsztánvázhoz kondenzált (di)szubsztituált piridinek szintézise ¹³³	42
4.5. Androsztánvázhoz kondenzált szubsztituált izoxazolok szintézise	50
4.6. Farmakológiai vizsgálatok	54
5. A felhasznált vegyszerek és módszerek általános leírása.....	56
6. Az elvégzett reakciók részletes leírása	57
7. Összefoglalás	77
8. Summary.....	81
9. Irodalomjegyzék	85
10. Köszönetnyilvánítás.....	101
11. Melléklet.....	102

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

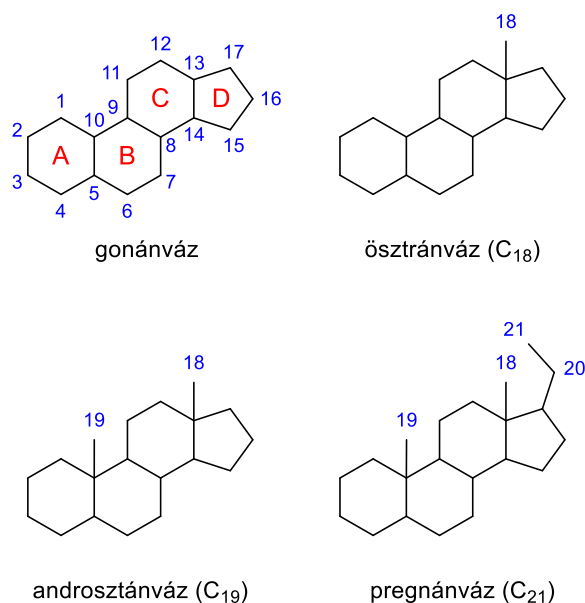
3A5MP	3-amino-5-metilpirazol
3AP	3-aminopirazol
3AT	3-aminotriazol
AAS	anabolikus-androgén szteroid (<i>Anabolic-Androgenic Steroid</i>)
AR	androgén receptor
CRPC	kasztrációrezisztens prosztatatarák (<i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
β -DAP	3-(dimetilamino)propiofenon-hidroklorid
DDQ	5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokinon
DEA	dehidroepiandroszteron
DHT	5 α -dihidrotesztoszteron
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
FDA	Élelmiszer és Gyógyszer Engedélyeztetési Hivatal (<i>Food and Drug Administration</i>)
GI ₅₀	az a minimális hatóanyagkoncentráció, amely a sejtnövekedés 50%-os gátlásához szükséges
HMBC	két nem közvetlenül kötésben lévő, különböző típusú magok közötti kölcsönhatáson alapuló kétdimenziós NMR spektroszkópai mérési technika (<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>)
HSQC	két közvetlenül kötésben lévő, különböző típusú magok közötti kölcsönhatáson alapuló kétdimenziós NMR spektroszkópai mérési technika (<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>)
IC ₅₀	az a minimális hatóanyagkoncentráció, amely az 50%-os válaszhoz/gátláshoz szükséges
KO ^t Bu	kálium- <i>tert</i> -butilát
MIC	minimális inhibíciós koncentráció (melynél a baktériumok növekedése teljesen gátolt)

MOM	metoximetil
MS	tömegspektrometria (<i>Mass Spectrometry</i>)
MW	mikrohullám (<i>Microwave</i>)
NMR	mágneses magrezonancia (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
NOESY	a magok téren keresztüli kölcsönhatásán alapuló kétdimenziós NMR spektroszkópiai mérési technika (<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
<i>one-pot</i>	egy edényes reakció, mely során a reakciókat nem egymást követő, elkülönített lépésekben hajtják végre
ORTEP	molekulamodellezési program (<i>Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot, program for crystal structure illustrations</i>)
PC-3	humán prosztaták sejtvonal
PFA	paraformaldehid
PROTAC	proteolízist célzó kiméra (<i>Proteolysis Targeting Chimera</i>)
R_f	retenciós faktor
SXRD	egykristály röntgendiffraktometria (<i>Single Crystal X-Ray Diffraction</i>)
TEA	triethyl-amin
VRK	vékonyréteg-kromatográfia

1. Bevezetés

A szteroidok a természetes szénvegyületek fontos csoportját alkotják, a legtöbb élő szervezetben megtalálhatók. Többféle módon csoportosíthatók, de minden esetben közös jellemzőjük a három hattagú és egy öttagú, tetraciklusos polikondenzált gonán (1,2-ciklopentano-perhidrofenantrén) alapváz (**1. ábra**). Ez az apoláris váz teszi lehetővé a sejtmembrán foszfolipid kettősrétegén történő penetrációjukat, ugyanakkor a vázat alkotó gyűrűk telítettsége és anellációja, valamint az azokon található különböző funkciós csoportok változatos biológiai tulajdonságokat kölcsönöznek az egyes származékoknak.

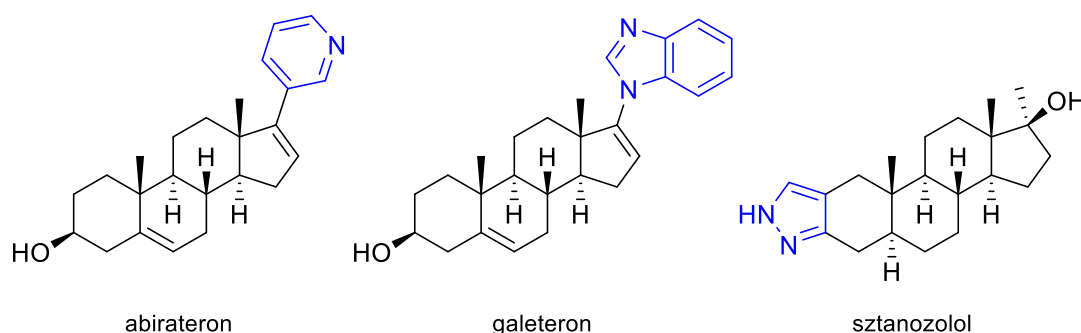
Az élő szervezetre gyakorolt sokrétű hatásaik alapján megkülönböztetünk szterineket, szteroid-szaponinokat és -alkaloidokat, epesavakat, szívre ható glikozidokat és szteroid hormonokat (mellékvesekéreg-, metamorfózis és nemi hormonokat). A nemi hormonok az egyik legintenzívebben kutatott vegyületek, melyek szerkezete számos aszimmetriacentrumuk ellenére régóta ismert. Képviselőik főként az ivarmirigyekben, kisebb mennyiségben pedig egyéb szövetekben (például a mellékvesében) termelődnek, és a reprodukív szervek működésének szabályozásán túl szerepük van a másodlagos nemi jellegek és a libido kialakításában is. Ebbe a vegyületcsaládba az ösztrogének és androgének (melyek a szteroid bioszintézis során az ösztrogének előanyagai) kívül a progesztogéneket soroljuk. A fő nemi hormon alapvázakat az **1. ábra** szemlélteti.



1. ábra: A szteránváz számozása és a nemi hormonok alapvázai

A női nemi hormonok közé tartozó ösztrogének és a pregnánvázas progeszteron a menstruációs ciklus szabályozásában, valamint a terhesség fenntartásában játszanak szerepet. A természetes androgének, azaz a férfi nemi hormonok – melyek anabolikus (fehérjeszintézis-serkentő, valamint Ca-beépítő) hatásukról is ismeretesek – legfontosabb képviselői a tesztoszteron és annak hatásosabb metabolitja, az 5α -dihidrotesztoszteron (DHT), a dehidroepiandroszteron (DEA), valamint az androszténdion. Ezek a vegyületek a 3-as és 17-es helyzetben található funkciós csoportjaik segítségével képesek a citoplazmában található hormonreceptorokkal másodlagos kölcsönhatások kialakítására, majd transzkripciós faktorként számos endonukleáris folyamatnak, így például a prosztatata sejtek növekedésének és fejlődésének szabályozásában is részt vesznek. A megemelkedett hormonszintek és a daganatos megbetegedések kialakulása közötti kapcsolat napjainkra már egyértelművé vált.^{1,2} A megnövekedett androgénszint például összefüggésbe hozható a prosztatatarák kialakulásával,^{3,4} ami a férfiakat érintő daganatos megbetegedések diagnosztizált eseteinek több, mint negyedét teszi ki, és a rákos halálalozások fő oka a világ számos országában.⁵

A rosszindulatú sejtek kontroll nélküli osztódásának megakadályozása történhet a szteroid bioszintézisben résztvevő enzimek valamelyikének inhibíciója révén a hormonmennyiség csökkentésével, a szteroid receptor kötődés, ezáltal a hormonhatás gátlásával, a receptorfehérje degradálásával, illetve a receptor-DNS kölcsönhatás megakadályozásával is. Az A- és D-gyűrű hormon receptor kötődésben résztvevő funkciós csoportjainak félszintetikus módosításával a hormonális hatás háttérbe szorítható,⁶ és egy új, az eddigiektől eltérő főhatás érhető el. Ezek az átalakítások gyakran inkább a D-gyűrűt érintő különböző, például nitrogéntartalmú heterociklusok kiépítését jelentik (a szteránváz C-16 vagy C-17 helyzetében).^{7,8} A félszintetikus szteránváz heterociklusok közül a legismertebbek az *abirateron*, valamint a *galeteron* (**2. ábra**).



2. ábra: Néhány heterociklusos félszintetikus szteroid

Ezek a vegyületek egyrészt az androgén hormonok bioszintézisét gátolják,⁹ másrészt az androgén receptorra (AR)¹⁰ fejtik ki hatásukat.¹¹ Fő hatásmechanizmusuk az androgének progesztinekből történő endogén szintézisében résztvevő egyik kulcsfontosságú enzim, a citokróm P450-függő 17 α -hidroxiláz/C_{17,20}-liáz (CYP17A1) és ezáltal közvetett módon az AR jelátviteli útvonal működésének gátlása, de az AR által közvetített génexpressziót is megzavarják, valamint részleges AR antagonistá hatással is rendelkeznek.¹²⁻¹⁴ Ezzel szemben a DHT-ből származtatható, A-gyűrűhöz kondenzált pirazolgyűrűt tartalmazó *sztanozolol* – mely az egyik legismertebb szintetikus anabolikum¹⁵ – az AR parciális agonistájának tekinthető. Mivel a szintetikus módosításokkal az androgén és az anabolikus hatás elválasztására tett törekvések nem jártak teljes sikerrel, mellékhatásai miatt mára szinte teljesen kiszorult a klinikai gyakorlatból. Míg az *abirateron* 3 β -acetát *prodrug* formájában többféle gyógyszer (pl. *Zytiga*) antiandrogén hatóanyagaként a mai napig forgalomban van, a *galeteronnal* kapcsolatos kutatások az ún. kasztrációrezisztens prosztatarák (CRPC) vonatkozásában végül a klinika III fázis vizsgálatokig jutottak.¹⁶ Érdemes megjegyezni, hogy a sejtciklus befolyásolása és így a ráksejtosztódás közvetlen gátlása is megfelelő terápiás stratégia lehet. A nemzetközi szakirodalomban számos olyan vegyületről számoltak be, melyekről bebizonyosodott, hogy direkt antiproliferatív hatásukat a hormonreceptoroktól független mechanizmussal, az apoptózis (programozott sejthalál) indukcióján keresztül fejtik ki.^{17,18}

Ígéretes kutatások folynak az AR DNS kötő helyének módosításával kapcsolatban is,¹⁹ az AR közvetett degradációjára pedig egy viszonylag új módszer a proteolízist célzó kiméra vegyületek (PROTAC) alkalmazása, melyek szelektív, sejten belüli fehérjebontást képesek indukálni. Ezek a két aktív doménből és a köztük lévő kovalens linkerből álló vegyületek – ellentétben a kismolekulás inhibitorokkal – katalitikusan indukálják a célfehérjék lebomlását.²⁰

Az androgének hatásának visszaszorítása, azaz az androgén deprivációs terápia az áttétes prosztatarák kezelésének elsővonalbeli lehetősége.²¹ Sajnálatos módon a kezdeti sikerek után az extragonadális (az ivarmirigyeken kívüli, pl. a mellékvesék vagy a tumorszövet általi) androgén bioszintézis miatt a betegekben gyakran CRPC alakul ki, ami az AR-ral kapcsolatos jelátviteli utak megváltozását (magas expresszió, ún. hasítási variánsok megjelenése) is jelenti. A rákos megbetegedések esetén tapasztalható gyors mutációk következményeképpen kialakuló gyógyszer-rezisztencia és az ezzel szoros összefüggésben lévő hatáscsökkenés, valamint a ráksejtekre nézve nem szelektív

hatóanyagok okozta nemkívánatos mellékhatások miatt folyamatos az igény az új típusú rákellenes szerek fejlesztésére.^{22,23} A Szegedi Tudományegyetem Szervetlen, Szerves és Analitikai Kémiai Tanszékén működő Szintetikus Szerves Kémiai Kutatócsoport már régóta foglalkozik módosított nemi hormon származékok előállításával. A kísérleti tapasztalatok azt mutatják, hogy az alapváz szerkezeti változtatásával – akár az azt alkotó gyűrűk tagszámának módosításával, akár az azokhoz kapcsolt vagy kondenzált, esetleg áthidalt molekuláris részek kialakításával – nyert származékok az eredetitől merőben eltérő farmakológiai aktivitással rendelkezhetnek, és ilyen módon a különböző nemkívánatos hormonális mellékhatások is visszaszoríthatók.

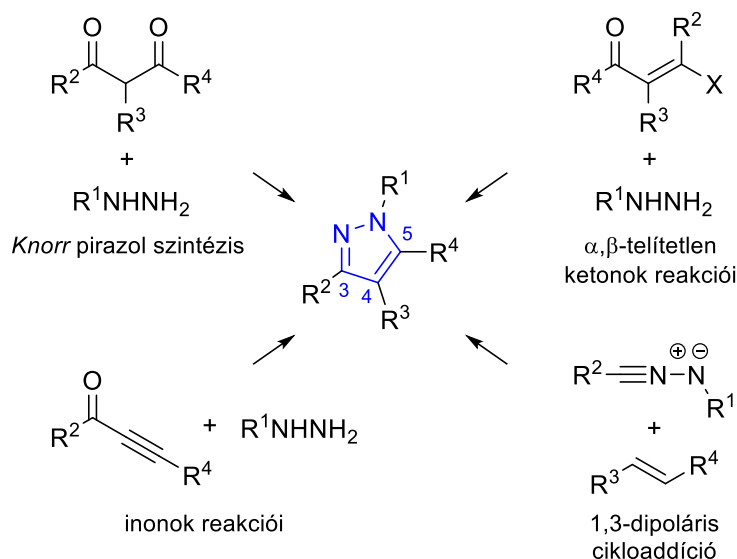
Az irodalmi előzmények áttekintése után jelen doktori munka új típusú, várhatóan AR antagonistá hatású, a DHT A-gyűrűjéhez kondenzált öt- és hattagú heterociklusos származékok szintézisének lehetőségeit mutatja be.

2. Irodalmi előzmények

A heterociklusos vegyületek családja óriási; az összes ismert szerves vegyület több, mint felét teszik ki, az amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Engedélyeztetési Hivatal (FDA) által jóváhagyott kismolekulás gyógyszerek pedig közel egyharmada tartalmaz heterociklusos molekularészt.²⁴ Fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságaik széles skálán mozognak, képviselőik pedig változatos reakciókészséget mutatnak. A továbbiakban néhány, a disszertáció szempontjából jelentős heteroaromás vegyület előállításai lehetőségeit, illetve farmakológiai jelentőségét mutatom be.

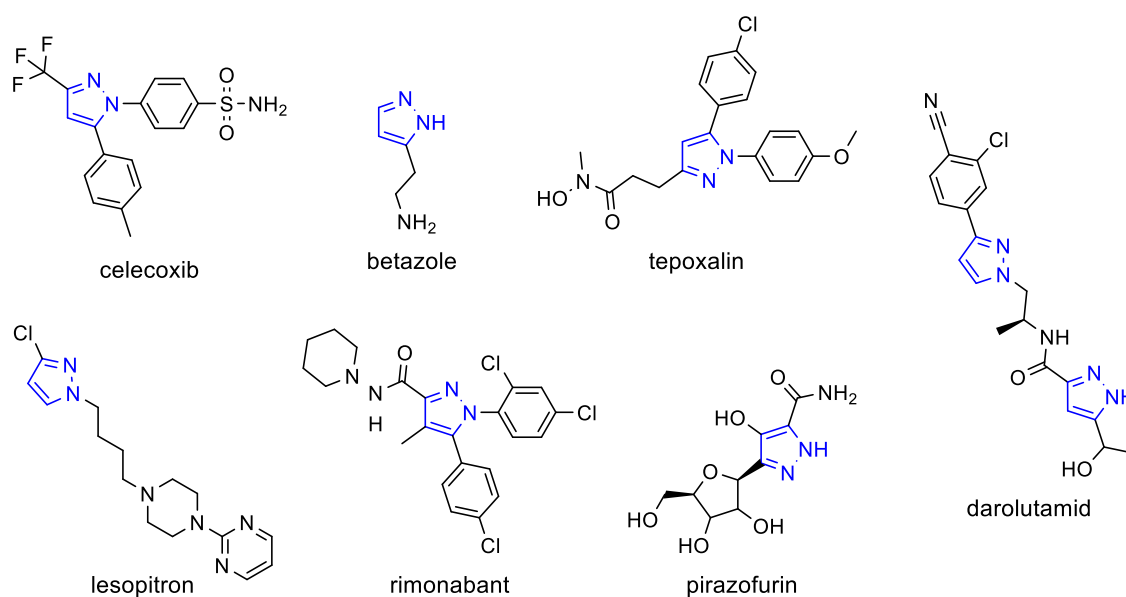
2.1. Azolok és azinok előállítási lehetőségei és biológiai jelentőségük

Az azolok olyan öttagú, nitrogéntartalmú aromás heterociklusok, amelyek legalább egy további heteroatomot tartalmaznak. A pirazolok – melyek a természetben viszonylag ritkán előforduló vegyületek – két szomszédos nitrogénatomot hordoznak. A szintetikus pirazol származékok a mezőgazdasági hasznosságuk mellett a gyógyszerkutatásban is egyre nagyobb figyelmet kapnak széleskörű biológiai hatásaik miatt,^{25–27} a szintetikus szerves kémia területén pedig előszeretettel alkalmazzák őket további átalakítások során. Az első pirazol származék szintézisét 1884-ben *Knorr* írta le. A róla elnevezett, 1,3-dikarbonil vegyületeket és szubsztituált hidrazinokat felhasználó szintézismódszer a legfontosabb a pirazolok előállítása során alkalmazott lehetőségek közül (**3. ábra**).²⁸



3. ábra: Szubsztituált pirazolok előállítási lehetőségei

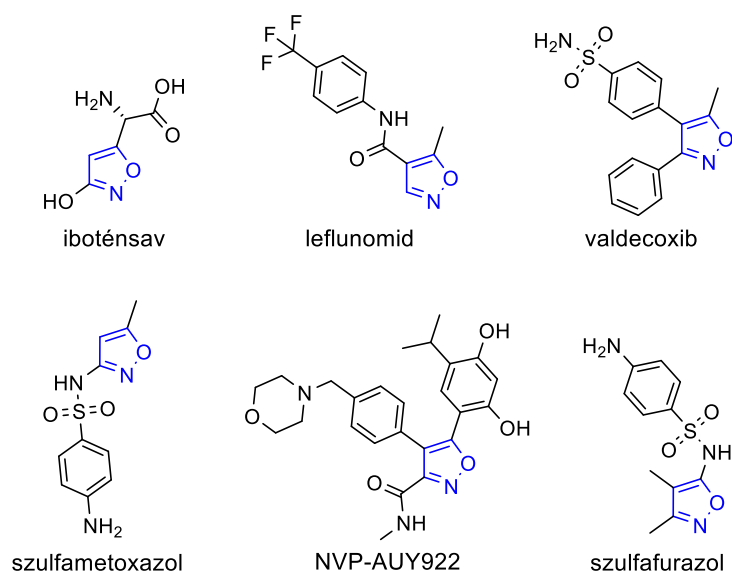
A savkatalizált reakció során a monoszubsztituált hidrazin a protonált dikarbonil vegyület egyik karbonil szénatomjára támad, mely során kondenzációval egy imin köztitermék keletkezik. A hidrazin közbenső nitrogénje ezután a másik karbonil szénatomra addicionálódik, majd vízkilépéssel és deprotonálódással képződik a pirazol. Aszimmetrikus kiindulási anyagok alkalmazása esetében tehát a reakció pirazol régióizomerek keverékét eredményezi, melyek arányát az alkalmazott reakciókörülmények és a reagensek szerkezete is befolyásolja. Amennyiben α,β -telítetlen ketonokat reagáltatunk hidrazinokkal, úgy a reakció során nyert pirazolinok oxidációjával juthatunk a kívánt pirazolokhoz.²⁹ Különböző inonokkal változatosan funkcionizált termékeket nyerhetünk,³⁰ az 1,3-dipoláris cikloaddícióon keresztüli útvonal pedig talán a második leggyakrabban alkalmazott módszer pirazolok előállítására (**3. ábra**).³¹ A pirazolok néhány gyógyszerkémiail szempontról fontos képviselőjét a **4. ábra** szemlélteti. A *celecoxib* (*Celebrex*) és a *tepoxalin* (*Zubrin*) úgynevezett nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, előbbi szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2), utóbbi pedig kettős (COX-2, 5-lipoxigenáz) inhibitor, és az állatgyógyászatban nyerne alkalmazást.^{32,33} A természetes eredetű C-nukleozid *pirazofurint* eredetileg tumorellenes hatása miatt vizsgálták, de mellékhatásai miatt sosem került forgalomba.³⁴ A *lesopitron*, mint szorongásoldó szer a klinika II fázisú vizsgálatokig jutott,³⁵ a *rimonabantot* pedig anorektikumként, azaz elhízás elleni szerként kívánták alkalmazni, azonban mellékhatásai (hangulatváltozás) miatt visszavonták a forgalmazását.^{31,36}



4. ábra: Néhány fontosabb bioaktív pirazol származék

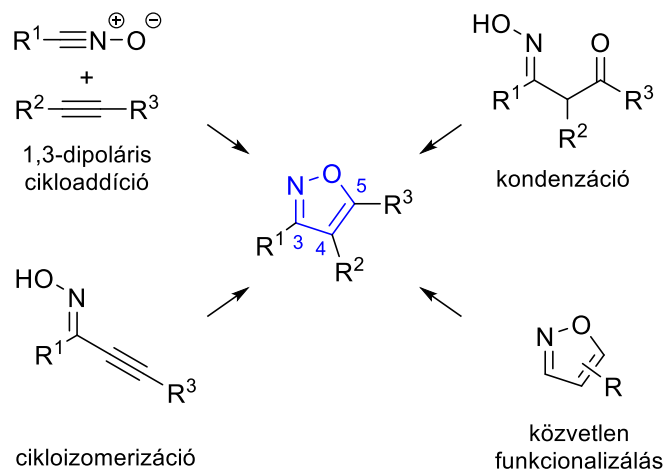
Említést érdemel továbbá a szubsztituált pirazolgyűrűket tartalmazó ODM-201 kódjelű új generációs nem szteroid antiandrogén hatóanyag, a *darolutamid* (*Nubeqa*) is, melyet nem áttétes CRPC kezelésére engedélyeztek. A vegyület rendkívül nagy affinitást mutat az AR-hoz, meggátolja annak sejtmagba jutását, ráadásul az antiandrogén terápiák során kialakuló mutáns AR variánsok aktivitását is gátolja.³⁷

Az izoxazolok az azolok közé tartozó olyan heteroaromás vegyületek, amelyek öttagú gyűrűjében a nitrogén mellett a másik heteroatom egy, a nitrogénnel szomszédos oxigénatom. A pirazolokhoz hasonlóan az izoxazolgyűrű is számos, új terápiás szerek fejlesztésével foglalkozó kutatócsoport érdeklődésének a tárgyát képezi.³⁸ Néhány fontosabb származékot mutat be az **5. ábra**, mely az izoxazolgyűrűt tartalmazó vegyületek rendkívül széles biológiai hatásspektrumát bizonyítja. Az *iboténsav* például a légyölő galócában is megtalálható neurotoxin, a *muscimol* (*agarin*, 5-(aminometil)-1,2-oxazol-3-on) GABA agonista *prodrugja*.³⁹ Az NVP-AUY922 a *Vernalis Research* által kifejlesztett gyógyszerjelölt molekula; a mellrák terápiájában történő alkalmazhatóságát számos klinikai vizsgálatban tanulmányozták.⁴⁰ A *leflunomidot* (*Arava*) reumás tünetek kezelésére engedélyezték,⁴¹ a *szulfametoxazol* pedig egy antibiotikum, melyet főként húgyúti fertőzések kombinált terápiájában alkalmaznak.⁴² A *szulfafurazol* szintén szulfonamid antibiotikum,⁴³ a *valdecoxib* (*Bextra*) pedig szelektív COX-2 inhibitor, nem szteroid gyulladáscsökkentő.⁴⁴



5. ábra: Néhány izoxazolgyűrűt tartalmazó, terápiában is alkalmazott gyógyszerhatóanyag

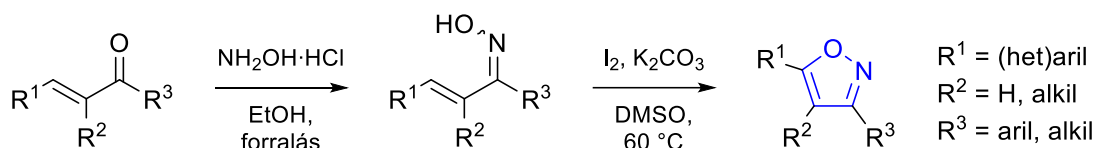
A **6. ábra** a szubsztituált izoxazolok előállítása során használt szintetikus útvonalakat mutatja be.^{45,46} Bár a leggyakoribb módszer ezek közül a réz-, vagy ruténiumkatalizátort igénylő, alkének vagy alkinek (dipolarofilek) és nitril-oxidok közötti [3+2] cikloaddíció,⁴⁷ egy lényegesen költséghatékonyabb és sokkal inkább környezetbarát előállítási mód a hidroxilamin és valamilyen három szénatomos szinton (pl. 1,3-dikarbonil vagy α,β -telítetlen karbonilvegyület) között lejátszódó ciklokondenzációs reakció. Ugyan az aszimmetrikus 1,3-dikarbonil vegyületek használata régiószелеktivitási problémákhoz vezethet, a nemzetközi szakirodalomban mégis találhatunk néhány hasznos eljárást az izoxazolok ilyen típusú előállítására.^{48,49} *In situ* generált halogenidekkel, cikloizomerizációs reakciókban 4-haloizoxazolok szintézisét,⁵⁰ palládiumkatalizált intramolekuláris arilezési reakciók során pedig triciklikus izoxazolok előállítását is bemutatták a közelmúltban.⁵¹



6. ábra: Szubsztituált izoxazolok előállítási lehetőségei

Aktaş és kutatócsoportja 2,4,6-trimetoxi-acetofenonból és szubsztituált benzaldehydekből képzett kalkonokat reagáltattak tozil-hidroxilammal (*N*-hidroxil-4-toluolszulfonammiddal), bázikus (kálium-karbonát), vizes-metanolos közegben. A kapott izoxazolok tumorellenes hatását PC-3 prosztata ráksejtvonalon vizsgálták, a leghatásosabb származék alacsony mikromoláris IC₅₀ értékkel rendelkezett.⁵² A tozil-hidroxilamin használatát – mely a módszer első lépését képező konjugált addíció szempontjából előnyös – a Lanzhou-i Egyetem kutatói is leírták, ráadásul a molekuláris jó távozócsoport révén a heterociklizáció lejátszódását is segíti. Hasonló körülmények között, *one-pot* reakcióban állítottak elő 3,5-diszubsztituált izoxazolokat, a reakciók során elsődlegesen képződő izoxazolinokat kálium-karbonát jelenlétében oxidálták.⁵³ Más

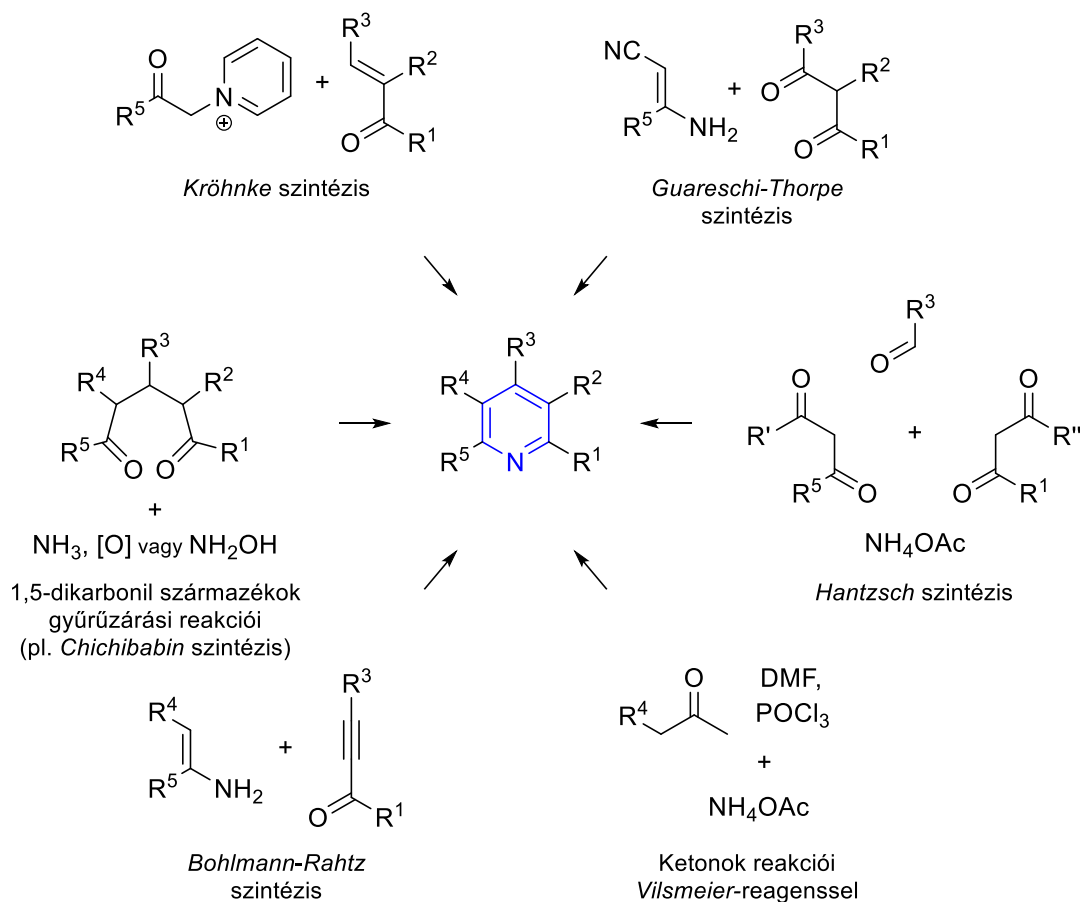
kutatócsoportok KMnO_4 -ot, vagy MnO_2 -ot alkalmaztak az izoxazolingyűrű oxidációjára.^{54,55} Ezekkel a módszerekkel szemben *Hou* és munkatársai különbözőképpen szubsztituált kalkonokból állítottak elő α,β -telítetlen ketoxim prekurzorokat, majd azokat oxidatív gyűrűzárási reakciókba vitték, melyhez elemi jódot használtak fel (**7. ábra**). Korábban hasonló, jód által katalizált C-O/C-S kötés kialakításával járó reakciók során 1,3,4-oxadiazolokat és 1,3,4-tiadiazolokat is előállítottak.^{56,57} Az izoxazolokkal kapcsolatos kutatásaik során egy egyszerű, enyhe reakciókörülményeket igénylő módszert fejlesztettek ki átmenetifém katalizátor jelenléte nélkül, melyet kiterjesztettek 5-alifás és -alkenil származékokra is. Fahéjaldehid-oximon keresztül ($\text{R}^3 = \text{H}$) mono- és diszubsztituált izoxazolokhoz jutottak, valamint 2-benzilidén-ciklohexanon gyűrűzárással egy gyűrűhöz kondenzált származék szintézisét is sikeresen megvalósították.



7. ábra: A *Hou* és munkatársai által leírt módszer izoxazolok szintézisére

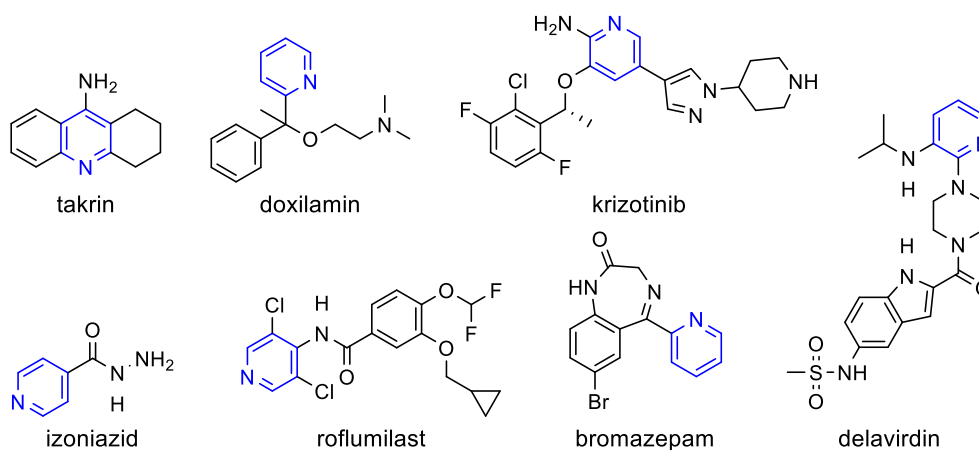
A piridin kétségkívül az egyik legfontosabb hattagú heteroaromás vegyület. Oldószerként is használatos, emellett számos gyomirtó szer hatóanyaga rendelkezik piridin szerkezeti egységgel. Több természetben előforduló fontos vegyületcsaládban megtalálható, prekurzorként pedig jelentős szerepet tölt be az orvosi kémiai kutatások területén is. Változatos felhasználhatóságának bizonyítéka, hogy származékait többek között antibakteriális,⁵⁸ antivirális⁵⁹ és tumorelles⁶⁰ hatóanyagokként is vizsgálták. Az FDA által jóváhagyott kismolekulás nitrogéntartalmú aromás heterociklusos gyógyszerek leggyakrabban piridin molekularészt tartalmaznak.²⁴ Funkcionalizálását tekintve legjellemzőbb reakciótípusa a 2-es és 4-es helyzetben kedvezményezett aromás nukleofil szubsztitúció, a bázikus nitrogén reakcióival pedig értékes szintonokat, különböző *N*-acil- és *N*-alkilpiridínium sókat nyerhetünk. A piridinek előállítását majdnem mindig gyűrűszintézissel valósítják meg a megfelelő fragmensekből, a szén-heteroatom kötés mentén. Szubsztituált piridinek előállítására több névvel jelzett reakciót is ismerünk, melyek gyakran az ún. 1,5-dikarbonil logikára épülnek. Ezek közül néhányat a **8. ábra** mutat be a teljesség igénye nélkül. A *Kröhnke* szintézis α -piridínium-metil-ke-ton sókat igényel,⁶¹ a *Bohlmann-Rahtz* szintézis énaminokból és etinil-ke-tonokból (ez a *Michael*

akceptorként viselkedő molekula felel a megfelelő oxidációs állapotért) indul ki,^{62,63} a *Guareschi-Thorpe* szintézis során pedig 1,3-diketonokat kondenzáltatnak cianoacetamid származékokkal (ez a módszer szintén nem igényel további oxidálószer).⁶⁴ A legismertebb mégis talán a *Hantzsch* szintézismódszer,⁶⁵ mely egy négykomponensű, *one-pot*, két [2+1] típusú reakció kombinációja (egy *Knoevenagel* kondenzációt követő *Michael* addíció), azonban iparilag relevánsabb az olcsóbb kiindulási anyagokat alkalmazó *Chichibabin* szintézis, valamint a gyógyszeriparban 2-aminopiridin származékok előállítására használatos *Chichibabin* reakció.^{66,67} Érdeemes megjegyezni, hogy amennyiben 1,5-dioxovegyületekből indulunk ki, és azok ciklokondenzációját ammónia helyett hidroxilaminnal végezzük, szintén közvetlenül nyerhetjük a kívánt oxidált heterogyűrűt. A piridin molekularész kialakításával számos kulcsfontosságú farmakológiai paramétert befolyásolhatunk, például fenilcsoport piridinre történő cseréje esetén a biológiai aktivitás bizonyos esetekben akár 500-szorosára, a metabolikus stabilitás akár 160-szorosára, a permeabilitás pedig 190-szeresére is növelhető, de egyes fehérjekötéssel kapcsolatos problémák is kiküszöbölhetők.⁶⁸



8. ábra: Szintetikus stratégiák funkcionizált piridinek előállítására

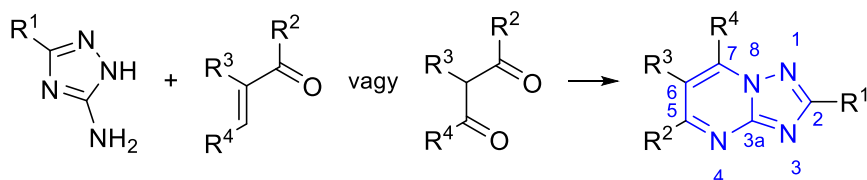
A korábban bemutatott szteránvázás *abirateron* mellett számos hatóanyag tartalmaz piridin molekularészt, melyeket változatos terápiák során alkalmaznak (9. ábra). A *takrin* (*Cognex*) az Alzheimer-kór esetében a demencia előrehaladásának lassítására alkalmazható, az acetil-kolin szinapszisokon belüli mennyiségének növekedését okozza, azonban mellékhatásai súlyosak.⁶⁹ A *doxilamin* (*Unisom*) egy antihisztamin, az *izoniazid* pedig a gümőkór esetén használatos antibiotikum.⁷⁰ A *roflumilastot* (*Daxas*) krónikus obstruktív tüdőbetegség során alkalmazzák gyulladáscsökkentő hatása miatt,⁷¹ a *krizotinibet* (*Xalkori*) pedig nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek kezelésére engedélyezték.⁷² A *delavirdint* humán immundeficiencia-vírus kezelésére fejlesztették, de alkalmazása manapság már ritka.⁷³



9. ábra: Néhány kereskedelmi forgalomban is kapható, piridin molekularészt tartalmazó gyógyszermolekula

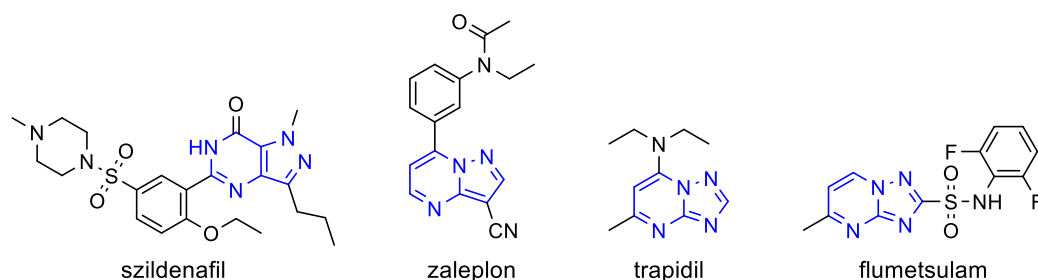
Aktivitásuk széles skálája miatt nagy biológiai jelentőséggel rendelkeznek a pirazolo-, valamint a triazolopirimidinek is. Ezek a kondenzált, síkszerkezetű, nitrogéntartalmú heterociklusok egy öttagú (pirazol vagy triazol) és egy hattagú gyűrűből (pirimidin) származtathatóak, szerkezetileg a purin bázisok analogonjai. Közülük talán a legismertebb a merevedési zavarok kezelésére használatos *szildenafil* (*Viagra*).⁷⁴ A pirazolo[1,5-*a*]pirimidinek legfontosabb képviselői az úgynevezett nem-benzodiazepin típusú nyugtatók (*Z*-szerek) családjába tartoznak: ilyen hipnotikum a *zaleplon* (*Sonata*) is, melynek hatása a benzodiazepinekéhez hasonló, az elalváshoz szükséges időt csökkenti (11. ábra).^{75,76} A szerkezetileg nagyon hasonló [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinek az *aza*-indolizinek közé sorolható vegyületek, melyek egy elektronban gazdag öttagú gyűrűből, valamint egy elektronhiányos hattagú gyűrűből állnak.^{77,78}

Mezőgazdasági hasznosíthatóságukon⁷⁹ kívül antibakteriális⁸⁰ és tuberkolózis elleni aktivitással rendelkeznek⁸¹, valamint rákellenes hatásukat is vizsgálták.⁸² A szintetikus előállítási lehetőségek közül a leggyakoribb a megfelelő binukleofil aminoazol reagens (NCN fragmens) 1,3-bielektrofil vegyületekkel történő [3+3] típusú kondenzációja, ami a kondenzált pirimidin molekularész kialakulását eredményezi (**10. ábra**).



10. ábra: A triazolo[1,5-*a*]pirimidinek számozása és leggyakoribb előállítási módszere

Egy másik lehetőséget jelent triazolo[1,5-*a*]pirimidinek előállítására a 2-hidrazino- vagy 1,2-diamino származékok és egy szénatomos szintonok közötti reakció, azonban ez a szintézisút sokkal ritkább a nemzetközi szakirodalomban.⁸³ A vegyületcsalád talán legismertebb képviselője a *trapidil* nevű, a klinikumban is használt értágító, mely foszfodiészteráz gátló hatással is rendelkezik,⁸⁴ bizonyos szulfonamid molekularészt tartalmazó származékok pedig a kereskedelmi forgalomban is kapható gyomirtó szerek (pl. *flumetsulam*).⁸⁵

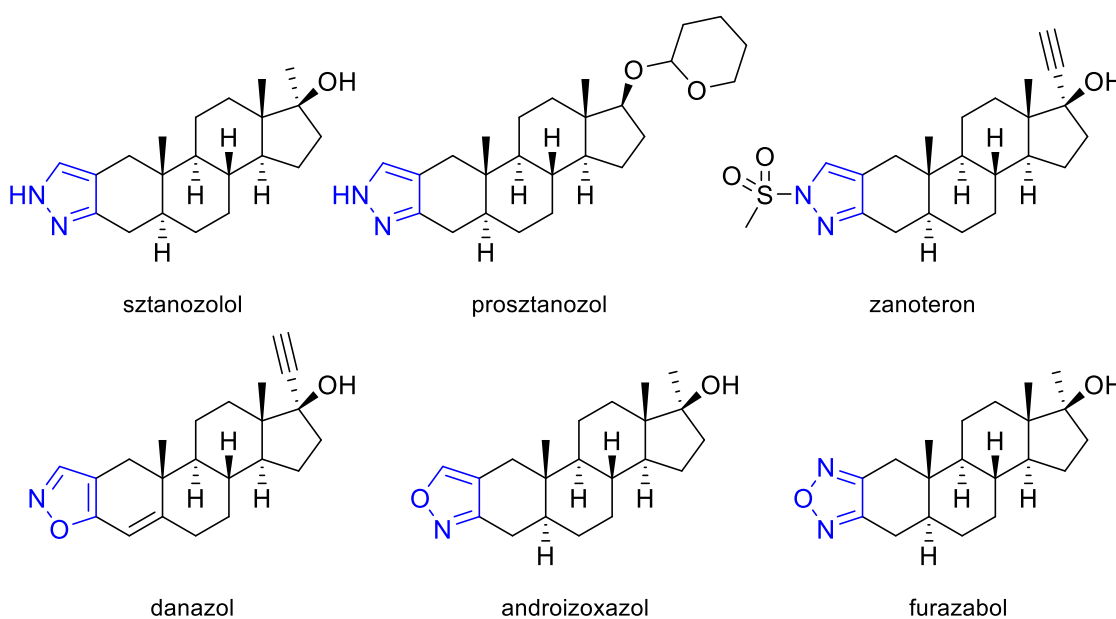


11. ábra: Néhány fontosabb pirazolo- és triazolopirimidin alapvázis bioaktív vegyület

A fentebb bemutatott példák alapján nyilvánvaló, hogy a különböző bifunkciós vegyületek, valamint az α,β -telítetlen ketonok számos heterociklus szintézise esetén alkalmazható rendkívül értékes kiindulási anyagok. Hasonló szintonok szteránvázon történő kialakítása várhatóan nagyszámú új heterociklusos vegyület előállítását teheti lehetővé. A következőkben a doktori munkámhoz szorosan kapcsolódó, a nemzetközi szakirodalomban fellelhető, valamint a kutatócsoportunkban előzetesen előállított szteránvázas heterociklusokat mutatom be.

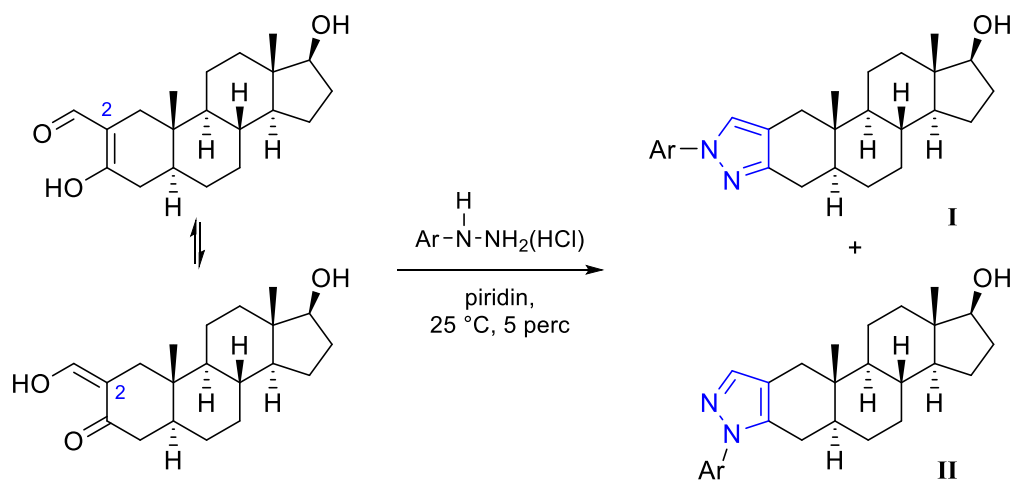
2.2. Nitrogén- és oxigéntartalmú heterociklusos szteroidok

A szakirodalomban a szteránváz A-gyűrűjéhez kapcsolt, vagy ahhoz kondenzált heterociklusos vegyületekre viszonylag kevés példát találhatunk. A **12. ábra** öttagú heterociklussal 2,3-helyzetben kondenzált DHT származékokat mutat be, köztük néhány 17 α -etinilezett hatóanyaggal. A vegyületek szintézisével kapcsolatos kutatások gyakran az androgénhatás csökkentése mellett az anabolikus aktivitás növelésére irányultak, azonban ezek a törekvések sajnos többnyire nem jártak sikerrel.



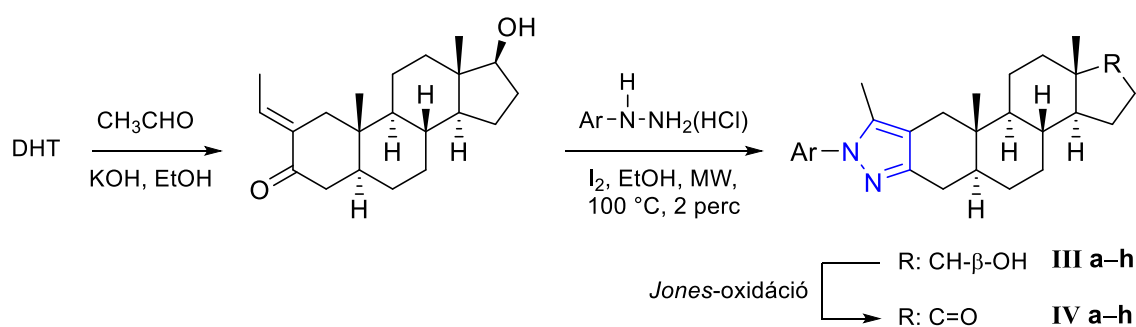
12. ábra: *N,N*- és *N,O*-heterociklusokkal módosított DHT származékok

Ezzel ellentétben, a nemzetközi szakirodalomban számos példát találunk szteránvázak, az *abirateronnal* szerkezeti hasonlóságot mutató *exo*-heterociklusos, D-gyűrűn pirazolokkal módosított, AR antagonistá hatással is rendelkező CYP17A1,⁸⁶⁻⁸⁸ valamint a tesztoszteron – DHT átalakulást katalizáló 5 α -reduktáz inhibitorokra.⁸⁹ A pirazolok A-gyűrűn történő kialakítása a **12. ábrán** bemutatott származékok kivételével kevésbé jellemző, a közelmúltban azonban kutatócsoportunkban az androsztánvázhoz 2,3-helyzetben kondenzált *N*-monosubsztituált pirazolok szintézisét vizsgálták. A 2-hidroximetilidén-DHT fenilhidrazinokkal végzett *Knorr*-típusú ciklokondenzációs reakciói az alkalmazott közeg pH-jától és a fenilhidrazinon található szubsztituens elektronikus karakterétől függően különböző arányokban egymástól elválasztható androsztanopirazol régióizomereket (**I** és **II**) szolgáltatott (**13. ábra**).⁹⁰



13. ábra: *N*-arilszubsztituált androsztanpirazol régióizomerek előállítása

A biológiai vizsgálatok alapján a legígéretesebb származékok sejtciklus-zavart váltottak ki különböző mellrák sejtvonalakon, antiproliferatív aktivitásuk pedig a referenciaként alkalmazott ciszplatinnal összemérhetőnek bizonyult. Hasonló szerkezetű, de 1,5-diszubsztituált pirazol molekularészt tartalmazó vegyületek előállítására is történtek sikeres kísérletek. Ezek első lépésében a kiindulási DHT C-2 helyzetének sztereoselektív módosítását valósították meg acetaldehid felhasználásával, *Claisen-Schmidt* kondenzáció által, majd az így nyert α,β -enon szintont arilhidrazinok hidroklorid sóival reagáltatták etanolos közegben, elemi jód jelenlétében. A mikrohullámú (MW) besugárzással végzett átalakítások során oxidatív gyűrűzárási reakciókban egy lépésben, a képződő pirazolin diasztereomereken keresztül jó hozamokkal (81–89%) nyerték a megfelelő arilpirazolokat (**14. ábra**).

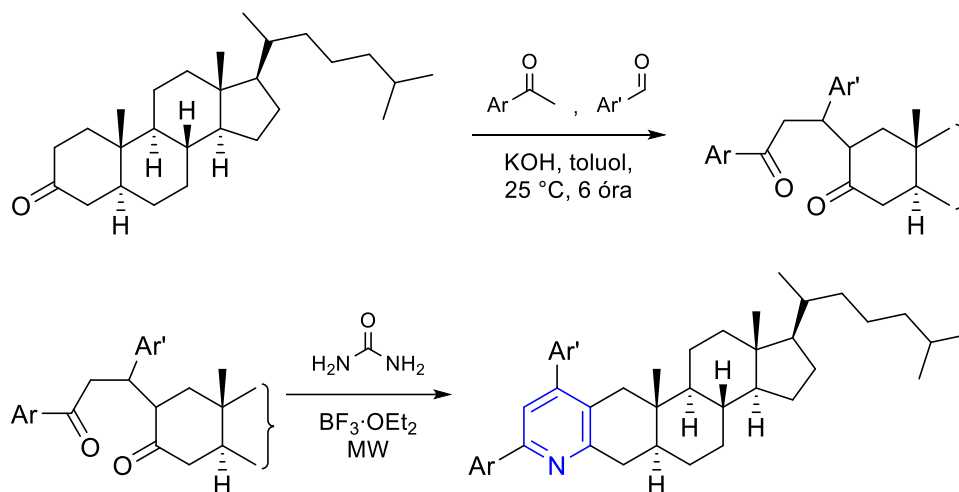


Ar = Ph (**a**); *p*-CH₃-C₆H₄ (**b**); *p*-MeO-C₆H₄ (**c**); *p*-F-C₆H₄ (**d**); *p*-Cl-C₆H₄ (**e**); *p*-Br-C₆H₄ (**f**);
p-CN-C₆H₄ (**g**); *p*-NO₂-C₆H₄ (**h**)

14. ábra: A DHT A-gyűrűjéhez kondenzált diszubsztituált pirazol származékok előállítása

A vegyülettárat 17-on származékokkal egészítették ki *Jones*-oxidáció segítségével. A citotoxikus vizsgálatok alapján egyes származékok a referenciaként alkalmazott ciszplatinnál hatásosabbnak bizonyultak, a *p*-metoxi- és *p*-nitrofenil származékok pedig apoptózist indukáltak PC-3 sejtvonalon.⁹¹

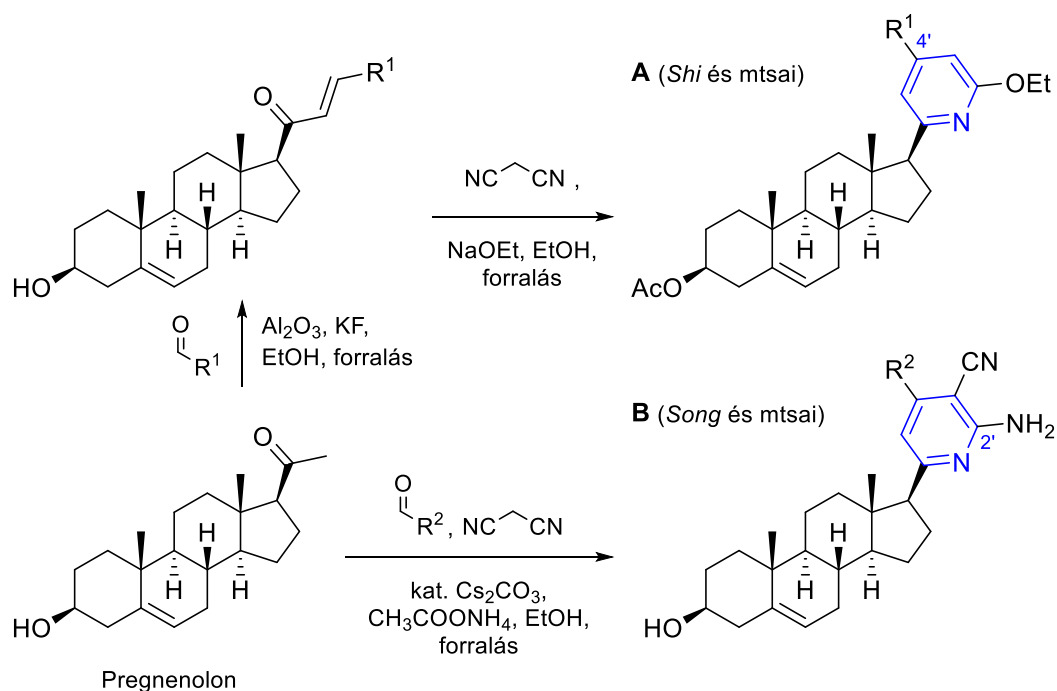
Hattagú aromás heterociklusokkal módosított szteránvázás vegyületekre szintén találunk példákat a nemzetközi szakirodalomban. *Dutta* és munkatársai 1,5-dikarbonil vegyületeken keresztül jutottak diaril szubsztituált, A- és D-gyűrűhöz kondenzált piridinekhez szilárd fázisú, Lewis-sav által katalizált reakciókban, MW besugárzás alkalmazásával, *in situ* előállított kalkonokból (**15. ábra**).⁹² A szteránváz C-2 helyzetében módosított származékok gyűrűzárása során ammóniaforrásként karbamidot használtak, de kismolekulás analagonok előállításakor az ammónium-acetát alkalmazása is lehetséges.⁹³ Ugyanezen kutatócsoport kolesztánvázás énamidok *Vilsmeier-Haack* reakciói során nyert kondenzált piridin származékokról is beszámolt.⁹⁴ Szintén a kolesztánváz A-gyűrűjén végeztek átalakításokat *Chelucci* és munkatársai, akik a C-3 karbonilcsoport módosításával, *N,N*-dimetil-hidrazonokon keresztül brómetil-1,3-dioxolánnal alkilezték a C-2 helyzetet, majd a kapott iminoacetált (rejtett 1,5-dikarbonil molekularészt) savas közegben zárták gyűrűvé. A kívánt 2,3-kondenzált piridin terméket azonban csak viszonylag alacsony izolált hozammal (25%) nyerték.⁹⁵



15. ábra: A *Dutta* és munkatársai által előállított, 2,3-kondenzált diarilpiridinek

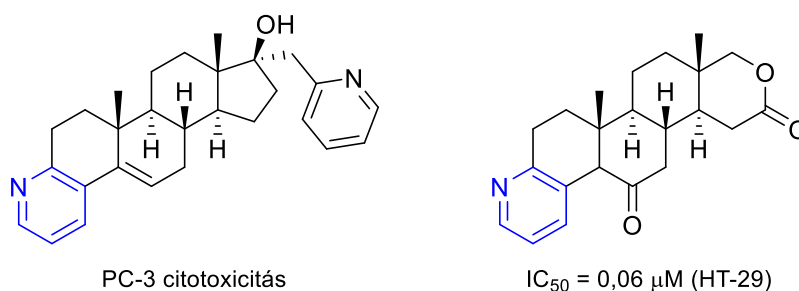
A Zhengzhou-i Egyetem kutatócsoportja báziskatalizált háromkomponensű *one-pot* reakciókban diszubsztituált 17-*exo*-piridineket állítottak elő. A szerkezet-hatás összefüggések alapján a heterociklus 4'-helyzetében szubsztituenst hordozó származékok bizonyultak a legaktívabbnak. A bipiridin molekularészt tartalmazó vezérmolekula

(R^1 = piridin-3-il) PC-3 sejtvonalakon kitűnő növekedésgátló hatást mutatott (IC_{50} = 1,55 μ M, **16. ábra/A**).⁹⁶ Molekuláris dokkolási tanulmányaikat felhasználva Song kutatócsoportja hasonló potenciális tumorelles anyagokat, szubsztituált 2'-aminonikotinonitrileket állítottak elő a pregnenolon D-gyűrűjén, szintén *one-pot* reakciókban. A vegyületeket négyféle ráksejtvonalon vizsgálták. A származékok aktivitása nagy egyezést mutatott az előzetes *in silico* vizsgálatok alapján várt értékekkel; az aromás gyűrűn található fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek voltak a leghatásosabbak (**16. ábra/B**).⁹⁷ Az ösztrom D-gyűrűjéhez kapcsolt 1,2,4-triazinok felhasználásával, a *Boger* által kidolgozott hetero-*Diels-Alder* reakcióban kondenzáltak 2',6'-szubsztituált bipiridin molekularészt. A reakciók során kapott dihidropiridin oxidatív aromatizációját szilikagél jelenlétében végezték.⁹⁸



16. ábra: A pregnánváz D-gyűrűjén módosított, szubsztituált piridint tartalmazó vegyületek előállítása

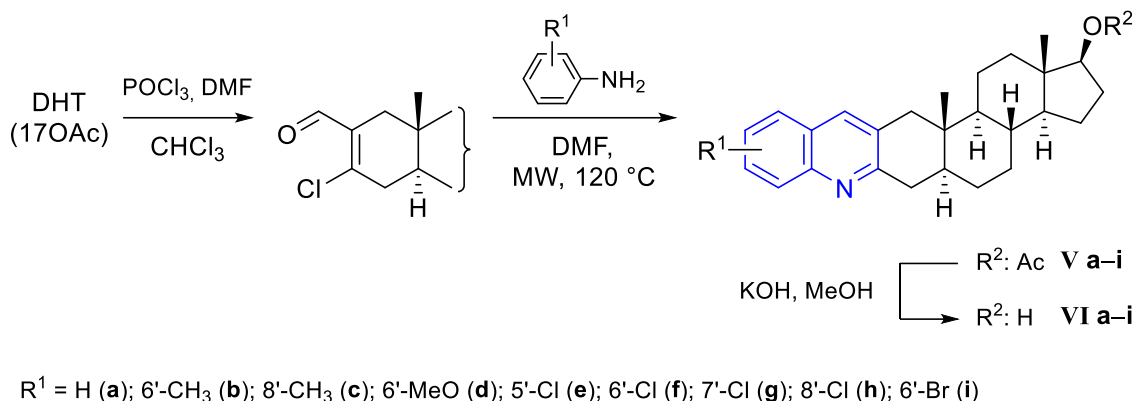
Savić és munkatársai D-gyűrűn módosított androsztánváz vegyületek A-gyűrűjének 3,4-es helyzetéhez kondenzált piridin származékokat állítottak elő, melyek szelektív antiproliferatív aktivitásuk (PC-3) mellett megnövekedett CYP17A1 affinitást mutattak, elhanyagolható ösztrogén- és androgénhatás mellett. Egy D-lakton származék hasonló módosítása szelektív sejtosztódást gátló vezérmolekulát eredményezett vastagbél adenokarcinóma sejtvonalon (HT-29, IC_{50} = 0,06 μ M, **17. ábra**).⁹⁹



17. ábra: *Androsztánváz*as 17 α -pikolil és D-lakton származékok
A-gyűrűjéhez kondenzált piridinek szerkezete

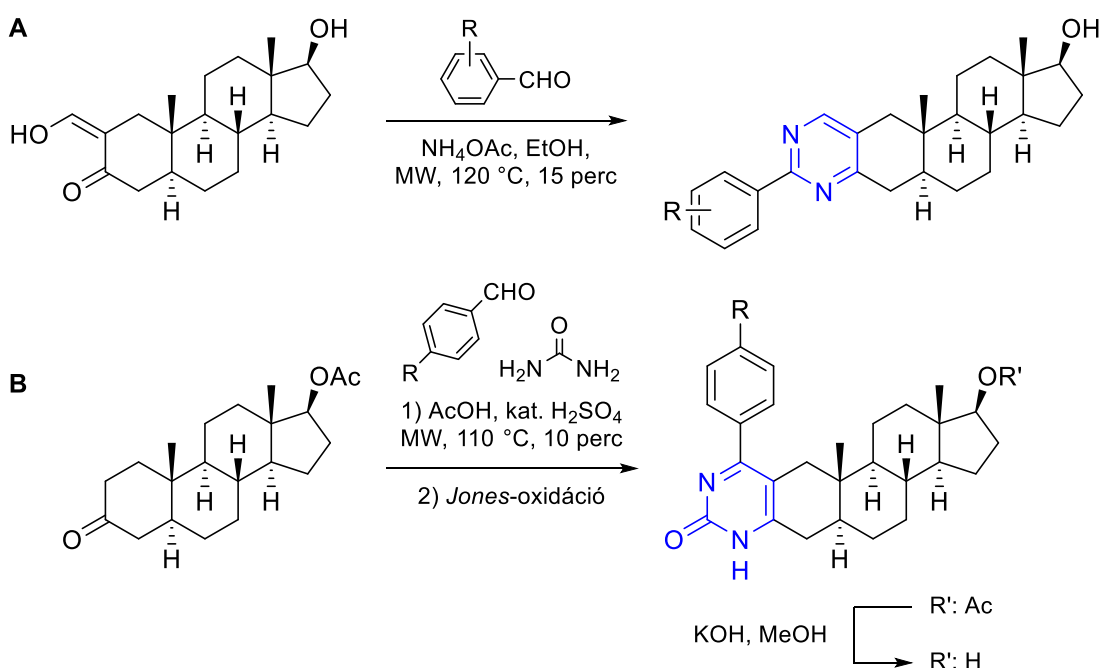
A 17 β -acetoxi-DHT *Vilsmeier-Haack* reakciójával előállított β -klórvinil-aldehid alkalmas szubsztituált anilinnel végzett gyűrűzárásra, így a Szegedi Tudományegyetemen végzett kutatások során A-gyűrűhöz kondenzált kinolinokat állítottak elő (**18. ábra**).¹⁰⁰ A biológiai vizsgálatok szerint ezek a vegyületek hatásosabbnak bizonyultak, mint a hasonló, de D-gyűrűn módosított származékok. A 17-es acetát védőcsoport kálium-hidroxiddal, metanolban történő eltávolításával nyert 17-OH csoportot tartalmazó vegyületcsalád tagjai megnövekedett antiproliferatív hatást mutattak a vizsgált ráksejtvonalakon, köztük néhány származék a referenciaként alkalmazott ciszplatinnal összemérhető aktivitással rendelkezett.

Hasonló módosításokra kolesztánvázon is találunk példát,¹⁰¹ annak β -brómvinil-aldehid származékából, változatosan szubsztituált alkinek és benzilamin felhasználásával 5',6'-diszubsztituált piridineket állított elő *Shekarrao* és kutatócsoportja palládium(II)-acetát által katalizált multikomponensű reakciókban, MW besugárzás alkalmazásával.¹⁰² A kutatócsoport tagjai később hasonló, kismolekulás és szteránváz analogonokból pirazolopiridineket is előállítottak *Buchwald-Hartwig* keresztkapcsolási reakciókban.¹⁰³ *Antinarelli* és munkatársai a szteránvázhoz kapcsolt aminokinolinok antituberkuláris hatását vizsgálták.¹⁰⁴ Eredményeik alapján a szteránváz jelenléte jelentősen növelte a vegyületek aktivitását az aminokinolin molekularészhez képest, a leghatásosabb származék pedig a tuberkulózis kezelésére használatos gyógyszerekkel összemérhető hatású volt (MIC = 8,8 μ M).



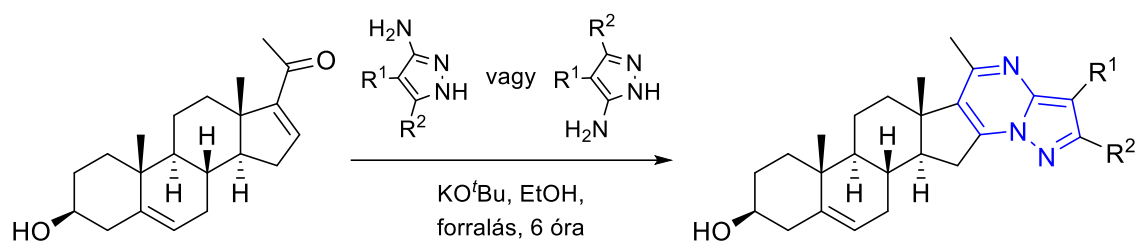
18. ábra: A DHT A-gyűrűjéhez kondenzált szubsztituált kinolinok előállítása

Az SZTE Szteroidkémiai Kutatócsoportjában *Baji* és munkatársai A-gyűrűhöz kondenzált szubsztituált pirimidin származékokat állítottak elő az **13. ábrán** is feltüntetett β -ketoaldehyd, a 2-hidroximetilidén-DHT, ammónium-acetát és különböző arilaldehydeik multikomponensű reakcióival, MW besugárzás mellett (**19. ábra/A**).¹⁰⁵ Bizonyos származékok szelektív osztódásgátló hatást mutattak különböző prosztata ráksejtvonalakon (DU-145 és PC-3). A témát DHT-acetátból kiindulva savkatalizált *Biginelli*-reakcióban dihidropirimidinon epimereken keresztül kapott 1*H*-pirimidin-2-onokkal egészítették ki, karbamidot és szubsztituált arilaldehydeiket használva reagensekként (**19. ábra/B**).



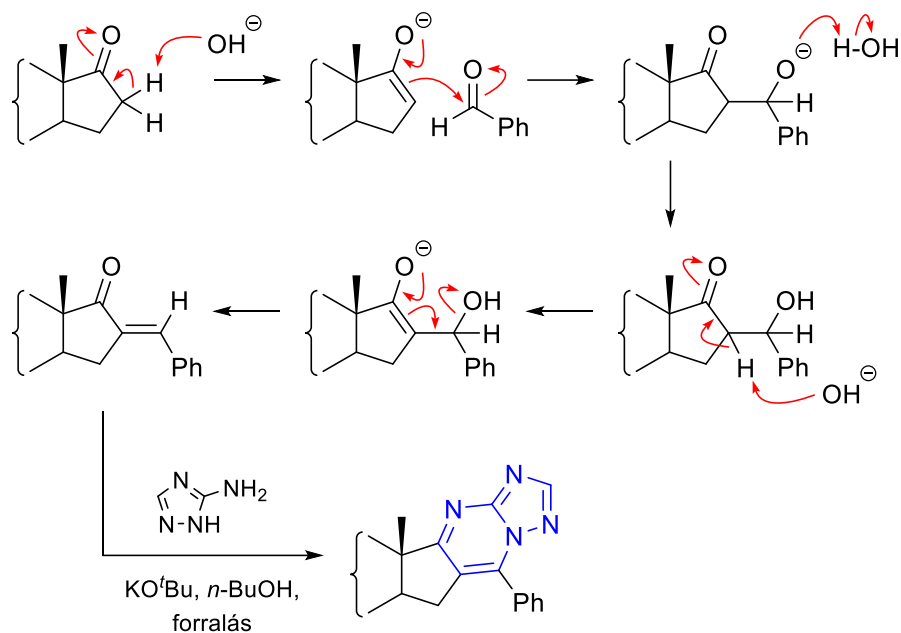
19. ábra: DHT-arilpirimidin (A) és -arilpirimidinon (B) származékok előállítása

A két rokon szerkezeti motívum, a pirazolo[1,5-*a*]- és triazolo[1,5-*a*]pirimidinek képviselői közül is érdemes megemlíteni bizonyos szteránvázhoz kondenzált vegyületeket. Ilyenek például a *Kaisap* és munkatársai által előállított, a 16-dehidropregnenolon D-gyűrűjéhez kondenzált 5'-metil szubsztituált származékok (**20. ábra**), valamint a kolesztánváz A-gyűrűjének 2,3-helyzetéhez kondenzált 7'-arilpirazolo[1,5-*a*]pirimidinek is.^{106,107} Hasonló átalakításokat *Bajwa* és munkatársai már 1980-ban bemutattak, amikor 2-hidroximetilén-3-oxo-szteroidok 3-aminopirazol (3AP) származékokkal végzett reakcióit vizsgálták.¹⁰⁸ A felhasznált reagensek természetétől függően így lineárisan vagy angulárisan kondenzált pirazolopirimidineket nyertek.



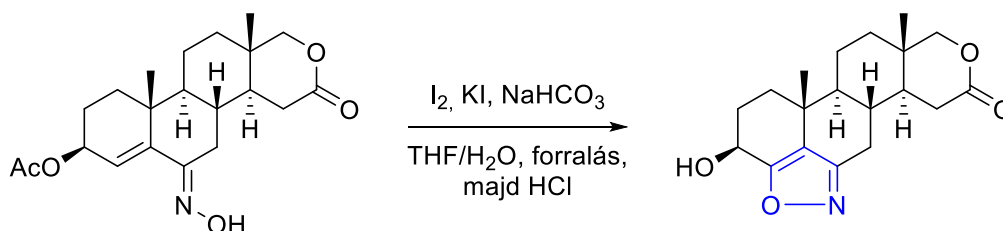
20. ábra: *Pregnánváz 5'-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidinek szintézise*

A szteránváz D-gyűrűjének triazolo[1,5-*a*]pirimidinekkel történő módosítására is találunk példát a nemzetközi szakirodalomban.^{109–112} *Arenas-González* és munkatársai pregnenolonból, ösztronból és *transz*-androszteronból kiindulva bázikus, etanolos közegben benzilidén származékokat állítottak elő, majd az előzőekhez hasonlóan KOtBu jelenlétében, de reagensként 3-aminotriazolt (3AT) használva állítottak elő többek között 16,17-kondenzált heterociklusos származékokat. A köztitermékek, azaz a 16-arilidén-17-ketoszteroidok, valamint a pregnenolon oldalláncán kialakított α,β -telítetlen keton szintézisét bázikus közegű keresztezett aldol, vagy *Claisen-Schmidt* kondenzációval állították elő, ennek mechanizmusát és a köztitermék továbbalakítását a **21. ábra** szemlélteti. A bázis hatására kialakuló enolát benzaldehidre történő nukleofil támadásával új szén-szén kötés alakul ki, majd vízvesztéssel jön létre a kívánt termék. Fontos megjegyezni, hogy a reakció a D-gyűrűn régiószelktív. A vegyületek közül számos származék nagyobb antiproliferatív aktivitást mutatott, mint a referenciaként alkalmazott ciszplatin humán mell- és vastagbélrák sejtvonalakon.



21. ábra: A 16-benzilidén származék szintézisének mechanizmusa és továbbalakítása

Savić és munkatársai olyan A,B-gyűrűkhöz kondenzált D-homo lakton androsztánvázis izoxazol származékok többlépes szintéziséről számoltak be, melyek nem rákos kontrollsejtekhez (MRC-5) képest szelektív antiproliferatív aktivitást mutattak prosztata (PC-3), méhnyak (HeLa) és vastagbél (HT-29) ráksejtvonalakon (**22. ábra**).¹¹³

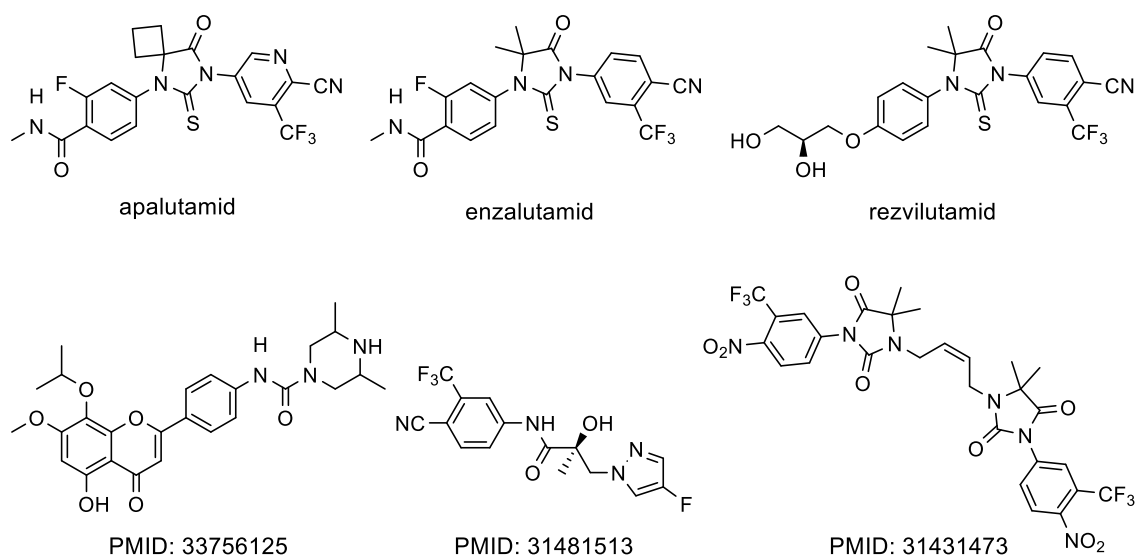


22. ábra: Androsztánvázis A,B-gyűrűkhöz kondenzált D-homo lakton izoxazol származékok előállítása

A fent bemutatott példák alapján látható, hogy a Kutatócsoportban korábban már számos, a DHT A-gyűrűjéhez kondenzált heterociklusos vegyületesalád került előállításra, azonban fontos kiemelni, hogy ez idáig ezek egyikével sem történtek AR kötődéssel kapcsolatos biológiai kutatások. Mivel azonban a doktori munkám során az általam előállított új vegyületeket a hormon receptort értintő farmakológiai vizsgálatokra szántuk, a következőkben az AR-ral és annak gátlásával kapcsolatos legfontosabb szakirodalmi ismereteket foglalom össze.

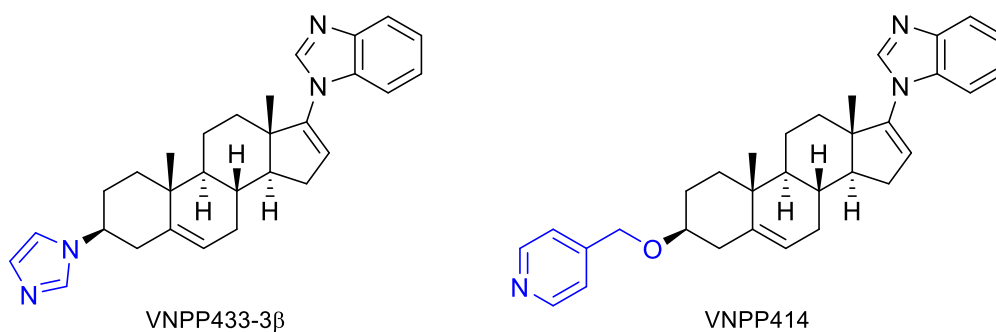
2.3. Az androgén receptor

Az AR egy ligandum által aktivált transzkripciós faktor, amely a szteroid és pajzsmirigyhormon receptorok szupercsaládjába tartozik. Amellett, hogy döntő szerepet játszik a férfi nemi szövetek normális fejlődésében, sajnálatos módon lényeges funkciót tölt be a prosztaták kialakulásában és progressziójában is. Az androgének kötődésének hatására az AR jelentős konformációváltozást szenved, ami befolyásolja annak kölcsönhatását más fehérjékkel, és a sejtmagba jutás után a DNS transzkripciós programját módosítja. Az AR-ra emellett számos transzláció utáni módosítás is hat, melyek befolyásolják annak fiziológiai szerepét.^{114,115} A CRPC kezelésére számos olyan, főként kismolekulás antiandrogén hatóanyag és kísérleti fázisban lévő molekula ismert, melyek az endogén androgénnel versenyezve a receptor ligandkötő helyét célozzák (23. ábra).



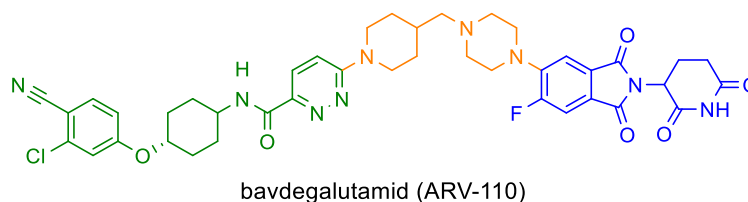
23. ábra: Különböző, az alsó sorban az AR degradációjára képes antiandrogének

A korábban említett (ld. 2. ábra) kettős hatásmechanizmusú (CYP17A1 inhibitor és AR antagonist) szteránvázis *galeteronnal* kapcsolatos ígéretes eredmények annak módosított, új generációs analogonjainak a fejlesztéséhez vezettek.^{116,117} Az A-gyűrű 3-as helyezésében található hidroxilcsoport heterociklusokkal történő módosításával *Njar* kutatócsoportja sikeresen állított elő az eredeti szteránvázis vegyületnél, valamint az FDA által jóváhagyott *enzalutamidnál* is hatásosabb antiandrogéneket. A gyógyszerreztens prosztatákkal szembeni kiemelkedő *in vitro* aktivitásukat az *in vivo* modellkísérletek is alátámasztották (24. ábra).^{16,118,119}



24. ábra: A galeteron új generációs antiandrogén származékai

A közelmúltban azt is kimutatták, hogy az AR bizonyos mutációi a ligandkötő helyük konformációváltozása révén az *enzalutamid* és az *apalutamid* antagonistá hatását agonistává alakítják,¹²⁰ így célszerű lehet az AR közvetett befolyásolása is, például különböző destabilizáló szerekkel.^{121,122} A szakirodalomban számos AR lebontó aktivitással rendelkező hatóanyagot találhatunk, többek között a VNPP433-3β származékkal kapcsolatban is történtek kutatások az AR célzott degradációjára az ubikvitin-proteaszóma rendszer befolyásolásán keresztül.¹²³ Hasonló hatást fejtenek ki az egyik legfrissebb, ígéretes eredményt mutató PROTAC hibrid vegyületek.^{124–127} Az ARV-110 kódnevű *bavdegalutamid* az első ilyen, szelektív AR degradációra kifejlesztett, működését tekintve katalitikus jellegű folyamatban részt vevő hatóanyag, amely áttétes CRPC-ben szenvedő betegek kezelésére a klinika II fázisú vizsgálatokig jutott (**25. ábra**).^{128,129} Ezek a hibrid vegyületek több, különböző feladatokat ellátó régióra bonthatók. A ligandkötő helyhez kötve („molekuláris ragasztóként”) a vegyület E3 ligázra specifikus régiója (kék) teszi lehetővé a célfehérje ubikvitinnel történő módosítását, és az abból következő, proteaszóma általi bontását.



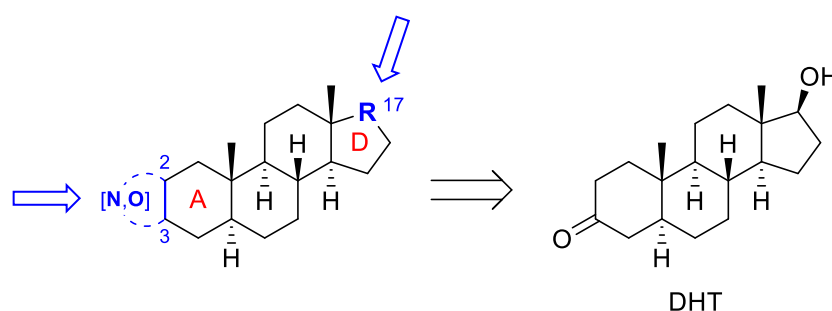
25. ábra: Az Arvinas által fejlesztett PROTAC szerkezete,
az egyes domének különböző színekkel jelölve

(zöld: AR specifikus molekularész, narancssárga: linker, kék: E3 ligáz specifikus régió)

Az AR antagonisták racionális molekulatervezését nagymértékben megnehezíti az a tény, hogy mindezidáig nem áll rendelkezésünkre információ az AR antagonista konformációjának kristályszerkezetéről.¹³⁰ Tudva lévő, hogy egy receptor agonista és antagonista között sokkal kisebb a szerkezeti hasonlóság, mint egy enzim természetes szubsztrátja és az aktív-hely inhibitora között, tekintettel arra, hogy a receptorfehérjén nem teljesen ugyanahhoz a kötőhelyhez kapcsolódnak. Mindazonáltal az AR legnagyobb affinitású természetes liganduma, a DHT szerkezete alapul szolgálhat a különböző molekula módosítási kísérleteknek. Mivel a szintetikus átalakításokkal a vegyület kötődési sajátságai is nagymértékben megváltoznak, az alapváz módosításával hatásos szteránvázas antagonista vegyületekre tehetünk szert. Fontos megjegyezni azt is, hogy bár az előállított származékok receptorfehérjéhez való kötődésének módja, valamint a kötés erőssége flexibilis dokkolással vizsgálható, azonban ez a módszer sem ad felvilágosítást számunkra arról, hogy azok agonista vagy antagonista hatásúak lesznek-e.

3. Célkitűzés

A nemzetközi szakirodalom tanulmányozása után és a Kutatócsoport saját eddigi eredményeire alapozva a doktori munkám céljaként az irodalomban eddig ismeretlen, várhatóan az androgén receptorra antagonistá hatású szteránvázis vegyületek előállítását határoztuk meg. A tervezett módosításokhoz kiindulási anyagként minden esetben az androsztánvázis DHT-t kívántuk felhasználni. Célunk az alapváz A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált öt- és hattagú, *N*- és/vagy *O*-tartalmú heterogyűrűs vegyületek előállítása volt, emellett vizsgálni kívántuk a D-gyűrű C-17-es helyzetében végzett módosítások biológiai aktivitásra gyakorolt hatását is (26. ábra).



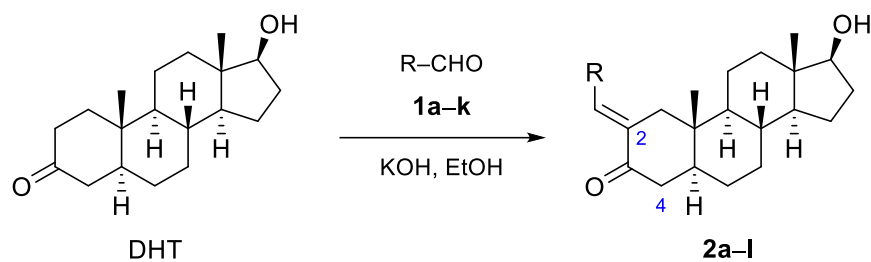
26. ábra: A tervezett módosítások általános retroszintetikus ábrázolása

A szintézisutak első lépésében az A-gyűrű C-2 helyzetében módosított szintonok régiószelktív előállítását terveztük, melyeket aztán változatos gyűrűzárási reakciókkal kívántuk továbbalakítani. Céljaink között szerepelt a felhasznált reagensek szterikus és elektronikus tulajdonságainak termékhozamokra gyakorolt hatásának vizsgálata is. Az alapváz megváltoztatásával járó szerkezet-hatás összefüggéseket is tanulmányozni kívántuk, bizonyos esetekben az AR ligandum kötőhelyén végzett flexibilis dokkolási tanulmányok felhasználásával. Minden esetben célul tűztük ki az átalakítások körülményeinek optimalizálását, az alkalmazott fűtési technika termékhozamokra gyakorolt hatásának összehasonlító vizsgálatát. A termékek tisztításán és alapvető fizikai paramétereik (küllem, olvadáspont) meghatározásán kívül további célként határoztuk meg azok nagyműszeres módszerekkel (NMR, MS) történő szerkezetigazolását is. Szerettük volna egyes reprezentatív származékok szerkezetét egykristály röntgendiffrakcióval is alátámasztani. Az előállított vegyületek AR kötődéssel kapcsolatos *in vitro* farmakológiai vizsgálatait a csehországi Palacký Egyetemen, Olomoucban végezték.

4. Kísérleti eredmények

4.1. 2-(Hetero)arilidén-DHT származékok szintézise¹³¹⁻¹³³

Kísérleti munkánkat az androsztánvázás DHT A-gyűrűjének C-2 helyzetében történő régiószelektív módosításával kezdtük. A különböző *N*, és/vagy *O*-tartalmú heterogyűrűk kialakításához felhasználható értékes szintonokat változatos reaktivitású szubsztituenseket hordozó aldehidek felhasználásával, *Claisen-Schmidt* kondenzációs reakciókban kívántuk előállítani. Hasonló, arilaldehidekkel lúgos etanolban végzett átalakítások a 17-ketoszteroidok esetében a szteránváz D-gyűrűjén a megfelelő, 16-szubsztituált származékok kizárólagos képződéséhez vezettek mind szobahőmérsékleten,¹³⁴ mind pedig forralás mellett.¹³⁵ Az A-gyűrű esetén azonban az alkenilcsoport kialakítása során számolnunk kellett a C-3 karbonilcsoport melletti két α -helyzetű szénatom meglétével is, ugyanis a C2 és C4 szénatomok hozzáférhetősége régiószelektivitási problémát vet fel. Kezdetben a DHT benzaldehyddel (**1a**) végrehajtott reakcióját tanulmányoztuk (**27. ábra**). Lúgos etanos közegben azt tapasztaltuk, hogy bár szobahőmérsékleten hosszabb reakcióidő (3 óra) volt szükséges a teljes konverzióhoz, a reakció szelektivitása a VRK követés alapján jobbnak bizonyult, mint az etanol forráspontján végzett reakció esetében, és a kívánt 2-benzilidén származékot (**2a**) kiváló hozammal (92%) nyertük. A magasabb hőmérséklet vagy a MW fűtési technika alkalmazása ugyanakkor a 4-benzilidén származék keletkezésének kedvezett. A *Claisen-Schmidt* reakciót ezután a **27. ábrán** található reaktánsokra kiterjesztve azt tapasztaltuk, hogy a különböző elektronikus természetű, ennél fogva változatos reaktivitású (hetero)arilaldehidek (**1b–k**) eltérő reakciókörülmények használatát igényelték. Az **1b–g** arilaldehidek esetében a reakcióidők nagymértékben függtek az aromás gyűrűn található szubsztituens minőségétől. Elektronküldő csoportok esetén (CH₃, OMe), a karbonil szénatom csökkent elektrofil természete miatt szobahőmérsékleten hosszabb reakcióidők voltak szükségesek a kívánt termékek (**2b–d**) régiószelektív képződéséhez, a szteroid enoláttal szembeni csökkent reakciókészség miatt. A *p*-fluorbenzaldehyddel (**1e**) esetében a benzaldehydhez hasonló reaktivitást tapasztaltunk, azonban aldehydforrásként elektronvonzó klór- (**1f**) vagy brómatomot (**1g**) tartalmazó reagenseket felhasználva, valamint az **1h–j** heteroaril-aldehidek esetében a megnövekedett reaktivitás miatt alacsonyabb hőmérsékletet kellett alkalmaznunk a megfelelő szelektivitás eléréséhez.



R-CHO	R	Hőmérséklet	Idő	Termék	Hozam (%) ^a
1a		forralás	30 perc	2a	74
1a		25 °C	3 óra	2a	92
1a		80 °C (MW)	10 perc	2a	69
1b		25 °C	4 óra	2b	87
1c		25 °C	4 óra	2c	89
1d		25 °C	4 óra	2d	89
1e		25 °C	3 óra	2e	91
1f		0 °C	3 óra	2f	90
1g		0 °C	3 óra	2g	86
1h		0 °C	1 óra	2h	84
1i		0 °C	3 óra	2i	83
1j		0 °C	3 óra	2j	69
1k		forralás	16 óra	2k ^c	47 ^c
1l ^b		-10 °C	3,5 óra	2l	70

^a A termékek oszlopkromatográfias tisztítást követő hozamai.

^b A szintézist a kutatócsoportunkban korábban leírt módon valósítottuk meg.⁹¹

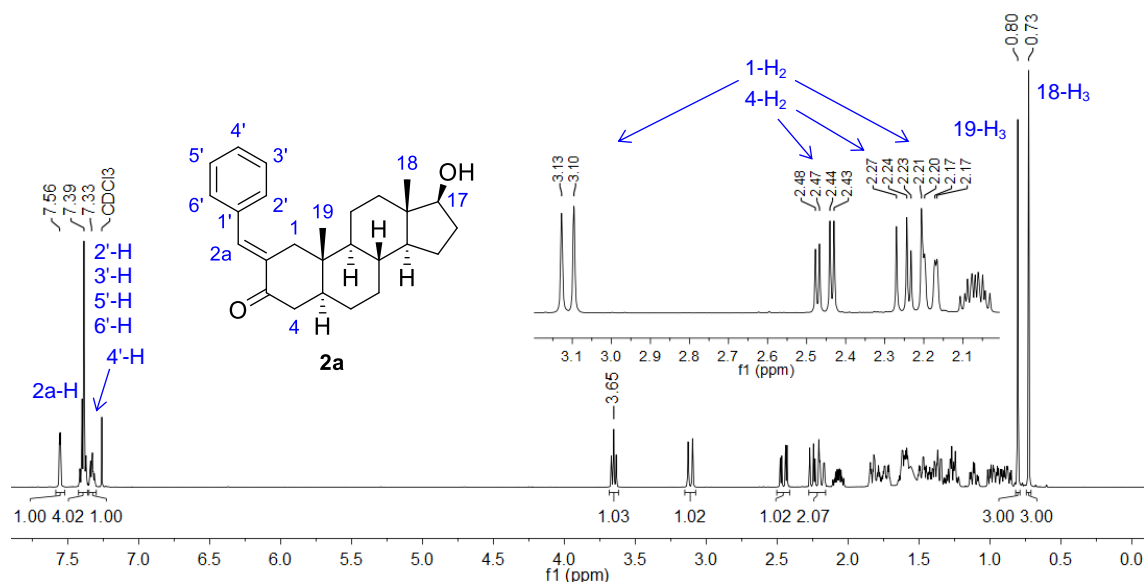
^c A védőcsoport (MOM)¹³⁶ eltávolítása után nyert *p*-hidroxi-benzilidén termék.

27. ábra: A 2-(hetero)arilidén-DHT származékok előállítása¹³¹

Kezdeti kísérleteink a *p*-hidroxi-benzilidén származék előállítására a reagens rendkívül alacsony reakciókészsége miatt sikertelennek bizonyultak, azonban az aldehid fenolos hidroxilcsoportjának a kutatócsoportban korábban alkalmazott metoximetil (MOM) csoporttal történő véde¹³⁶ után a megfelelő köztterméket már sikerült közepes hozammal (47%) előállítanunk. Vizes-metanolos sósavval történő kezelés hatására, a

védőcsoport eltávolításával így a kívánt 2-hidroxibenzilidén származékhoz (**2k**) jutottunk. A **2l** kódjelű 2-etilidén származék előállítását a kutatócsoportunkban korábban leírt módon valósítottuk meg.⁹¹

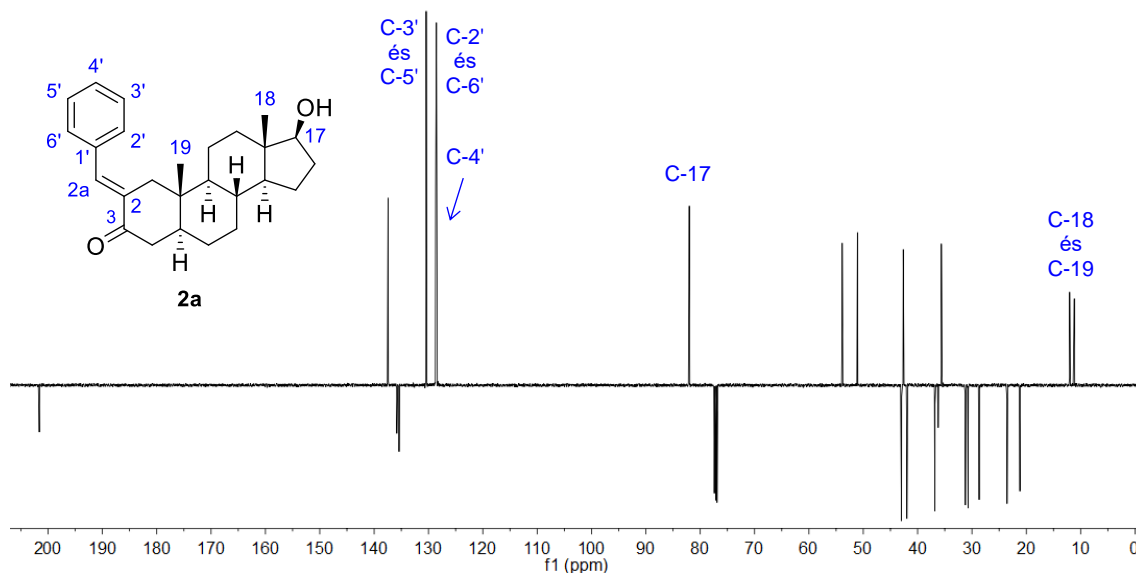
A szintetizált α,β -telítetlen enon molekularészt tartalmazó termékek szerkezetét minden esetben ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópai módszerekkel, valamint ESI-MS segítségével igazoltuk. A **2a** vegyületről CDCl_3 -ban felvett ^1H -NMR spektrumon látható, hogy a reakciócentrumtól távol elhelyezkedő protonok karakterisztikus jelei nem változtak a kiindulási DHT-hoz képest, azonban az $\delta_{\text{H}} = 7,00$ ppm feletti tartományban megfigyelhető a reagensből beépült aromás gyűrű, valamint $\delta_{\text{H}} = 7,56$ ppm-nél a C-2a kettős kötésű szénatomon található proton szingulett jele is (**28. ábra**). Az A-gyűrű 1- H_2 és 4- H_2 protonjainak jellegzetes felhasadása szintén a feltételezett szerkezetet, azaz az arilidén molekularész kiépülését támasztotta alá a C-2 helyzetben.



28. ábra: A **2a** 2-benzilidén-DHT származék ^1H -NMR spektruma (25 °C, CDCl_3)

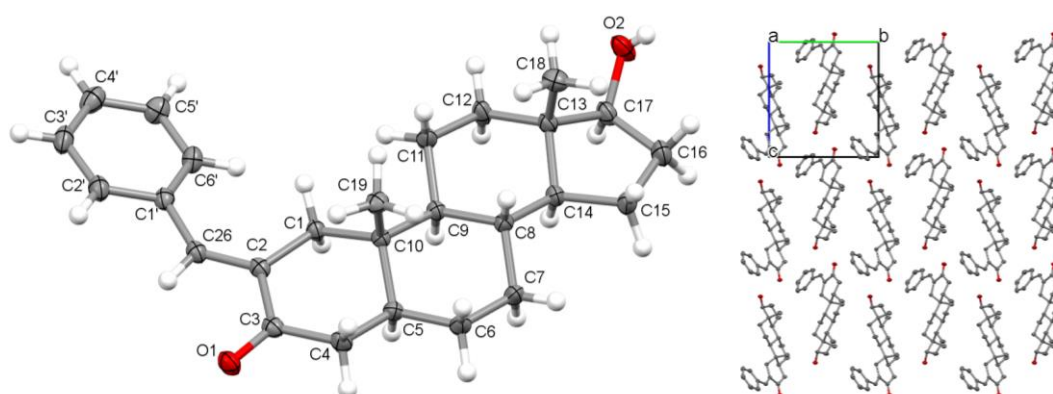
A C-2–C-2a kötés mentén történő gátolt rotáció két konfigurációs izomer jelenlétét feltételezi, azonban mivel a korábban előállított **2l** etilidén származék esetében az általában stabilisabb, így kedvezményezett (*E*)-sztereoizomer már az 1- H_2 és 21- CH_3 protonok közötti NOESY korrelációk segítségével igazolásra került,⁹¹ az újonnan előállított, nagyobb térkitöltésű szubsztituenseket hordozó strukturális analogonok esetében az említett sztereoizomer oldatban jó bizonyossággal feltételezhető.

A **2a** vegyület APT pulzusszekvenciával felvett ^{13}C -NMR spektrumán az aromás tartományban a fenilgyűrűhöz tartozó CH szénatomokhoz, valamint a C-2a szénatomhoz tartozó jelek pozitív, míg a C-2, C-1' és $\delta_{\text{C}} = 200$ ppm körül a C-3 karbonil szénatomokhoz tartozó jelek negatív csúcsokként jelennek meg (**29. ábra**).



29. ábra: A **2a** 2-benzilidén-DHT származék APT pulzusszekvenciával felvett ^{13}C -NMR spektruma (25 °C, CDCl_3)

A szilárd fázisú molekula és kristályrácsszerkezetet a **2a** vegyület esetében együttműködő partnereink segítségével SXRD-val is meghatároztuk. Ehhez a megfelelő minőségű egykristályt a minta metanolban készült oldatának kontrollált elpárologatásával kaptuk.



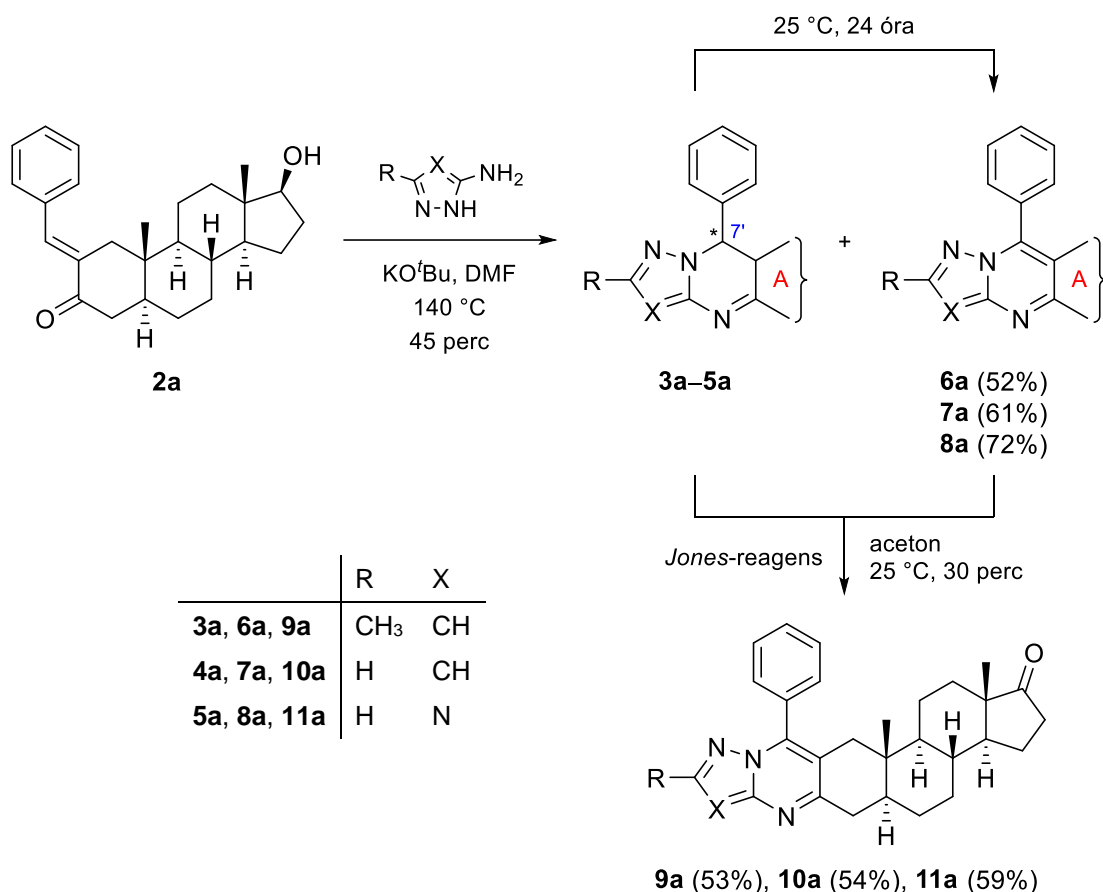
30. ábra: A **2a** kristályszerkezetének ORTEP reprezentációja atomszámozással (bal oldalt) és a molekulák csomagolási elrendeződése (jobb oldalt)¹³¹

A molekula a monoklin kristályrendszerben kristályosodott a $P2_1$ tércsoportban. Az ORTEP ábrázolást (az eltolódási paraméterek 50%-os valószínűségi szinten vannak megrajzolva), a vegyület (hidrogénatomok nélküli) atomszámozását és a csomagolási elrendeződést az „a” krisztallográfiai irányból a **30. ábra** szemlélteti.

4.2. Androsztánvázhhoz kondenzált azolo[1,5-*a*]pirimidinek szintézise¹³¹

A munkánk következő részében az előállított, A-gyűrűn módosított származékok (**2**) gyűrűzárási reakcióit terveztük különböző aminoazol (3-aminopirazol, 3AP, 3-amino-5-metilpirazol, 3A5MP és 3-amino-1,2,4-triazol, 3AT) reagensek felhasználásával. A kezdeti kísérletek során a reakciókörülmények optimalizálása érdekében a **2a** benzilidén származékot használtuk fel modellvegyületként. A szakirodalomban a megfelelő pirazolo[1,5-*a*]- és triazolo[1,5-*a*]pirimidinek előállítását általában poláris protikus oldószerekben (EtOH, *n*-BuOH), kálium-*tert*-butilát (KO^tBu) felhasználásával valósították meg,^{106,110} azonban a teljes konverzióhoz általában hosszú reakcióidők voltak szükségesek az alkalmazott oldószer forráspontján. Az EtOH-ban végzett kísérleteink hasonló eredményeket mutattak mind a három felhasznált aminoazol reagens esetében, ezért a reakciósebesség növelése érdekében a gyűrűzárási reakciókat megkíséreltük MW reaktorban is kivitelezni. A VRK-s futtatások során megjelenő melléktermékek nagy száma miatt azonban a továbbiakban a fűtési technika cseréjével kapcsolatos törekvéseinket elvetettük. Azt tapasztaltuk, hogy bázisként KOH-t alkalmazva az átalakulások 3 órát igényeltek konvencionális melegítés mellett. Ezt követően megkíséreltük az alkalmazott oldószer cseréjét. *N,N*-dimetil-formamidban (DMF) 140 °C-on a heterociklizációk mindössze 45 perc alatt lejártszódtak, melyet színváltozás kísért (**31. ábra**). A VRK-s követés során a **2a** teljes átalakulása mellett két új, a kiindulási anyagnál kisebb R_f értékkel jelentkező folt megjelenését tapasztaltuk. A feldolgozás és az oszlopkromatográfiás elválasztás után az NMR spektroszkópiai vizsgálatok alapján bebizonyosodott, hogy a felső folt mindhárom esetben a kívánt termékhez (**6a–8a**) tartozott, míg az alsó a két nem oxidált epimer (**3a–5a**) keverékének felelt meg. Utóbbi, a heterogyűrűn részlegesen telített dihidroazolopirimidin epimerek az alkalmazott oszlopkromatográfiás körülmények között szétválaszthatatlannak bizonyultak. Amennyiben azonban a reakcióelegyet a reakció lejátszódását követően további 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, az epimerek keverékének teljes oxidációját tapasztaltuk, és a VRK foltok száma kettőről egyre redukálódott. A három

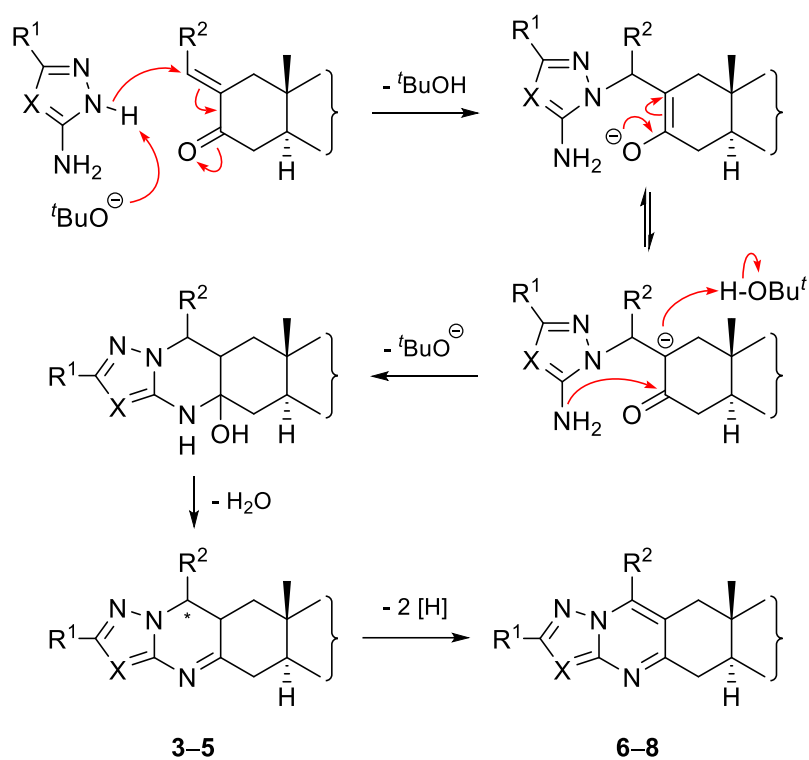
felhasznált reagens közül a 3AT-vel nyert termék, a **8a** triazolo[1,5-*a*]pirimidin esetében tapasztaltuk a legnagyobb hozamot (72%), míg a 3A5MP esetében már csak közepes hozammal (52%) kaptuk a **6a** terméket. A pirazolok 3AT-hoz viszonyított csökkent reaktivására utalt az oszlopkromatográfiás tisztítás során jelentkező kevés át nem alakult **2a** kiindulási anyag jelenléte is, azonban ez önmagában nem magyarázta a tapasztalt közepes hozamokat, melyek valószínűleg inkább egy, az oszlopkromatográfia során a szilikagélhez erősen kötődő poláris melléktermék keletkezésére vezethetők vissza.



31. ábra: A pirazolo[1,5-*a*]- és triazolo[1,5-*a*]pirimidinek előállítása **2a**-ból¹³¹

A kísérleti eredményekre magyarázatot adhat a **32. ábrán** bemutatott feltételezett reakciómechanizmus. A felhasznált aminoazol reagensek nagyon gyenge savak, így erős bázisra van szükség a gyűrűk nitrogénatomjainak deprotonálásához. Mivel a poláris aprotikus DMF-ban a KO^tBu bázicitása nagyobb (az oldószer csak a K⁺ elleniont képes szolvatálni, a *t*-BuO⁻ aniont nem),¹³⁷ az optimalizált reakciókörülményekkel elért rövidebb reakcióidők az első lépés, azaz az enonra történő *aza-Michael*-addíció sebességének növekedésével magyarázhatók.

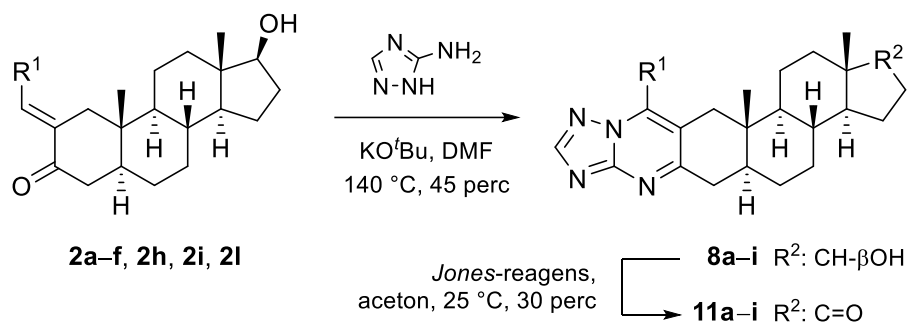
A pirimidinek alacsonyabb hozamai a heterociklizáció során keletkező poláris intermedierek csökkent vízeliminációra való hajlamával is értelmezhetők. Amennyiben a nyers reakcióelegyeket (**3a–5a**) spontán oxidáció helyett extraháltuk, majd Jones-reagenssel kezeltük acetonban, a dihidropirimidin-gyűrű mellett a 17 β -hidroxilcsoport is oxidálódott, és a feldolgozás után a megfelelő 17-onokat (**9a–11a**) nyertük közepes hozamokkal. Kísérletet tettünk a **8a** triazolo[1,5-*a*]pirimidin háromkomponensű, *one-pot* előállítására is közvetlenül DHT-ból, azonban a hozzávetőlegesen megegyező, esetenként rosszabb hozamok, valamint az előző fejezetben bemutatott α,β -enon molekularészt tartalmazó termékek (**2a–k**) potenciális farmakológiai aktivitása miatt a multikomponensű reakciókkal kapcsolatos vizsgálatainkat elvetettük.



32. ábra: Az azolo[1,5-*a*]pirimidinek (**6–8**) keletkezésének feltételezett mechanizmusa¹³¹

Mivel a legjobb hozamot a 3AT reagensként történő felhasználásával sikerült elérnünk, egyes, a **4.1** fejezetben bemutatott (hetero)arilidén származékokat (**2a–f**, **2h**, **2i**, **2l**) ezek után A-gyűrűhöz kondenzált triazolo[1,5-*a*]pirimidinek előállítására használtuk fel az optimalizált reakciókörülmények között. A **33. ábrán** összefoglalt kísérleti eredmények szerint a heterociklizációt követő spontán oxidáció a legtöbb esetben jó hozamokkal vezetett a megfelelő termékekhez (**8b–e**, **8g–i**), azonban a benzolgyűrűn elektronvonzó klóratomot hordozó **2f** reakciója során oxidálószerként 5,6-diciano-2,3-

diklór-1,4-benzokinont (DDQ) kellett alkalmaznunk. A nyers reakcióelegy feldolgozása után a visszamaradó anyagot 1,4-dioxánban oldva a heteroaromatizáció MW besugárzás alkalmazásával 5 perc alatt, 120 °C-on lejátszódott a kívánt **8f** terméket eredményezve. A vegyülettárat a korábban bemutatott módon, az **5**-ös és **8**-as vegyületeket egyaránt tartalmazó nyers reakcióelegyek Jones-reagenssel történő kezelésével egészítettük ki, 17-on származékokat (**11b-i**) nyerve.



Enon	R ¹	Termék	Hozam (%) ^a	Termék ^c	Hozam (%) ^a
2a		8a	72	11a	59
2b		8b	76	11b	62
2c		8c	77	11c	66
2d		8d	71	11d	59
2e		8e	73	11e	57
2f ^b		8f	65	11f	62
2h		8g	59	11g	55
2i		8h	62	11h	57
2l	H ₃ C-	8i	69	11i	52

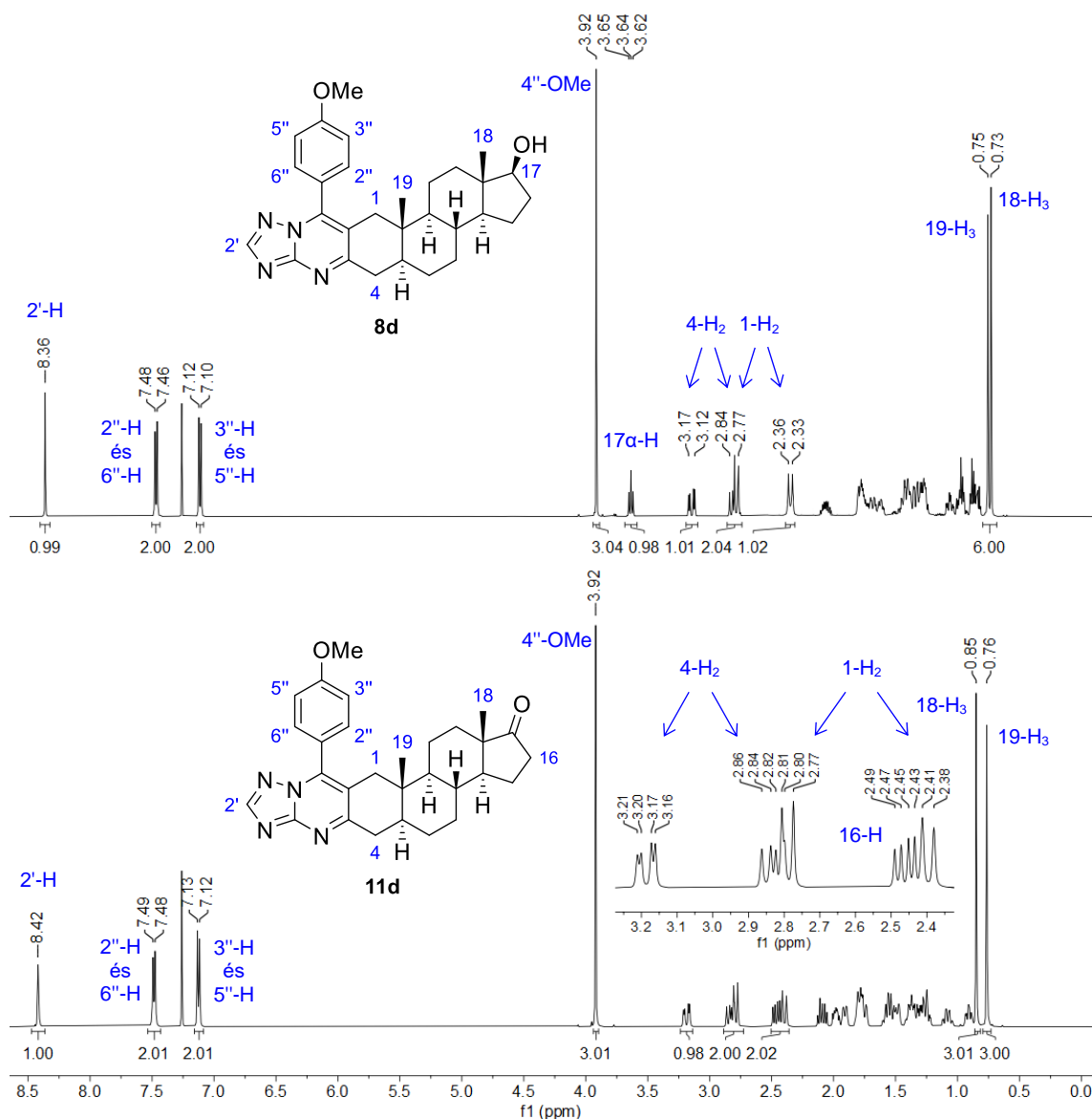
^a A termékek oszlopkromatográfias tisztítást követő hozamai.

^b A heterociklizációt követően a heterogyűrűt DDQ-val oxidáltuk.

^c A Jones-oxidációt nem a tiszta **8** termékeken, hanem a heterociklizáció **5**-öt és **8**-at egyaránt tartalmazó nyerstermékein hajtottuk végre.

33. ábra: Az 5 α -androsztánváz A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált triazolo[1,5-a]pirimidinek szintézise¹³¹

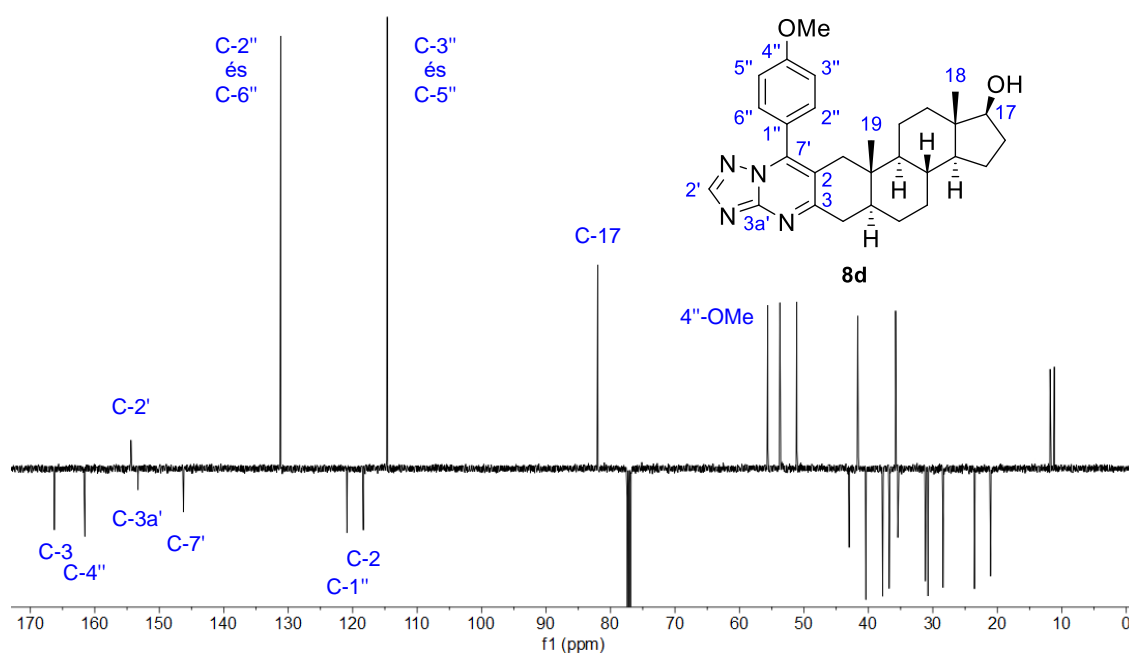
Az előállított termékek szerkezetét oszlopkromatográfias tisztításukat követően ^1H - és ^{13}C -NMR, bizonyos esetekben pedig 2D-NMR mérések segítségével igazoltuk. A 17-hidroxivegyületek (**6a**, **7a**, **8**) és oxidált származékaik (**9a**, **10a**, **11**) ^1H -NMR spektrumait összehasonlítva jól látható, hogy a C-18 és C-19 anguláris metilcsoportok protonjaihoz tartozó csúcsok felcserélődtek (**34. ábra**).



34. ábra: A **8d** (fent), valamint a **11d** (lent) ^1H -NMR spektrumai (25 °C, CDCl_3)

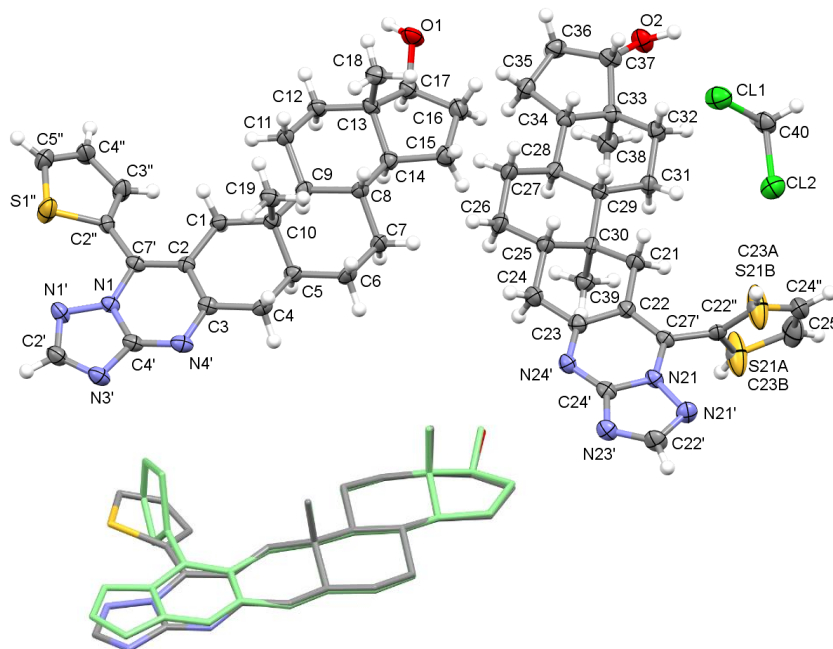
Ennek oka, hogy a 17-onok esetében a 18- H_3 protonok a karbonilcsoport erős elektronvonzó hatása miatt kevésbé árnyékolt környezetbe kerülnek, így a három egyenértékű protonnak megfelelő szingulett magasabb kémiai eltolódással, $\delta_{\text{H}} = 0,85$ ppm-nél jelentkeznek.

A 16-H₂ protonok kisebb térerőnél található multipllett csúcsai szintén a karbonilcsoport jelenlétét és az oxidáció sikerességét igazolja, ahogy a 17 α -H proton tripllett jelének hiánya is. Az alifás tartományban a különböző kémiai környezetben lévő 1-H₂ protonok jelei két azonos csatolási állandójú dublettként, a 4-H₂ protonokhoz tartozó jelek pedig az egymással történő geminális, valamint a szomszédos C-5 szénatomon található egyetlen protonnal történő csatolás miatt két dupla dublettként jelennek meg. Az aromás tartományban a megfelelő (hetero)aril származékok aromás gyűrűihez rendelhető protonok jelein kívül a pirimidin heterogyűrűhöz tartozó protonok jelei, valamint a triazol származékok (**8**, **11**) esetében a 2'-H szingulett, a metilpirazolok (**6a**, **9a**) esetében a 3'-H szingulett, a szubsztituálatlan pirazolok (**7a**, **10a**) esetében pedig két egymással csatoló dublett (2'-H, 3'-H) jel látható. Az ¹H és ¹³C korrelációkat két reprezentatív származék (**7a**, **8a**) esetében 2D-NMR mérések (HSQC és HMBC) segítségével állapítottuk meg. A *p*-metoxifenil szubsztituenst hordozó **8d** vegyület APT pulzusszekvenciával felvett ¹³C-NMR spektrumán az alifás tartományban a vázhoz tartozó pozitív CH (C-8, C-5, C-14, C-9) és CH₂ jelek, míg magasabb kémiai eltolódás értékeknél a kondenzált heterociklus szénatommagjaihoz tartozó jelek láthatók (**35. ábra**). Megjegyzendő, hogy bizonyos származékok esetében ez utóbbiak közül a magas szkenszám ellenére sem volt mindegyik megfigyelhető, valószínűleg azok hosszú relaxációs ideje miatt.



35. ábra: A **8d** APT pulzusszekvenciával felvett ¹³C-NMR spektruma (25 °C, CDCl₃)

Egy reprezentatív, tiofénygyűrűt hordozó származék (**8h**) kristályszerkezetét SXRD-val is alátámasztottuk együttműködő partnereink segítségével (**36. ábra**). Az egykristályt a vegyület $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ elegyében készült oldatának kontrollált elpárologatásával nyertük.

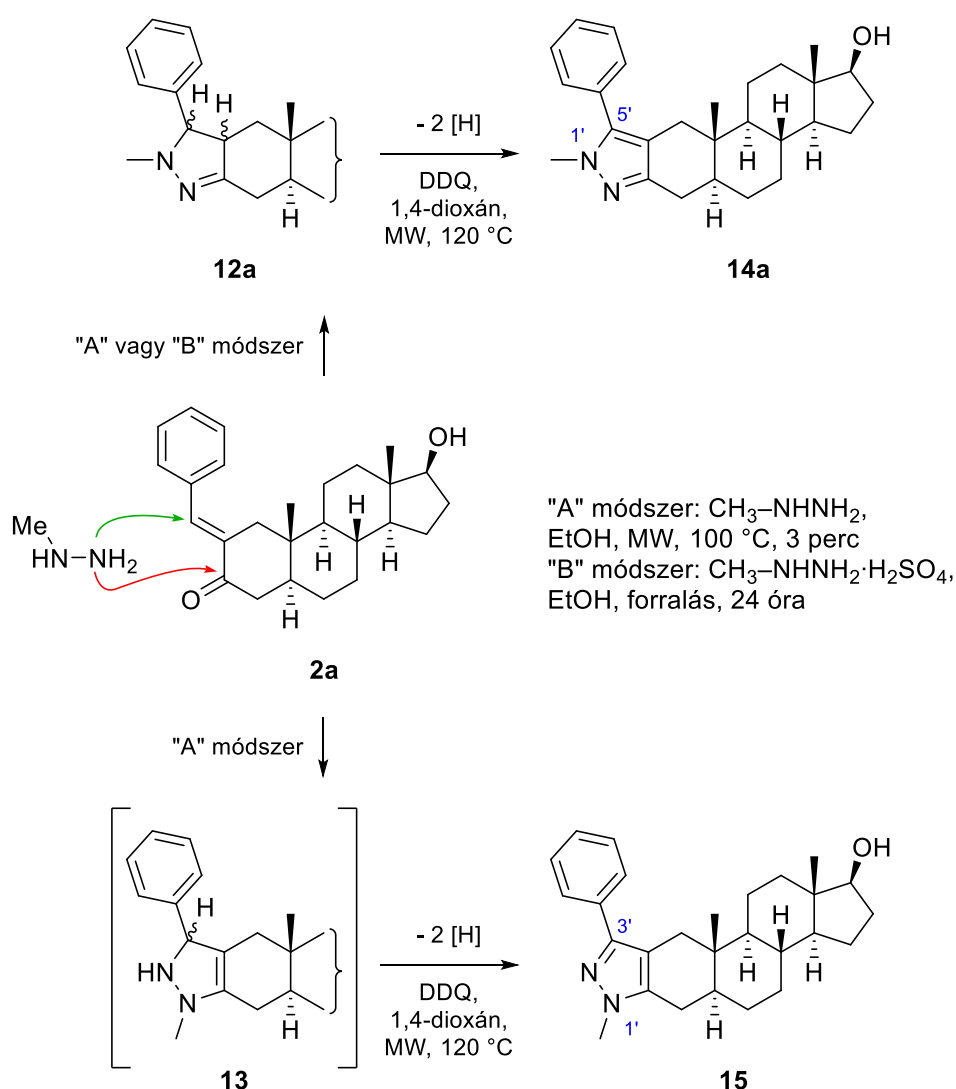


36. ábra: A **8h** aszimmetrikus egységének ORTEP reprezentációja atomszámozással (fent) és az aszimmetrikus egység két molekulájának átfedő ábrázolása (lent, az 1. molekula elemek szerint, a 2. molekula zölddel van színezve)¹³¹

A **8h** esetében a molekula a monoklin kristályrendszerben kristályosodott a $P2_1$ tércsoportban, a kristály aszimmetrikus egysége egy CH_2Cl_2 molekulát és két **8h** molekulát tartalmazott. Ezek átfedett reprezentációja (**36. ábra**, lent) jól mutatja a tiofénygyűrű különböző helyzeteit, mely az 1. molekulában az alapváz gyűrűivel egy síkban, míg a 2. molekulában az alapváz síkjára közel merőlegesen helyezkedik el. A forgásszabadságban mutatkozó különbségek a szomszédos molekulákkal való másodlagos kölcsönhatásokra vezethetők vissza.

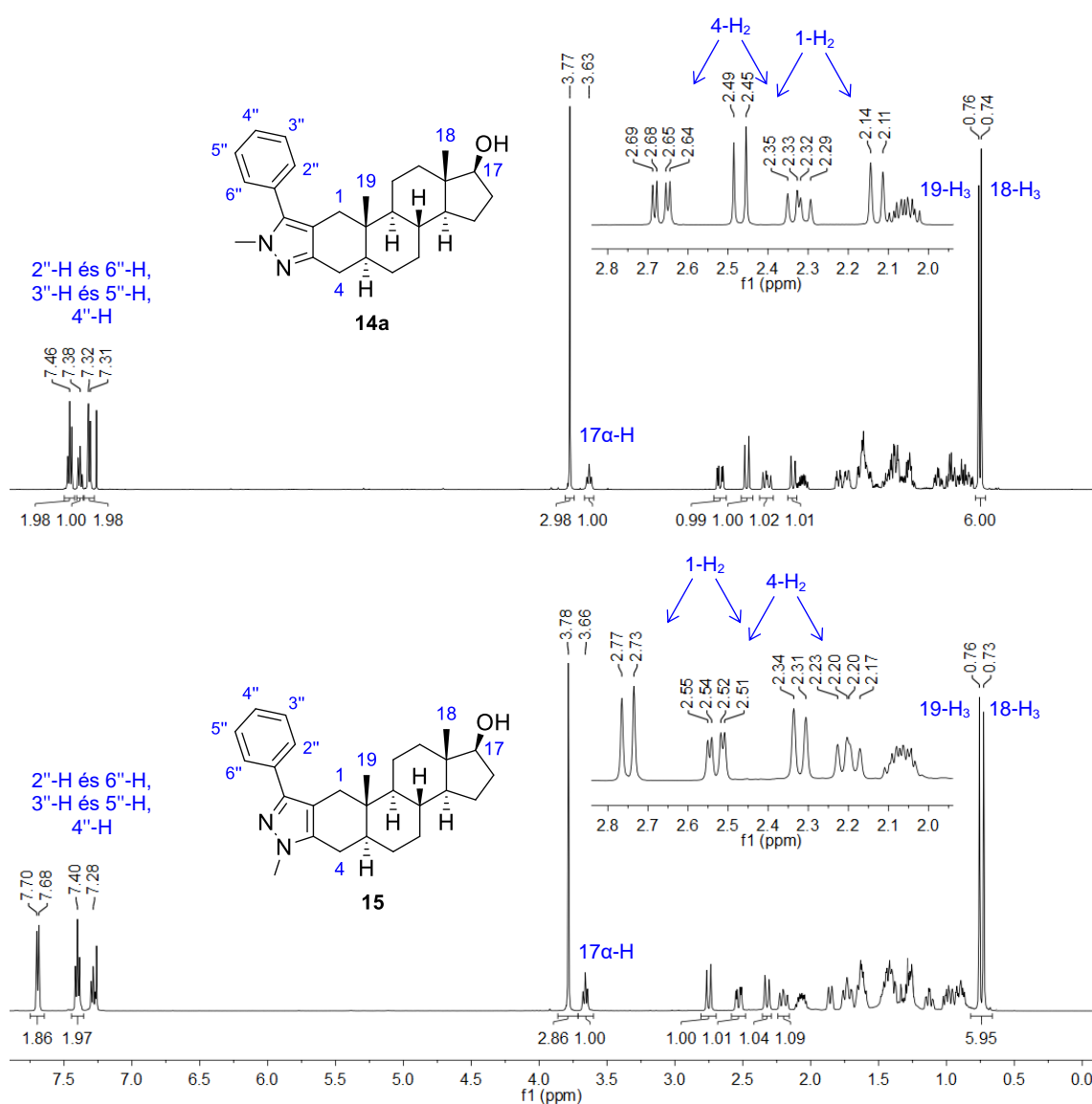
4.3. Androsztánvázhoz kondenzált diszubsztituált pirazolok szintézise¹³²

Kutatócsoportunk korábbi eredményeit figyelembe véve⁹¹ a kísérleti munkánk következő szakaszában a farmakológiai vizsgálatok során ígéretes eredményeket mutató, a szteránváz A-gyűrűjéhez kondenzált diszubsztituált pirazolok (ld. **14. ábra**) régióizomerjeinek szintézisét terveztük. Bizonyos előállított enonok (**2a**, **2b**, **2d-i**, **2k**, **2l**) gyűrűzárási reakcióit metilhidrazin reagenssel terveztük végrehajtani. Kezdeti kísérleteink során a **2a** benzilidén származékot EtOH-ban reagáltattuk a reagens szabad bázis formájával, MW reaktorban, 3 perces besugárzási idő alkalmazásával (**37. ábra**, "A" módszer).



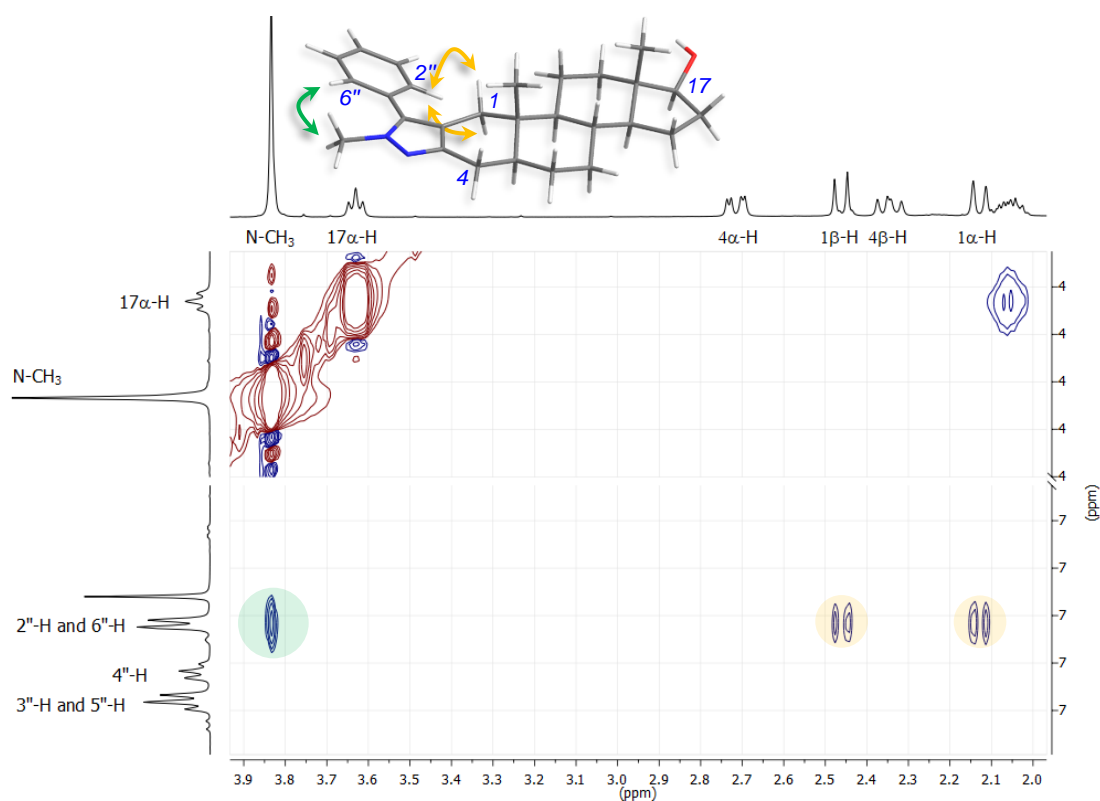
37. ábra: Az 5 α -androsztánváz A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált 1',3'- és 1',5'-diszubsztituált pirazolok szintézise¹³²

Ekkor a kromatogramok alapján a kiindulási anyag teljes átalakulásán kívül négy új folt megjelenését tapasztaltuk. A reakcióelegy feldolgozását követően a képződött anyagokat oszlopkromatográfia segítségével választottuk el, szerkezetüket pedig 1D- és 2D-NMR spektroszkópiás módszerekkel igazoltuk. A négy termékből kettő a heterociklizáció és az azt követő autooxidáció során képződő pirazol régióizomer (**14a** és **15**), kettő pedig a **14a** heteroaromás főtermék **12a** pirazolin prekursor diasztereomer párja volt. A két pirazol származék $^1\text{H-NMR}$ spektrumai (**38. ábra**) közti különbségek a $\delta_{\text{H}} = 2,00\text{--}3,00$ ppm közötti, valamint a $\delta_{\text{H}} = 7,00$ ppm feletti aromás tartományban mutatkoznak, ahol a reakciócentrumhoz közel eső protonok jelei találhatók.

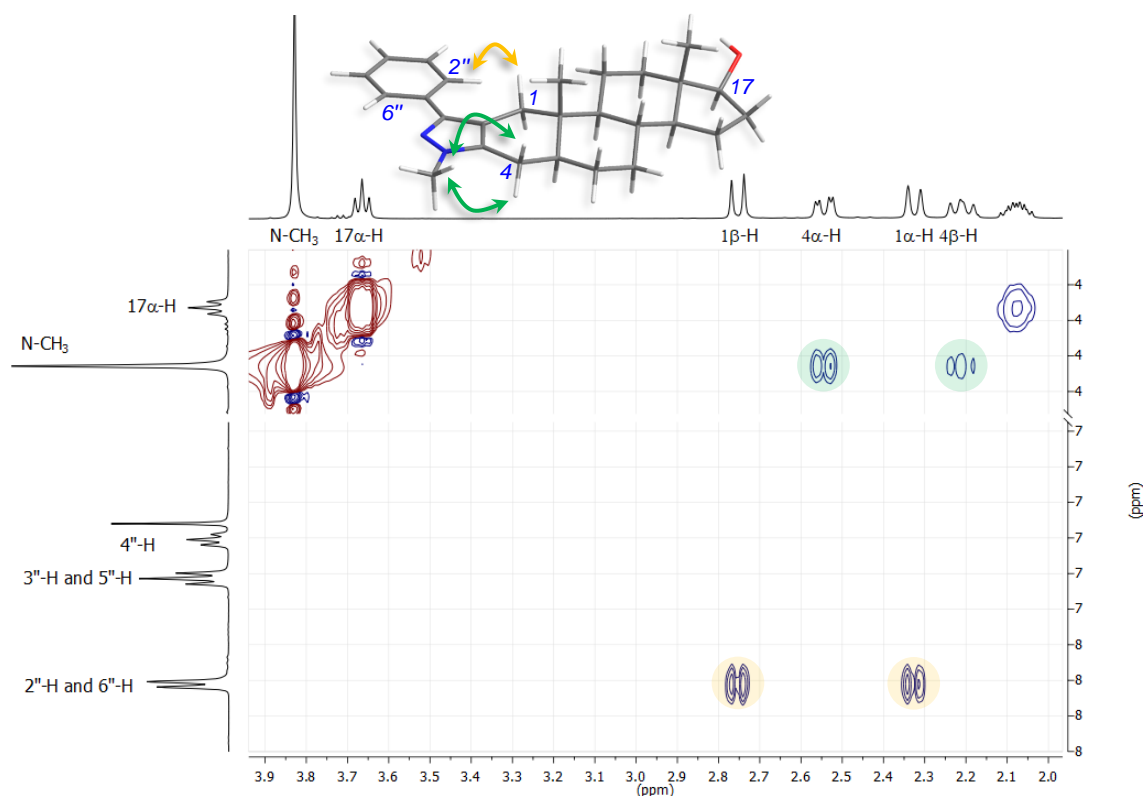


38. ábra: A **14a** (fent), valamint a **15** (lent) $^1\text{H-NMR}$ spektruma ($25\text{ }^\circ\text{C}$, CDCl_3)

A C-1 és C-4 szénatomokon található hidrogénekhez tartozó jelek $\delta_H = 2,10$ ppm felett jelentkeznek a heteroaromás gyűrű közelsége miatt, a tapasztalt fordított sorrend pedig a szerkezeti különbségre utal. A régióizomerek megkülönböztetésének érdekében a karakterisztikus jelek azonosítását követően (HSQC, HMBC) a termékek NOESY spektrumait is megvizsgáltuk (39. és 40. ábra). A **14a** vegyület esetében a pirazolgyűrűn található metilsoport ekvivalens protonjainak szingulett jele keresztcsúcsot adott a kiindulási anyagból származó benzolgyűrű 2''-H és 6''-H aromás hidrogénjeihez tartozó jeleivel. Ez utóbbi protonok a szteránváz C-1 szénatomján található protonokkal szintén keresztcsúcsot adtak, ami azok térbeli közelségét bizonyítja. A **15** származék esetében ezzel szemben az utóbbi két aromás proton dublett csúcsa a C-1 protonok jelein kívül a pirazolgyűrű *N*-CH₃ szingulettjével adott korrelációt.



39. ábra: A **14a** 1',5'-pirazol 2D-NMR NOESY spektrumának részlete



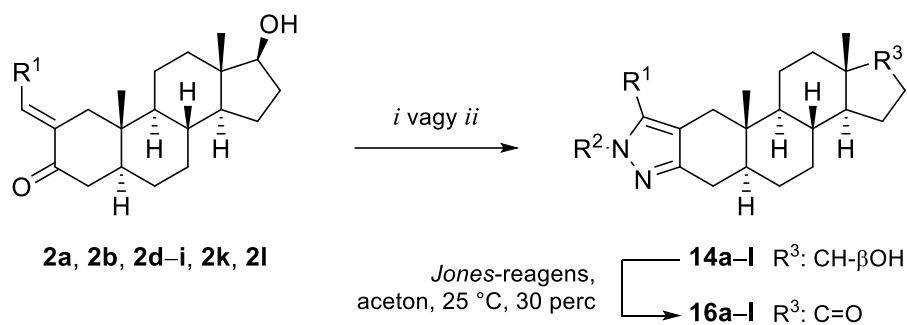
40. ábra: A **15** 1',3'-pirazol 2D-NMR NOESY spektrumának részlete

Az tapasztalataink tehát összhangban voltak az irodalomban hasonló származékokon korábban bemutatott eredményekkel a spontán oxidációs hajlammal kapcsolatban.¹³⁸ Az 1',3'-diszubsztituált pirazol (**15**) előanyagát – mivel az a reakció során csak kisebb mennyiségben, melléktermékként képződött – nem tudtuk kimutatni.

Annak érdekében, hogy a tapasztalt részleges spontán oxidációt teljessé tegyük, valamint a termékek számának csökkentése és az oszlopkromatográfiás elválasztás megkönnyítése végett a reakcióelegy tisztása előtt egy oxidációs lépést vezetünk be. Különböző oxidálószeres kipróbálása után választásunk végül ismét a DDQ-ra esett, melyet korábban sikeresen alkalmaztak hasonló pirazolin-pirazol átalakítások során.^{29,139} Oldószerként 1,4-dioxánt alkalmaztunk, és az oxidációt hagyományos melegítés mellett hajtottuk végre, így azonban a reakcióelegy vízre öntését követő extrakció rendkívül nehézkesnek bizonyult. A reakciókörülmények optimalizálásával, MW besugárzás alkalmazásával végül sikerült elérnünk, hogy a vízre csepegtetés során a termék csapadék formájában leváljon, ami jelentősen megkönnyítette a feldolgozást. Ahogy azt vártuk, az oxidáció a két lehetséges pirazol régióizomer (**14a** és **15**) körülbelül 2:1 arányú keverékét eredményezte, melyek oszlopkromatográfiával már hatékonyan elválaszthatók voltak, és a **14a** származékot közepes hozammal (57%) kaptuk.

Érdekes módon amennyiben a reakciót metilhidrazin-szulfát reagenssel, hagyományos melegítés mellett végeztük (**37. ábra**, "B" módszer), kizárólag az 1',5'-diszubsztituált pirazol (**14a**) képződését tapasztaltuk, a pirazolin előanyag diasztereomer párjának (**12a**), és a **15** pirazol régióizomer megjelenése nélkül. Mivel az 1',3'-diszubsztituált származékhoz (**15**) vezető reakciót első lépésében a metilhidrazin **2a** vegyületre történő 1,4-addíciója kinetikai kontroll alatt áll (**37. ábra**, zöld nyíl), a **13** gyűrűzárt pirazolin prekursor gyors dehidrogéneződésén keresztül kis mennyiségben ez a termék is képződhet MW besugárzás alkalmazása esetén, rövid reakcióidők mellett. Ezzel szemben a hosszabb reakcióidő és a forralás a termodinamikailag stabilisabb 1',5'-diszubsztituált régióizomer (**14a**) képződésének kedvezett a reagens karbonil szénatomra történő nukleofil támadását, majd a reagens közbülső nitrogénjének intramolekuláris 1,4-addícióját követő gyűrűzárás és oxidáció által (**37. ábra**, piros nyíl).¹³⁹

Az eddigi tapasztalatainkat felhasználva a következőkben **14a** terméket kiegészítve a további arilidén származékok (**2b**, **2d–i**, **2k**) és a 2-etilidén-DHT (**2l**) gyűrűzárását valósítottuk meg a "B" módszer szerint, és a megfelelő 1',5'-pirazol régióizomereket (**14b–i**) közepes és jó hozamokkal kaptuk (**41. ábra**). A legtöbb esetben a **2a** reakciójához hasonlóan spontán oxidációt tapasztaltunk, a benzolgyűrűn halogén szubsztituenst hordozó származékok (**2e–g**) esetében pedig a már bemutatott módon, DDQ felhasználásával tettük teljessé az oxidációt. A reakciókból származó nyerstermékek *Jones*-reagenssel történő kezelésével a vegyülettárat 17-onokkal (**16a–i**) is kiegészítettük. Mivel az előzetes flexibilis dokkolási tanulmányok ígéretes eredményeket mutattak diaril-szubsztituált származékokra vonatkozóan, három reprezentatív α,β -enon (**2a**, **2f**, **2k**) oxidatív gyűrűzárási reakcióját fenilhidrazin-hidrokloriddal is elvégeztük MW besugárzás alkalmazásával (**41. ábra**, *ii* körülmény). Az összehasonlító farmakológiai vizsgálatok érdekében a diaril-szubsztituált származékok (**14j–l**) D-gyűrűn oxidált analogonjait (**16j–l**) szintén előállítottuk.



Enon	R ¹	R ²	Termék	Hozam (%) ^b	Termék ^d	Hozam (%) ^b
2a		H ₃ C-	14a	80	16a	76
2b		H ₃ C-	14b	81	16b	74
2d		H ₃ C-	14c	79	16c	74
2e ^c		H ₃ C-	14d	66	16d	60
2f ^c		H ₃ C-	14e	69	16e	64
2g ^c		H ₃ C-	14f	63	16f	57
2h		H ₃ C-	14g	52	16g	46
2i		H ₃ C-	14h	58	16h	53
2l	H ₃ C-	H ₃ C-	14i	60	16i	54
2a			14j	84	16j	95
2f			14k	79	16k	91
2k			14l	90	16l	91

Reagensek és körülmények: *i*) R²-NH-NH₂·H₂SO₄, EtOH, forralás, 24 óra (**14a–i** esetében);
ii) R²-NH-NH₂·HCl, I₂, EtOH, MW, 100 °C, 2 perc (**14j–l** esetében).⁹¹

^b A termékek oszlopkromatográfiás tisztítás követő hozamai.

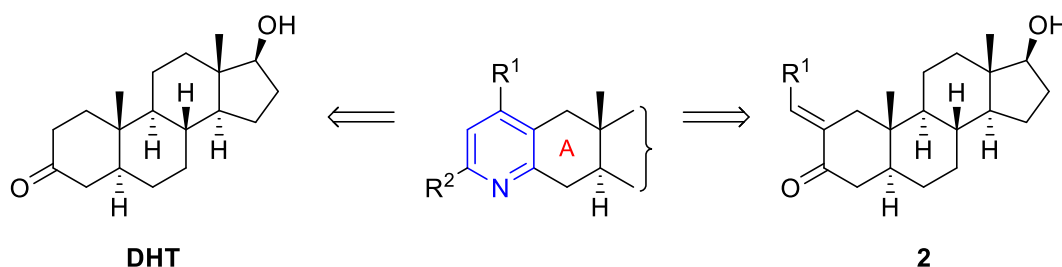
^c A heterociklizációt követően a heterogyűrűt DDQ-val oxidáltuk.

^d A Jones-oxidációt nem a tiszta **14** termékeken, hanem a heterociklizáció **12**-t és **14**-et egyaránt tartalmazó nyersteinjein hajtottuk végre.

41. ábra: Az 5α-androsztánváz A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált 1',5'-diszubsztituált pirazolok szintézise¹³²

4.4. Androsztánvázhoz kondenzált (di)szubsztituált piridinek szintézise¹³³

A 2.2. fejezetben ismertetett irodalmi előzmények alapján a következőkben A-gyűrűhöz kondenzált, különböző helyzetekben szubsztituált piridin származékok előállításával foglalkoztunk (42. ábra).

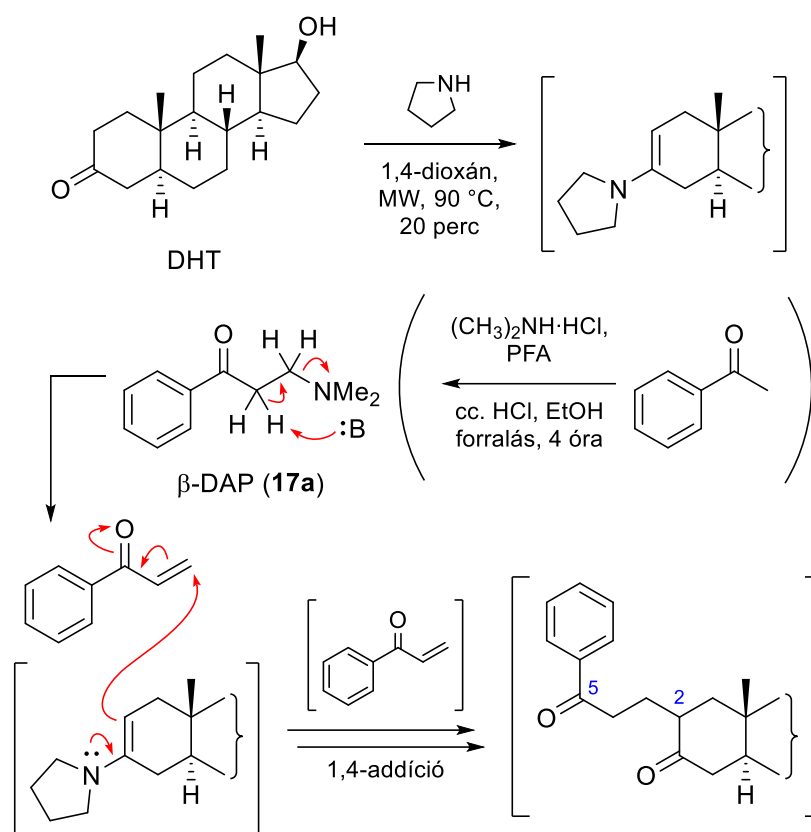


42. ábra: A kondenzált piridin heterociklusok kialakításának retroszintetikus terve

Megkíséreltük adaptálni a Dutta és munkatársai által, a kolesztánváz C-2 helyzetének módosítására leírt módszert szteránváz 1,5-bifunkciós vegyületek előállítására, azonban a DHT alapvázon sem szobahőmérsékleten, sem pedig forralás mellett nem tudtuk reprodukálni az kutatók által leírt hozamokat az *in situ* képzett kalkanokon keresztül.⁹² Az irodalmi előzmények szerint a reakció poláris, protikus oldószerben nem, poláris, aprotikus oldószerben pedig csak alacsony hozamokkal (~20%) megy végbe magas hőmérsékleten, toluolban azonban 6 óra szobahőmérsékleten történő kevertetéssel 90% körüli hozamokkal izolálták a termékeket. A hozamok közötti különbség feltehetően az alapvázak polaritáskülönbségével magyarázható, bár az alkalmazott toluol mennyiségének növelésével sem értünk el jobb eredményeket.

Így az eredeti terveinken módosítva, az első szintetikus lépésként a DHT A-gyűrűjének módosítását a kereskedelmi forgalomban is kapható 3-(dimetilamino)propiofenon-hidrokloriddal (β-DAP, **17a**) kívántuk végrehajtani annak érdekében, hogy a C-2 helyzetben régiószelektív módon egy diketon molekularészt nyerjünk. Az említett β-amino-keton-hidroklorid-sóból amin elimináción keresztül *in situ* képződhet a különböző gyűrűs ketonokkal végzett reakciók során a *Michael*-akceptorként viselkedő α,β-telítetlen keton.^{140,141} A DHT és a β-DAP *Mannich*-só (**17a**) közötti kezdeti kísérleteink során etanolban, hagyományos melegítés mellett, bázisként trietilamint (TEA) használva egy új termék megjelenését tapasztaltuk, azonban a teljes konverzió eléréséhez 24 óra reakcióidő sem tűnt elegendőnek.

Az alkilezési reakció elősegítésének érdekében ezután a TEA-t pirrolidinre cseréltük, oldószerként pedig a magasabb forrásponttal rendelkező 1,4-dioxánt alkalmaztuk. A DHT-ból így *in situ* képződő pirrolidin-énaminban található kettős kötés megnövekedett nukleofilitása a nitrogén nemkötő elektronpárjának elektronküldő hatásával magyarázható (43. ábra). A konvencionális, termikusan indukált kezdeti kísérletek után a MW-technika alkalmazását is megkíséreltük. A módosított körülmények között – egyfajta *Stork*-alkilezés szerint – az énamin jobb *Michael*-donorként már hatékonyabban reagált a **17a** *Mannich*-sóval MW besugárzás mellett.¹⁴²

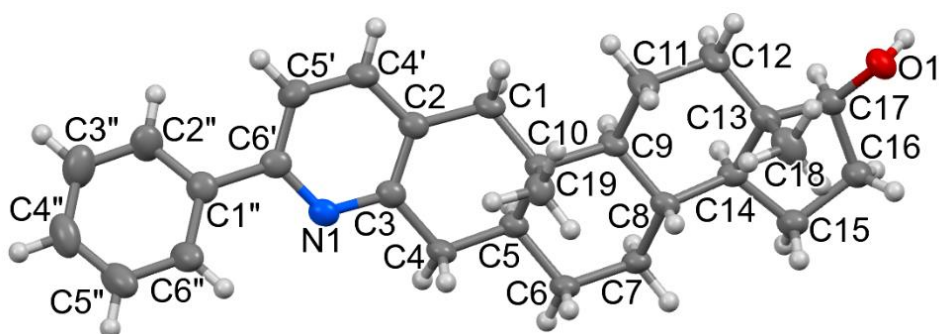


43. ábra: Az 1,5-diketon köztitermék *in situ* képződése β -DAP felhasználásával, a módosított *Stork*-alkilezés szerint

A reakció lejátszódásának VRK-s követése során 20 perces besugárzási idő elteltével csak kevés el nem reagált kiindulási anyagot, valamint az újonnan képződött 1,5-diketon vegyület feltjának megjelenését tapasztaltuk. Mivel ez utóbbi a kiindulási szteroiddal nagyon hasonló retenciós faktor értékeket mutatott többféle eluensrendszerben is, a nyersterméket további tisztítási lépés közbeiktatása nélkül alakítottuk tovább. Eleinte tandem módon kíséreltük meg a gyűrűzárást,

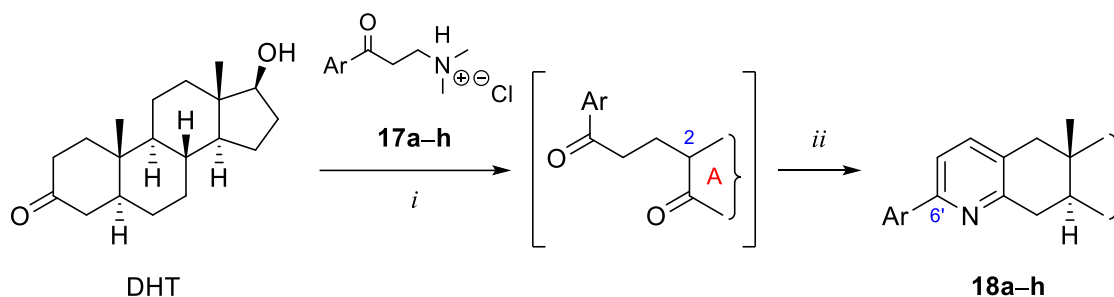
ammóniaforrásként hidroxilamin-hidrokloridot alkalmazva, azonban 1,4-dioxánban ESI-MS vizsgálatok alapján ilyen módon csak egy nemkívánatos diketoxim terméket tudtunk izolálni. Amennyiben azonban a nyersterméket bepároltuk, majd a visszamaradó anyagot etanolban oldottuk, a gyűrűzárást mikrohullámú reaktorban elvégezve, 10 perces besugárzási idő alkalmazásával a kívánt 6'-fenilpiridin származékhoz (**18a**) jutottunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítás során 1 v/v% TEA-t tartalmazó diklórmetán eluens alkalmazásával, jó hozammal (81%) nyertük a terméket, melynek szerkezetét ESI-MS, ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiai módszerek mellett SXRD-vel is igazoltuk együtműködő partnereink segítségével. Az egykristályt a minta diklórmetánban készült oldatának kontrollált elpárologtatásával kaptuk.

A molekula a monoklin kristályrendszerben kristályosodott a $P2_1$ tércsoportban. Az ORTEP ábrázolást szemlélteti a **44. ábra** (az eltolódási paraméterek 50%-os valószínűségi szinten vannak megrajzolva).



44. ábra: A **18a** kristályszerkezetének ORTEP reprezentációja atomszámozással¹³³

A vegyülettár kiegészítésének érdekében ezután az aromás gyűrűn különböző elektronikus tulajdonságú szubsztituenseket hordozó aril-metil-keetonokból *Mannich*-sókat (**17b–h**) állítottunk elő az irodalomban már korábban bemutatott módokon, PFA és dimetilamin-hidroklorid felhasználásával, savas, etanos közegű forralással.^{143,144} Az előállított vegyületeket a DHT-ből képzett 1,5-diketon köztitermékekké alakítottuk, majd azokat a bemutatott gyűrűzárási reakciókban használtuk fel. Mivel az előző két témakör keretein belül előállított 17-onok (**11a–i**, **17a–l**) rendre alacsonyabb biológiai aktivitást mutattak az időközben elvégzett farmakológiai vizsgálatok során, a további vegyületcsaládok D-gyűrűn oxidált analogonjait nem állítottuk elő. Az aromás gyűrű szubsztituensének elektronikus természetétől függetlenül közepes és jó hozamok mellett előállított 6'-monoszubsztituált piridin származékokat (**18a–h**) a **45. ábra** foglalja össze.



Mannich-só	Ar	Termék ^a	Hozam (%) ^b
17a		18a	81
17b		18b	70
17c		18c	79
17d		18d	72
17e		18e	80
17f		18f	72
17g		18g	78
17h		18h	67

Reagensok és körülmények: *i*) pirrolidin, 1,4-dioxán, MW, 120 °C, 20 perc;
ii) HO-NH₂-HCl, EtOH, MW, 90 °C, 10 perc.

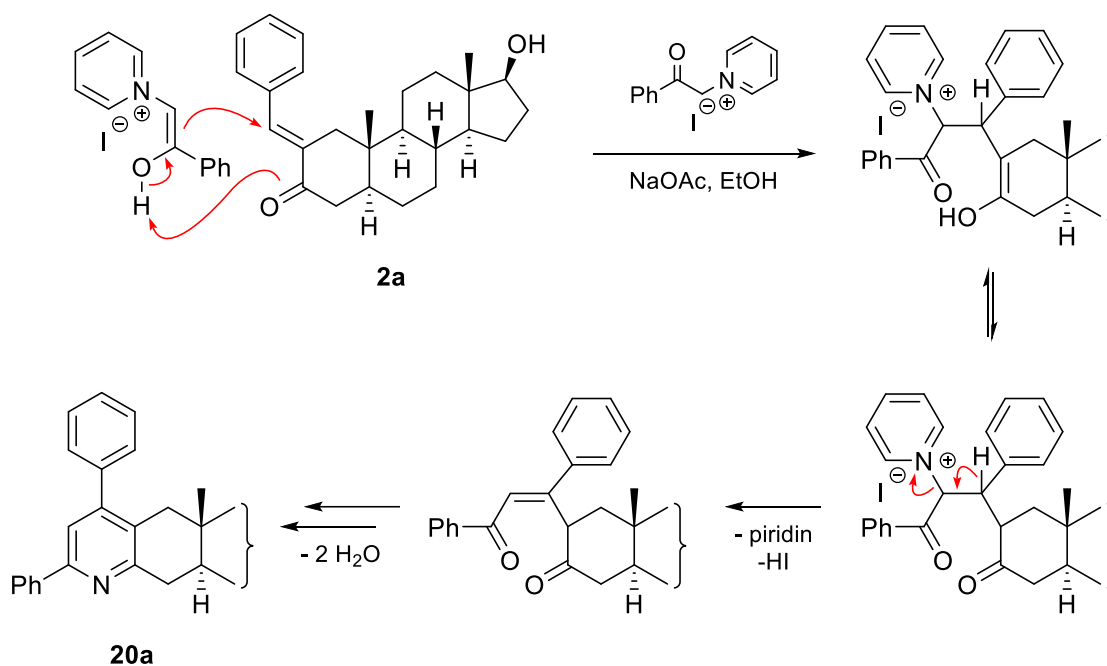
^a A heterociklizációt a diketon nyerstermékkel hajtottuk végre.

^b A termékek oszlopkromatográfiai tisztítást követő hozamai két lépésre számítva.

45. ábra: Az 5 α -androsztánváz A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben
 kondenzált 6'-szubsztituált piridinek szintézise¹³³

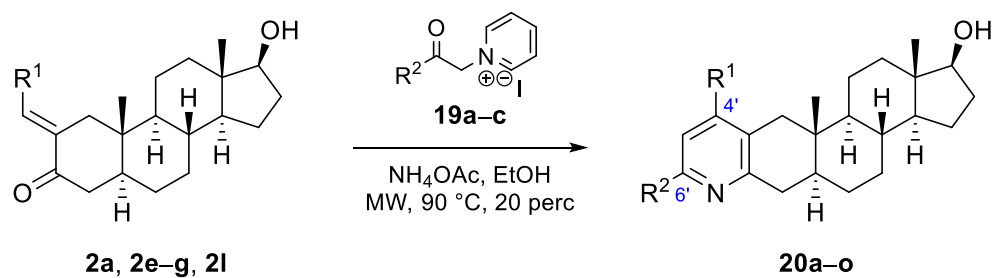
Folytatásként hasonló, de a C-6' és C-4' helyzetekben egyaránt szubsztituált analogonok előállítását tűztük ki célul. Ehhez a korábban előállított arilidének közül választottunk reprezentatív származékokat kiindulási anyagokként. A farmakológiai eredmények alapján a 2-etilidén- (**2l**) és 2-benzilidén- (**2a**) származékokon kívül a halogén szubsztituenseket hordozó vegyületeket (**2e–g**) használtuk fel a reakciók során. Az α,β -enon molekularészt tartalmazó molekulák α -piridínium-metil-ke-ton-sókkal reagáltatva szubsztituált piridineket szolgáltatnak a *Kröhnke*-piridinszintézis szerint.^{61,145,146} Ezért az első szintetikus lépés értelmében 1-(2-oxo-feniletil)piridínium-jodid-sót (**19a**) és annak analogonjait (**19b**, **19c**) állítottuk elő *Ortoleva-King*-reakcióban, az irodalomban ismertetett módokon a hetero(aril)-metil-ke-tonokat piridinben, elemi jó

jelenlétében melegítve.^{147,148} A reakcióidők leteltével levált csapadékokat hideg piridinnel, majd dietil-éterrel mostuk, majd azokat további tisztítás nélkül használtuk fel. A klasszikus *Kröhnke*-körülmények között, ammónium-acetáttal, jégcetben a **2a** benzilidén származék és a **19a** 1-(2-oxo-feniletíl)piridínium-jodid-só reakciója során 16 óra forralás alatt teljes átalakulást tapasztaltunk. A reakciókörülmények optimalizálásával a reakcióidőt jelentősen, mindössze 20 percre tudtuk csökkenteni, amennyiben a heterociklizációt etanolban, nagy ammónium-acetát felesleg mellett MW besugárzás alkalmazásával végeztük, ráadásul az etanol alkalmazása nagymértékben megkönnyítette a reakcióelegyek feldolgozását is. A reakció mechanizmusát a **46. ábra** szemlélteti. Az α -piridínium-metil-ke-ton-só (**19a**) enol formájának az α,β -telítetlen ke-ton molekularészre történő 1,4-*Michael*-addíciója egy 1,5-dikarbonil vegyületet eredményez. A **20a** difenil-szubsztituált piridin származékot végső soron ennek a köztterméknek az ammónia jelenlétében történő, vízkilépést követő gyűrűzárása, majd aromatizációja szolgáltatja.



46. ábra: A **2a** benzilidén származék *Kröhnke* gyűrűzárási reakciójának mechanizmusa

Ezután a **2a**, **2e–g** és **2l** származékokat a *Kröhnke*-sókkal (**19a–c**) szisztematikusan kombináltuk, így 15, a C-4' és C-6' helyzetekben különbözőféleképpen szubsztituált heterociklusos terméket nyertünk (**20a–20o**) (**47. ábra**).

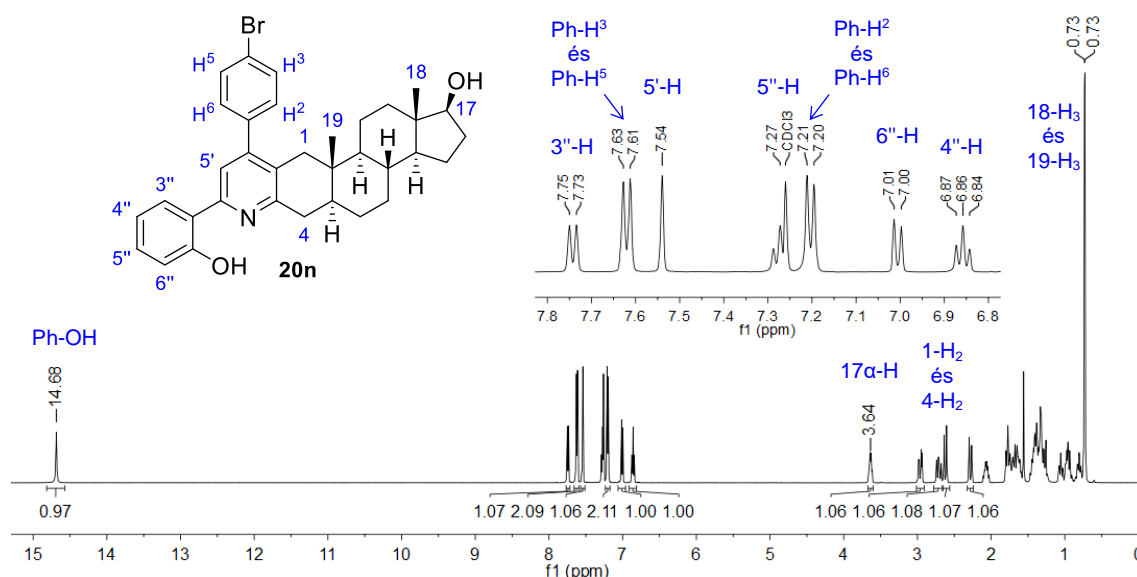


Enon	R ¹	Kröhnke só	R ²	Termék	Hozam (%) ^a
2l		19a		20a	72
		19b		20b	65
		19c		20c	71
2a		19a		20d	77
		19b		20e	76
		19c		20f	82
2e		19a		20g	67
		19b		20h	59
		19c		20i	68
2f		19a		20j	73
		19b		20k	70
		19c		20l	77
2g		19a		20m	52
		19b		20n	51
		19c		20o	54

^a A termékek oszlopkromatográfiás tisztítást követő hozamai két lépésre számítva.

47. ábra: Az 5 α -androsztánváz A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált 4',6'-diszubsztituált piridinek szintézise¹³³

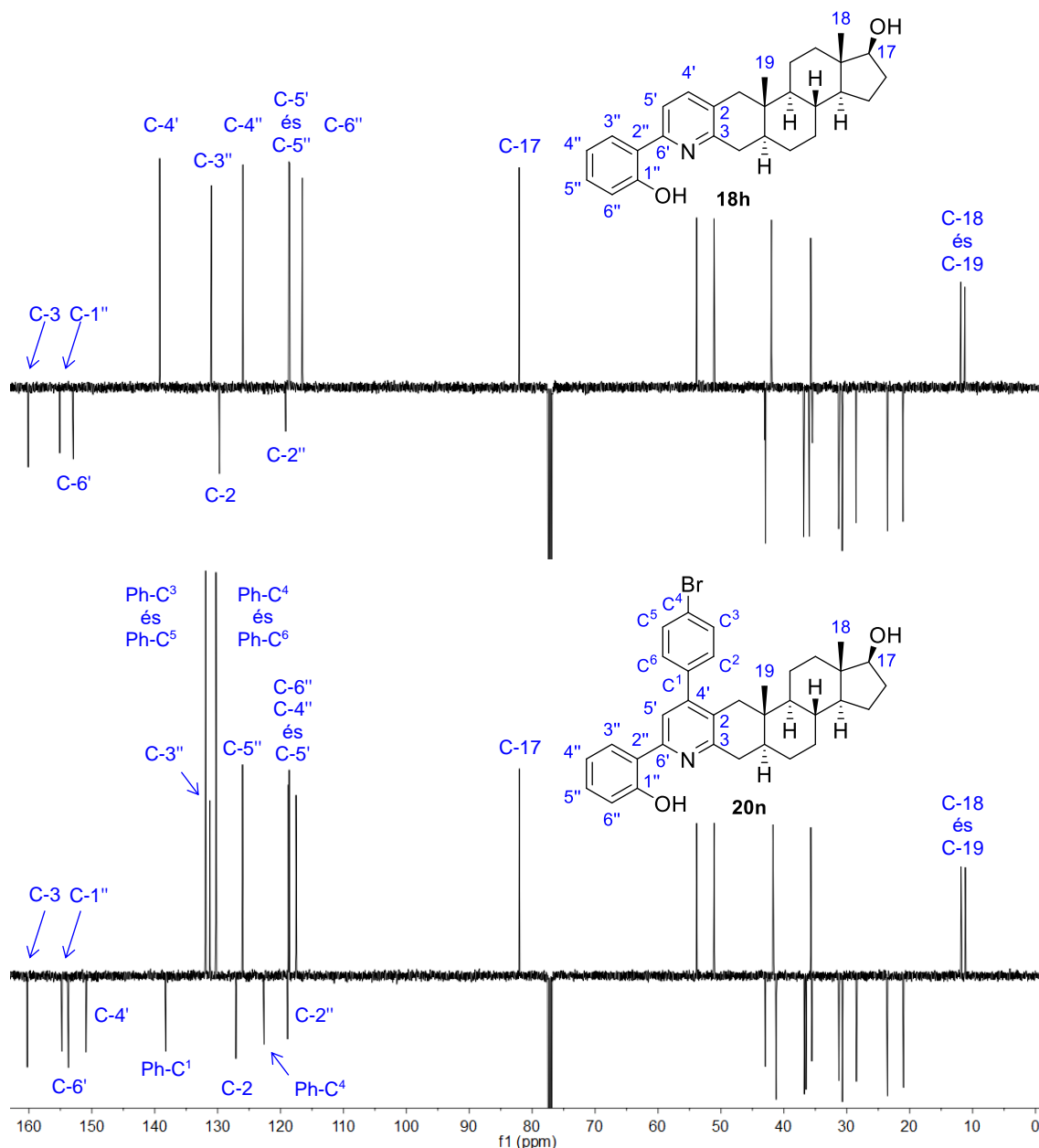
A reakciókat MW reaktorban hajtottuk végre etanolban, a kromatográfias tisztítás során pedig az előzőekhez hasonlóan 1 v/v% TEA-t tartalmazó eluensrendszereket alkalmaztunk, és a heterociklusos vegyületeket közepes és jó hozamokkal kaptuk az alkalmazott reagensek és reaktánsok elektronikus természetétől függetlenül. A diszubsztituált származékok szerkezetét nagyműszeres analitikai módszerekkel igazoltuk (NMR, MS). A **48. ábra** a *para*-brómfenil, *orto*-hidroxifenil diszubsztituált **20n** származék $^1\text{H-NMR}$ spektrumát szemléleti. Az anguláris metilcsoportok (18- H_3 , 19- H_3) szingulett jelei mellett a szubsztituált benzolgyűrűkhöz rendelhető protonok jelei is láthatók. A kondenzált heterogyűrű jelenlétére az 1- H_2 és a 4- H_2 protonokhoz tartozó jelek jellegzetes felhasadásából következtethetünk (az előbbi két dublett, az utóbbi pedig két dupla dublettként jelenik meg).



48. ábra: A **20n** diszubsztituált piridin származék $^1\text{H-NMR}$ spektruma (25 °C, CDCl_3)

Amíg a **18a–h** származékok esetében a C-4' és C-5' szénatomokon található protonok jelei dublettként jelentkeznek azonos, $J = 8,0$ Hz körüli csatolási állandóval, addig a két szubsztituenst hordozó **20a–20o** vegyületeknél csak egy szingulett protoncsúcs (5'-H) figyelhető meg. A legmagasabb kémiai eltolódásnál ($\delta_{\text{H}} = 14,68$ ppm) a fenilgyűrű hidroxilcsoportjához tartozó szingulett jel azonosítható.

A C'-6 helyzeten *orto*-hidroxifenil-csoportot hordozó **18h** és **20n** származékok összehasonlító, APT pulzusszekvenciával felvett $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumain a $\delta_{\text{C}} = 115,0$ ppm feletti tartományban láthatók a kondenzált heterociklus, illetve a szubsztituált benzolgyűrűk szénatommagjaihoz tartozó jelek (**49. ábra**).

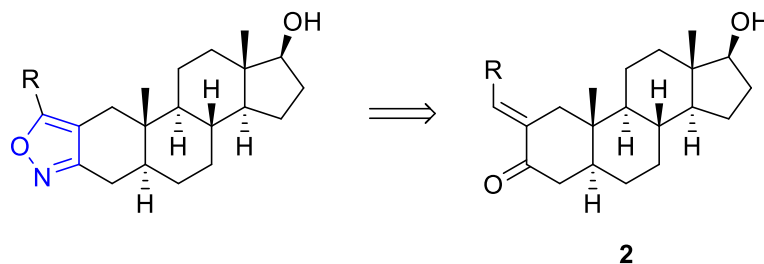


49. ábra: A **18h** és **20n** mono- illetve diszubsztituált piridin származékok APT pulzusszekvenciával felvett ^{13}C -NMR spektrumai (25 °C, CDCl_3)

Négy reprezentatív, piridin-2-il- és *orto*-hidroxifenil-csoportot hordozó vegyület (**20b–c**, **20e–f**), köztük két, (*N,N*) donoratom készlettel rendelkező, bipiridin szerkezeti egységet tartalmazó származék oldatkémiai tulajdonságait a tanszékünkön működő együttműködő kutatócsoportban vizsgálták. A szteránvázis ligandumok fémkomplexeinek (Ru(II), Rh(III) és Re(I)) szintézisét is elvégezték, egy esetben pedig ([Re(Cl)(CO)₃(**20c**))] a szilárdfázisú szerkezetet is igazolták.

4.5. Androsztánvázhhoz kondenzált szubsztituált izoxazolok szintézise

A kísérleti munka befejező részében az előzőekben ismertetett, A-gyűrűhöz kondenzált pirazol régióizomerek ígéretes farmakológiai eredményei miatt arra voltunk kíváncsiak, hogy lehetséges-e a korábban előállított etilidén és arilidén származékok monoszubsztituált, a piridinekkel bioizosztér izoxazol heterociklusokká történő gyűrűzárása, és hogy ez a módosítás hogyan befolyásolja a biológiai hatást (**50. ábra**).¹⁴⁹

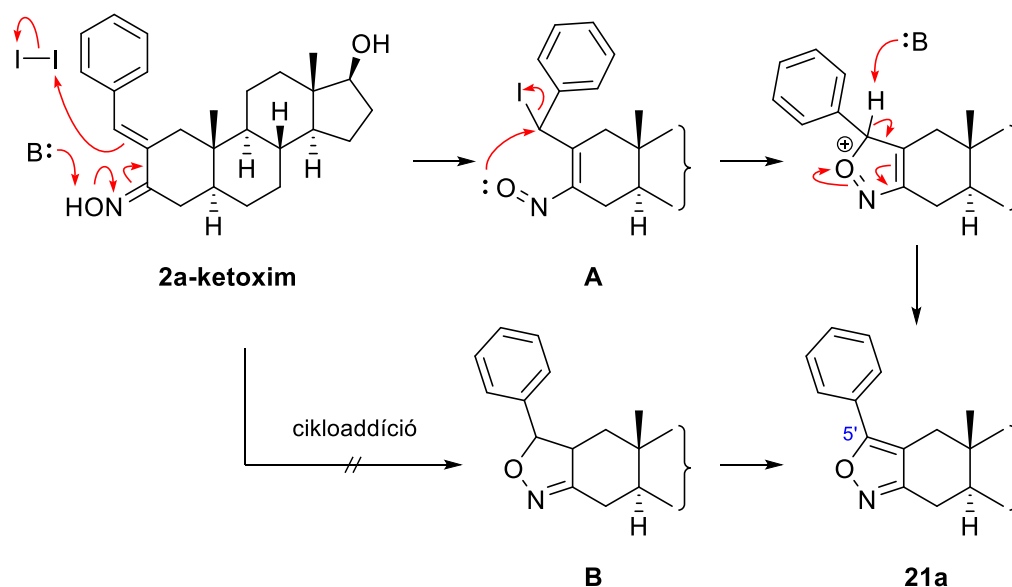


50. ábra: A kondenzált izoxazol heterociklusok kialakításának retroszintetikus terve

Fontos megjegyezni, hogy a szteránváz C-3 helyzetében kialakított ketoximok régóta ismertek a szakirodalomban.^{150,151} Az izoxazolok szintézisének érdekében a korábbi irodalmi eredményeket figyelembe véve jó stratégiának tűnt a **2a** benzilidén származék α,β -telítetlen ketoximmá alakítása. Így az első lépésben azt hidroxilamin-hidrokloriddal reagáltattuk nátrium-acetát jelenlétében, és az etanol forráspontján történő kevertetéssel két óra alatt teljes konverziót tapasztaltunk. A VRK-s futtatások során – a szakirodalmi tapasztalatokkal megegyezően – az elsőként eluálódó anyag intenzívebb foltként látszott a szilikagél adszorbensen, azt pedig egy polárisabb, kevésbé intenzív foltot adó vegyület követte. Ezek közül feltehetően az előbbi a (*Z*)-, utóbbi – mely kevesebb mennyiségben volt észlelhető – az (*E*)-izomernek felelt meg¹⁵². A ketoxim közttermék izolálása és tisztítása nem szerepelt a terveink között, így a reakcióelegy feldolgozását követően a visszamaradó olajat tandem jelleggel oxidatív gyűrűzárási reakcióba vittük. Ehhez egy egyszerű, jód általi oxidatív gyűrűzáródás megfelelőnek bizonyult, 1,2 ekvivalens elemi jód felhasználásával, dimetil-szulfoxidban, bázisként kálium-karbonátot használtunk. A reakció során egy, a ketoxim izomerekhez rendelhető foltoknál nagyobb R_f értékkel jellemezhető új folt jelent meg a VRK lapon, a gyűrűzárási reakció pedig 60 °C-on történő kevertetés mellett 1 óra alatt lejátszódott.

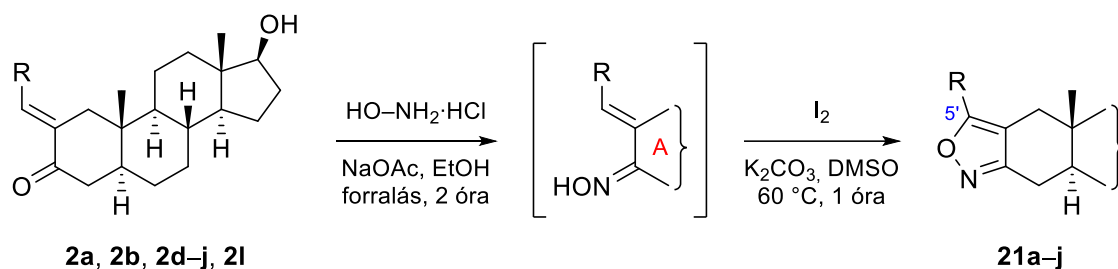
A reakció javasolt mechanizmusa a **51. ábrán** látható. Jód jelenlétében, bázikus körülmények között a **2a** benzilidén származékból képzett ketoxim az **A** jódozott

köztiterméket adja. Ez a köztitermék aztán intramolekuláris S_N2 típusú gyűrűzáródásban vesz részt, majd a bázis hatására deprotonálódik, az izoxazol terméket (**21a**) szolgáltatva. A **B** izoxazolin cikloaddícióval történő képződését *Hou* és munkatársai kizárták, mivel az izolált köztitermék jóddal történő kezelése még magas hőmérsékleten sem szolgáltatta oxidatív aromatiszációt az izoxazol terméket⁴⁹. Ez a fajta *5-endo-trig* gyűrűzárás a *Baldwin*-szabályok értelmében sem kedvezményezett.



51. ábra: A **21a** 5'-fenilizoxazol származék képződésének feltételezett mechanizmusa

Ezek után a reakcióelegyet nátrium-tioszulfát oldatára csepegtettük és extraháltuk, majd a terméket oszlopkromatográfia segítségével hatékonyan tudtuk tisztítani, és két lépésben, közepes hozammal (62%) kaptuk a kívánt 5'-szubsztituált izoxazol terméket (**21a**). Ezt a gyors és egyszerűen kivitelezhető, jódtali oxidatív intramolekuláris C-O kötés kialakítására alkalmas reakcióutat a továbbiakban kiterjesztettük további kilenc α,β -enonra (**2b**, **2d-j**, **2l**) is (**52. ábra**). Az így nyert termékek (**21b-j**) szerkezetét – oszlopkromatográfias tisztításukat követően – ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiai módszerekkel, valamint ESI-MS felhasználásával is igazoltuk.



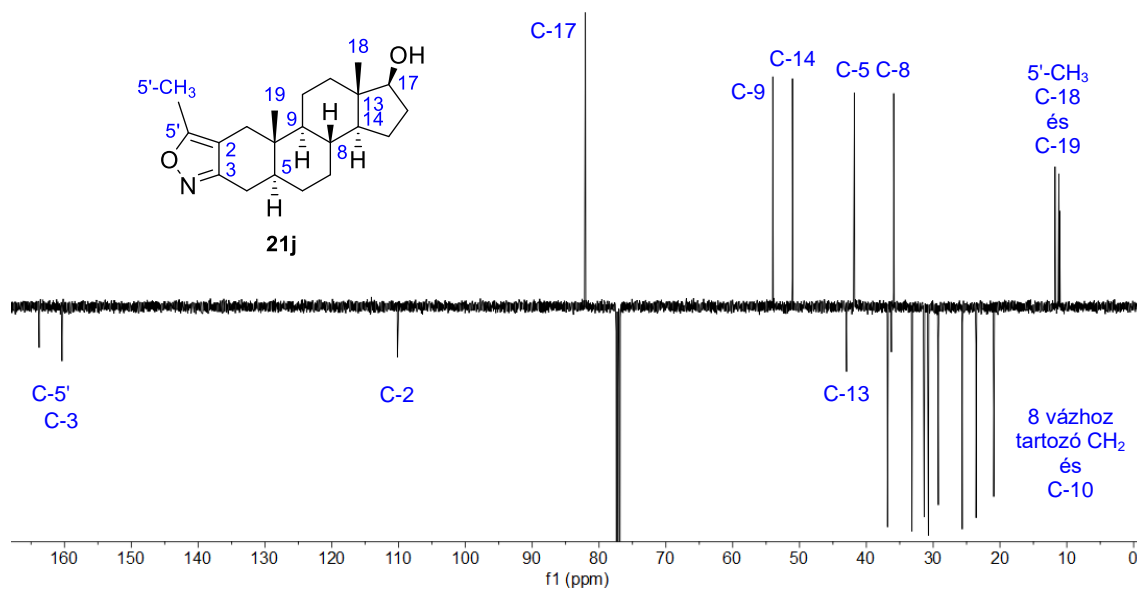
Enon	R	Termék ^a	Hozam (%) ^b
2a		21a	62
2b		21b	67
2d		21c	64
2e		21d	68
2f		21e	71
2g		21f	61
2h		21g	54
2i		21h	67
2j		21i	55
2l	H ₃ C-	21j	55

^a A heterociklizációt a ketoxim nyers termékkel hajtottuk végre.

^b A termékek oszlopkromatográfiai tisztítás követő hozamai két lépésre számítva.

52. ábra: Az 5 α -androsztánváz A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált 5'-szubsztituált izoxazolok szintézise

A **21j** 2,3-helyzetben kondenzált, monometil-szubsztituált izoxazol vegyület APT pulzusszekvenciával felvett ¹³C-NMR spektrumát az **53. ábra** mutatja be. Alacsony kémiai eltolódás értékeknél, $\delta_C = 11,0\text{--}12,0$ ppm körül a két anguláris metilcsoport szénatomjaihoz tartozó jeleken kívül a heteroaromás gyűrű metil szubsztituensének pozitív csúcsa is megjelenik. A legalacsonyabb térerősségnél, a nitrogén és oxigén heteroatomok szomszédsága miatt az izoxazol heteroaromás gyűrű egyetlen C-5' szénatomjához ($\delta_C = 163,8$ Hz), valamint az alapváz C-3 szénatomjához tartozó ($\delta_C = 160,4$ Hz) negatív csúcsok láthatók.



53. ábra: A 21j 5'-metil-szubsztituált izoxazol származék
APT pulzusszekvenciával felvett ^{13}C -NMR spektruma (25 °C, CDCl_3)

4.6. Farmakológiai vizsgálatok

Az előállított származékok antiandrogén aktivitását együttműködő partnereink Csehországban, a Palacký Egyetemen vizsgálták Olomoucban. Mivel az AR közvetlen transzkripciós faktor, azaz az AR által szabályozott gének átírása szorosan kapcsolódik annak aktivitásához, és az ismert AR modulátorok az AR függő transzkripciót befolyásolják, ezért a vizsgálatok során elsősorban az AR egy szintetikus anabolikus-androgén szteroid (AAS), a metribolon (R1881) által stimulált transzkripciós aktivitását vizsgálták az új DHT származékokkal történő kezelés (24 óra) után. A vegyületek hatásosságát egy AR függő riporter sejtvonalon, a 22Rv1-ARE14-en tanulmányozták.¹⁵³ Az eredmények alapján a legtöbb származék csökkentette az AR transzkripciós aktivitását. Az A-gyűrű C-2 helyzetében módosított α,β -enon származékok közül a vizsgálatok alapján kiválasztott vezérmolekuláról, a **2f** *p*-klór-benzilidén-DHT származékról kimutatták, hogy dóziszfüggő módon képes elnyomni az androgén által közvetített AR transzaktivációt, valamint gátolja az AR által szabályozott fehérjék (PSA és Nkx3.1) kifejeződését két PCa sejtvonalon (22Rv1-ARE14, C4-2). Az említett származék antagonistá aktivitása ($IC_{50} = 3,54 \mu M$) összehasonlíthatónak bizonyult a *galeteron* ($IC_{50} = 5,49 \mu M$), valamint az *enzalutamid* ($IC_{50} = 1,56 \mu M$) sztenderdek esetében kapott értékekkel. Antiproliferatív aktivitása közepes mikromoláris értékeket mutatott ($GI_{50} \sim 13 \mu M$) mindkét androgén receptor pozitív PCa sejtvonalon, és az alkalmazott sztenderdeknél ($GI_{50} > 50 \mu M$) hatásosabbnak bizonyult. A 3AT-lal végzett heterociklizáció csökkentette a vegyületek antiandrogén hatását, a vizsgálatok alapján pedig a pirazolo[1,5-*a*]pirimidin molekularészen található metilcsoport (**6a**) szintén alacsonyabb aktivitást eredményezett a nem szubsztituált **7a** származéknál.

Az újonnan előállított A-gyűrűhöz kondenzált 1',5'-diszubsztituált pirazolokat (**16a–l**) a kutatócsoportban előzetesen szintetizált monoszubsztituált androsztopirazolokkal (**I** és **II**), valamint a **III** és a D-gyűrűn oxidált **IV** diszubsztituált régióizomer párokkal együtt vizsgálták (lásd.: 2. fejezet, Irodalmi előzmények). A vegyületek közül számos hatásosan zavarta az AR jelátviteli útvonalakat mind kasztráció érzékeny, mind pedig rezisztens PCa sejtvonalakban, az AR pozitív sejtvonalakra nézve szelektív antiproliferatív aktivitással. Az **I** és **II** sorozatból származó vegyületek csak mérsékelt hatást mutattak az R1881 által stimulált AR transzkripciós aktivitásra, a sorozat legtöbb tagja a nem kívánt módon, agonista módban aktiválta az AR-t. Ezzel szemben az előállított 5'-aril-1'-metilpirazolok (**14a–h**) erős antagonistáknak bizonyultak, agonista

aktivitás nélkül. A vegyületek D-gyűrűn oxidált analogonjai (**16a–h**) szintén antagonistát mutattak, azonban kevésbé voltak hatásosak **14a–h** rokonvegyületeiknél. Az 1',5'-dimetil- (**14i**, **16i**), valamint a flexibilis dokkolási tanulmányok alapján ígéretes 1',5'-difenilpirazol származékok (**14j**, **16j**) csak agonista aktivitást mutattak, R1881 által stimulált AR transzaktivációt gátló hatás nélkül. Az AR transzkripció aktivitására gyakorolt hatásukon kívül a vegyületek AR által szabályozott fehérjék (PSA, Nkx3.1) kifejeződésére gyakorolt hatását is vizsgálták LAPC-4 sejtvonalon, 10 μM koncentrációban. Az immunoblot elemzések alapján a vegyületek jelentős mértékben akadályozták az AR *downstream* jelátviteli utakat. Az új származékok antiproliferatív hatását három PCa sejtvonal, LAPC-4, 22Rv1 (AR-H875Y-t és V-7 splicing variánst expresszáló), valamint DU145 (AR negatív) sejtvonalakon vizsgálták. Az AR-t célzó hatásmechanizmust a vegyületek DU145-re gyakorolt mérsékelt hatása bizonyította. Az előállított származékok továbbá hatásosan gátolták a LAPC-4-ből képződő sejtkolóniák kialakulását (5 μM koncentrációban). Két vezérmolekula, az előzetesen előállított régióizomerek közül kiválasztott 1'-(4"-fluorfenil)-5'-metilpirazol (**III d**), valamint az újonnan szintetizált 17-onok közé sorolható 5'-(4"-brómfenil)-1'-metilpirazol (**16f**) aktivitását *ex vivo* tenyészeteken is ígéretes eredményekkel tesztelték.

Az A-gyűrűhöz kondenzált piridineket korábban előállított kinolinokkal (**VI**) együtt vizsgálták három koncentrációban (2, 10, 50 μM), mind agonista (azaz az AR aktiváció kiváltására), mind pedig antagonistát (az AR aktiváció elnyomására való képesség a szintetikus agonista R1881-hez képest) módban. A monoszubsztituált **18a–e**, **18h** vegyületek erős agonista aktivitást mutattak, egyedül a **18f** *p*-klór, illetve a **18g** *p*-bróm szubsztituens, valamint a C-4' helyzetben metilcsoportot hordozó származékok (**20a–c**) esetén sikerült közepes antagonistát aktivitást kimutatni. Ez utóbbi kedvező hatást a két jelentősen eltérő méretű szubsztituens szükségességével kapcsolatban a diszubsztituált piridinek esetén is kimutatták. A diaril szubsztituált származékok (**20d–o**) – csakúgy, mint az A-gyűrűhöz kondenzált **14j–l** és **16j–l** difenilpirazolok – erős agonistáknak bizonyultak. A legerősebb antagonistát hatást pedig a szerkezeti hasonlóságot mutató, 6'-metoxi szubsztituens hordozó **VI d** vegyület mutatta alacsony mikromoláris ($\text{IC}_{50} = 10,5 \mu\text{M}$) értékkel.

Az 5'-szubsztituált izoxazolokkal kapcsolatos biológiai vizsgálatok a dolgozat benyújtásának időpontjában folyamatban vannak.

5. A felhasznált vegyszerek és módszerek általános leírása

A felhasznált vegyszereket kereskedelmi forgalmazóktól (Merck, VWR, Alfa Aesar, TCI, Molar Chemicals) szereztük be, és azokat további tisztítás nélkül használtuk. A MW fűtési technikával kivitelezett reakciókat egy CEM Discover SP készülékben hajtottuk végre. Az olvadáspontokat egy SRS OptiMelt MPA100 típusú digitális olvadáspontmérő készülékkel határoztuk meg, és nem végeztünk rajtuk korrekciót. A ^1H -, valamint ^{13}C -NMR spektrumokat egy Bruker Ascend 500 típusú készüléken vettük fel szobahőmérsékleten, belső referenciaként a CDCl_3 , illetve a $\text{DMSO-}d_6$ megfelelő jeleit használva (^1H -NMR: CDCl_3 : $\delta = 7,26$ ppm, $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 2,50$ ppm, ^{13}C -NMR: CDCl_3 : $\delta = 77,16$ ppm, $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 39,52$ ppm). A kémiai eltolódásokat ppm-ben, a csatolási állandókat Hz-ben adtuk meg. Az ^1H -NMR spektrumok jeleinek multiplicitását a következőképpen jelöltük: s (szingulett), bs (széles szingulett), d (dublett), bd (széles dublett), t (triplett), dd (dupla dublett), m (multiplett). A ^{13}C -NMR spektrumokat proton lecsatolással, APT pulzusszekvenciát alkalmazva vettük fel, így az egyes szénatomok a hozzájuk kapcsolódó különböző számú protonok miatt eltérő fázisú (CH és CH_3 esetében pozitív, míg C és CH_2 esetében negatív) jeleket szolgáltatottak. A tömegspektrumok egy Agilent 1290 Infinity II folyadékkromatográfiás pumpa, valamint egy Agilent 6470 tandem tömegspektrométer segítségével készültek, oldószerként acetonitrilt alkalmaztunk. A fragmentor feszültség 135 V, az áramlási sebesség 0,5 mL/perc volt, az ionizáció elősegítése érdekében 0,1%-os hangyasav- vagy ammóniaoldatot alkalmaztunk, a spektrumokat 200 és 600 m/z érték között vettük fel, a háttérrel korrigálva azokat. A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, Kieselgel 60 F254 (Merck) típusú vékonyréteg-lapokat használva (0,2 mm). A foltokat 254 és 365 nm-es hullámhosszúságú UV-fény alatt detektáltuk, a foltok előhívását pedig foszformolibdénsav vizes, etanolos oldatába mártás utáni melegítés segítségével végeztük. A termékek tisztítását oszlopkromatográfia segítségével hajtottuk végre, az álló fázis Kieselgel 60 (Merck, 40–63 μm szemcseméret) típusú szilikagél volt. A felhasznált eluensek összetételét térfogatszázalékban (v/v%) adtuk meg. Az előállított vegyületek adatait a Melléklet tartalmazza.

6. Az elvégzett reakciók részletes leírása

6.1. Általános szintézismódszer a 2-(hetero)arilidén-5 α -dihidrotesztoszteron származékok (2a–k) előállítására

871 mg (3,00 mmol) DHT-t és 281 mg (5,00 mmol) KOH-t 15 mL absz. EtOH-ban oldottunk, majd az elegyet kevertetni kezdtük. A homogén oldathoz (hetero)aril-aldehidet (**1a–k**, 3,60 mmol) adtunk, és megadott ideig kevertettük szobahőmérsékleten (**1a–e**), jeges-vizes hűtés mellett (**1f–j**) vagy reflux hőmérsékleten (**1k**). A kiindulási anyag feltűnését követően (VRK-s követés) a reakcióelegyet jeges vízre csepegtettük (30 mL), és 10%-os sósavval semlegesítettük. A levált fehér csapadékot szűrtük, mostuk desztillált vízzel, és szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: **2a–i** esetén CH₂Cl₂, majd EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95, **2j**, **2k** esetén EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90, majd 30:70 gradiens elúció segítségével).

6.1.1. 17 β -Hidroxi-2-benzilidén-5 α -androsztán-3-on (**2a**)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 370 μ L benzaldehydet (**1a**) használtunk fel. A reakcióidő 3 óra volt, a termék (**2a**) fehér por, tömege 1,049 g (92%) lett. Op. 185–187 °C; C₂₆H₃₄O₂; M_r = 378,56.

6.1.2. 17 β -Hidroxi-2-(4-metil)benzilidén-5 α -androsztán-3-on (**2b**)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 420 μ L 4-tolilaldehydet (**1b**) használtunk fel. A reakcióidő 4 óra volt, a termék (**2b**) fehér por, tömege 1,029 g (87%) lett. Op. 202–205 °C; C₂₇H₃₆O₂; M_r = 392,58.

6.1.3. 17 β -Hidroxi-2-(3-metil)benzilidén-5 α -androsztán-3-on (**2c**)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 420 μ L 3-tolilaldehydet (**1c**) használtunk fel. A reakcióidő 4 óra volt, a termék (**2c**) fehér por, tömege 1,048 g (89%) lett. Op. 145–147 °C; C₂₇H₃₆O₂; M_r = 392,58.

6.1.4. 17 β -Hidroxi-2-(4-metoxi)benzilidén-5 α -androsztán-3-on (**2d**)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 440 μ L 4-ánizsaldehydet (**1d**) használtunk fel. A reakcióidő 4 óra volt, a termék (**2d**) fehér por, tömege 1,091 g (89%) lett. Op. 186–188 °C; C₂₇H₃₆O₃; M_r = 408,58.

6.1.5. 17 β -Hidroxi-2-(4-fluor)benzilidén-5 α -androsztán-3-on (2e)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 390 μ L 4-fluorbenzaldehydet (**1e**) használtunk fel. A reakcióidő 4 óra volt, a termék (**2e**) fehér por, tömege 1,085 g (91%) lett. Op. 107–111 °C; C₂₆H₃₃FO₂; M_r = 396,55.

6.1.6. 17 β -Hidroxi-2-(4-klór)benzilidén-5 α -androsztán-3-on (2f)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 506 mg 4-klórbenzaldehydet (**1f**) használtunk fel. A reakcióidő 3 óra volt, a termék (**2f**) fehér por, tömege 1,121 g (90%) lett. Op. 195–197 °C; C₂₆H₃₃ClO₂; M_r = 413,00.

6.1.7. 17 β -Hidroxi-2-(4-bróm)benzilidén-5 α -androsztán-3-on (2g)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 666 mg 4-brómbenzaldehydet (**1g**) használtunk fel. A reakcióidő 3 óra volt, a termék (**2g**) fehér por, tömege 1,184 g (86%) lett. Op. 205–207 °C; C₂₆H₃₃BrO₂; M_r = 457,45.

6.1.8. 17 β -Hidroxi-2-(2-furilidén)-5 α -androsztán-3-on (2h)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 300 μ L furfurolt (**1h**) használtunk fel. A reakcióidő 3 óra volt, a termék (**2h**) bézs por, tömege 926 mg (84%) lett. Op. 197–199 °C; C₂₄H₃₂O₃; M_r = 368,52.

6.1.9. 17 β -Hidroxi-2-(2-tiofenilidén)-5 α -androsztán-3-on (2i)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 340 μ L tiofén-2-karbaldehydet (**1i**) használtunk fel. A reakcióidő 3 óra volt, a termék (**2i**) bézs por, tömege 962 mg (83%) lett. Op. 216–219 °C; C₂₄H₃₂O₂S; M_r = 384,58.

6.1.10. 17 β -Hidroxi-2-(piridin-2-ilidén)-5 α -androsztán-3-on (2j)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 342 μ L piridin-2-karbaldehydet (**1j**) használtunk fel. A reakcióidő 3 óra volt, a termék (**2j**) bézs por, tömege 785 mg (69%) lett. Op. 179–182 °C; C₂₅H₃₃NO₂; M_r = 379,54.

6.1.11. 17 β -Hidroxi-2-(4-hidroxi)-5 α -androsztán-3-on (2k)

A **6.1.** általános szintézismódszer alapján 598 mg 4-metoximetoxibenzaldehidet (**1k**) használtunk fel. A reakcióidő 16 óra volt, ezután a kapott 4-MOM-védett köztiterméket metanolban oldottuk, és 10%-os vizes sósavat (1 mL) adtunk hozzá cseppenként, majd 30 percen keresztül forraltuk. A reakcióelegyet jeges vízre csepegtettük (30 mL), extraháltuk EtOAc-tal (3 \times 10 mL), az egyesített szerves fázisokat mostuk vízzel (2 \times 20 mL) és cc. NaCl oldattal (20 mL), izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk, a termék (**2k**) sárga por, tömege 554 mg (47%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₂₆H₃₄O₃; M_r = 394,56.

6.2. Általános szintézismódszer a pirazolo[1,5-*a*]pirimidinek (6a, 7a) és a triazolo[1,5-*a*]pirimidinek (8a-i) előállítására

1,00 mmol arilidén (**2a-f**), heteroarilidén (**2h, 2i**) vagy etilidén (**2l**)⁹¹ származékot, a megfelelő binukleofil reagenst (3A5MP, 3AP vagy 3AT, 2,00 mmol) és 2,00 mmol KO^tBu-ot 10 mL DMF-ban szuszpendáltunk, majd 45 percen keresztül 140 °C-on kevertettük. A kiindulási anyag feltűnését követően (VRK-s követés) a reakcióelegyet további 24 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, mialatt a legtöbb esetben a heterogyűrű spontán oxidációja történt. A feldolgozás során a reakcióelegyet jeges vízre csepegtettük (30 mL), 10%-os sósavval semlegesítettük és extraháltuk CH₂Cl₂-nal (3 \times 10 mL). Az egyesített szerves fázisokat mostuk vízzel (2 \times 20 mL) és cc. NaCl oldattal (20 mL), izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk, kivéve a **2f** származék 3AT-lal történő reakciója során kapott terméket, mely esetben a heterogyűrű oxidációjához DDQ volt szükséges. Ebben az esetben a visszamaradó anyagot 10 mL 1,4-dioxánban oldottuk, és 499 mg (2,20 mmol) DDQ-t adtunk hozzá. A reakcióelegyet zárt rendszerben 5 percen keresztül kevertetve 120 °C-on MW-mal besugároztuk, majd jeges vízre csepegtettük. Az elegyhez NH₄Cl-ot adtunk, és 10 percen keresztül kevertettük, majd a levált csapadékot szűrtük, mostuk vízzel és szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

6.2.1. 17 β -Hidroxi-2'-metil-7'-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (6a)

A **6.2.** általános szintézismódszer alapján 379 mg **2a**-t és 194 mg 3A5MP-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenst alkalmaztunk. A termék (**6a**) törtfehér por, tömege 237 mg (52%) lett. Op. 259–261 °C; C₃₀H₃₇N₃O; M_r = 455,65.

6.2.2. 17 β -Hidroxi-7'-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (7a)

A **6.2.** általános szintézismódszer alapján 379 mg **2a**-t és 166 mg 3AP-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenst alkalmaztunk. A termék (**7a**) sárga por, tömege 270 mg (61%) lett. Op. 140–142 °C; C₂₉H₃₅N₃O; M_r = 441,62.

6.2.3. 17 β -Hidroxi-7'-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8a)

A **6.2.** általános szintézismódszer alapján 379 mg **2a**-t és 168 mg 3AT-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50 eluenst alkalmaztunk. A termék (**8a**) fehér por, tömege 317 mg (72%) lett. Op. 257–260 °C; C₂₈H₃₄N₄O; M_r = 442,61.

6.2.4. 17 β -Hidroxi-7'-(4''-tolil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8b)

A **6.2.** általános szintézismódszer alapján 393 mg **2b**-t és 168 mg 3AT-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60 eluenst alkalmaztunk. A termék (**8b**) fehér por, tömege 349 mg (76%) lett. Op. 135–138 °C; C₂₉H₃₆N₄O; M_r = 456,63.

6.2.5. 17 β -Hidroxi-7'-(3''-tolil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8c)

A **6.2.** általános szintézismódszer alapján 393 mg **2c**-t és 168 mg 3AT-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60 eluenst alkalmaztunk. A termék (**8c**) fehér por, tömege 351 mg (77%) lett. Op. 160–163 °C; C₂₉H₃₆N₄O; M_r = 456,63.

6.2.6. 17 β -Hidroxi-7'-(4''-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8d)

A **6.2.** általános szintézismódszer alapján 409 mg **2d**-t és 168 mg 3AT-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60 eluenst alkalmaztunk. A termék (**8d**) fehér por, tömege 337 mg (71%) lett. Op. 158–161 °C; C₂₉H₃₆N₄O₂; M_r = 472,63.

6.2.7. 17 β -Hidroxi-7'-(4''-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8e)

A **6.2.** általános szintézismódszer alapján 397 mg **2e**-t és 168 mg 3AT-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50 eluenst alkalmaztunk. A termék (**8e**) törtfehér por, tömege 335 mg (73%) lett. Op. 135–138 °C; C₂₈H₃₃FN₄O; M_r = 460,60.

6.2.8. 17 β -Hidroxi-7'-(4''-klórfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8f)

A **6.2.** általános szintézismódszer alapján 413 mg **2f**-et és 168 mg 3AT-t használtunk fel. A termék tisztításához az oxidáció (DDQ) után EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50 eluenst alkalmaztunk. A termék (**8f**) fehér por, tömege 311 mg (65%) lett. Op. 157–160 °C; C₂₈H₃₃ClN₄O; M_r = 477,05.

6.2.9. 17 β -Hidroxi-7'-(furán-2''-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8g)

A **6.2.** általános szintézismódszer alapján 369 mg **2h**-t és 168 mg 3AT-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60 eluenst alkalmaztunk. A termék (**8g**) bézs por, tömege 256 mg (59%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₂₆H₃₂N₄O₂; M_r = 432,57.

6.2.10. 17 β -Hidroxi-7'-(tiofén-2''-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8h)

A **6.2.** általános szintézismódszer alapján 385 mg **2i**-t és 168 mg 3AT-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60 eluenst alkalmaztunk. A termék (**8h**) sárga por, tömege 280 mg (62%) lett. Op. 164–167 °C; C₂₆H₃₂N₄OS; M_r = 448,63.

6.2.11. 17 β -Hidroxi-7'-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8i)

A 6.2. általános szintézismódszer alapján 316 mg 21-t⁹¹ és 168 mg 3AT-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50 eluent alkalmaztunk. A termék (8i) fehér por, tömege 261 mg (69%) lett. Op. > 200 °C (bomlik); C₂₃H₃₂N₄O; M_r = 380,54.

6.3 Általános szintézismódszer a 17-keto-pirazolo-[1,5-*a*]pirimidinek és 17-keto-triazolo[1,5-*a*]pirimidinek (9a, 10a, 11a–i) előállítására Jones-oxidációval

A heterociklizáció során nyert nyerterméket (6a, 7a, 8a–i) 10 mL acetonban szuszpendáltuk, majd kevertetés mellett cseppenként Jones-reagenst adagoltunk egészen addig, míg a reagens vörösbarna színe megmaradt. A reakcióelegyet fél órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, majd jeges vízre csepegtettük (30 mL). Az elegyhez NH₄Cl-ot adtunk, és 10 percen keresztül kevertettük, majd a levált csapadékot szűrtük, mostuk vízzel és szárítottuk. A nyerterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

6.3.1. 2-Metil-7'-fenilpirazolo[1',5'-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (9a)

A 6.3. általános szintézismódszer alapján 6a nyerterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluent alkalmaztunk. A termék (9a) törtfehér por, tömege 241 mg (53%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₃₀H₃₅N₃O; M_r = 453,63.

6.3.2. 7'-Fenilpirazolo[1',5'-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (10a)

A 6.3. általános szintézismódszer alapján 7a nyerterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluent alkalmaztunk. A termék (10a) sárga por, tömege 237 mg (54%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₂₉H₃₃N₃O; M_r = 439,60.

6.3.3. 7'-Fenil-[1,2,4]triazolo[1',5'-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11a)

A 6.3. általános szintézismódszer alapján 8a nyerterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60 eluent alkalmaztunk. A termék (11a) fehér por, tömege 258 mg (59%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₂₈H₃₂N₄O; M_r = 440,59.

6.3.4. 7'-(4''-Tolil)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11b)

A **6.3.** általános szintézismódszer alapján **8b** nyersterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 30:70 eluent alkalmaztunk. A termék (**11b**) fehér por, tömege 284 mg (62%) lett. Op. 283–286 °C; C₂₉H₃₄N₄O; M_r = 454,62.

6.3.5. 7'-(3''-Tolil)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11c)

A **6.3.** általános szintézismódszer alapján **8c** nyersterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 30:70 eluent alkalmaztunk. A termék (**11c**) fehér por, tömege 301 mg (66%) lett. Op. 263–265 °C; C₂₉H₃₄N₄O; M_r = 454,62.

6.3.6. 7'-(4''-Metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11d)

A **6.3.** általános szintézismódszer alapján **8d** nyersterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 30:70 eluent alkalmaztunk. A termék (**11d**) fehér por, tömege 280 mg (59%) lett. Op. 273–275 °C; C₂₉H₃₄N₄O₂; M_r = 470,62.

6.3.7. 7'-(4''-Fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11e)

A **6.3.** általános szintézismódszer alapján **8e** nyersterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60 eluent alkalmaztunk. A termék (**11e**) fehér por, tömege 261 mg (57%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₂₈H₃₁FN₄O; M_r = 458,58.

6.3.8. 7'-(4''-Klórfenil)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11f)

A **6.3.** általános szintézismódszer alapján **8f** nyersterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60 eluent alkalmaztunk. A termék (**11f**) fehér por, tömege 293 mg (62%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₂₈H₃₁ClN₄O; M_r = 475,03.

6.3.9. 7'-(Furán-2''-il)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11g)

A **6.3.** általános szintézismódszer alapján **8g** nyersterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 30:70 eluent alkalmaztunk. A termék (**11g**) sárga por, tömege 238 mg (55%) lett. Op. > 200 °C (bomlik); C₂₆H₃₀N₄O₂; M_r = 430,55.

6.3.10. 7'-(Tiofén-2''-il)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11h)

A **6.3.** általános szintézismódszer alapján **8h** nyersterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 30:70 eluent alkalmaztunk. A termék (**11h**) sárga por, tömege 264 mg (57%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₂₆H₃₀N₄OS; M_r = 446,61.

6.3.11. 7'-Metil-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11i)

A **6.3.** általános szintézismódszer alapján **8i** nyersterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 40:60 eluent alkalmaztunk. A termék (**11i**) fehér por, tömege 197 mg (52%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₂₃H₃₀N₄O; M_r = 378,52.

6.4. Általános szintézismódszer az 1',5'-diszubsztituált pirazolok előállítására (14a–i)

1,00 mmol arilidén (**2a**, **2b**, **2d–g**, **2k**), heteroarilidén (**2h**, **2i**) vagy etilidén (**2l**)⁹¹ származékot és 288 mg (2,00 mmol) metilhidrazin-szulfátot 15 mL EtOH-ban szuszpendáltunk, majd a reakcióelegyet 24 órán keresztül kevertettük reflux hőmérsékleten. Ezalatt a kiindulási anyag teljes átalakulásán kívül a legtöbb esetben a heterogyűrű spontán oxidációja is bekövetkezett. A feldolgozás során a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, jeges vízre csepegtettük (30 mL), extraháltuk CH₂Cl₂-nal (3 × 10 mL). Az egyesített szerves fázisokat mostuk vízzel (2 × 20 mL) és cc. NaCl oldattal (20 mL), izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk, kivéve az **2e–g** vegyületek előállítása esetében, ekkor ugyanis a heterogyűrű DDQ általi oxidációjára volt szükség. Ezekben az esetekben a visszamaradó anyagot 10 mL 1,4-dioxánban oldottuk, és 250 mg (1,10 mmol) DDQ-t adtunk hozzá. A reakcióelegyet zárt rendszerben 5 percen keresztül kevertetve 120 °C-on MW-mal besugároztuk, majd jeges vízre csepegtettük. Az elegyhez NH₄Cl-ot adtunk, és 10 percen keresztül kevertettük, majd a levált csapadékot szűrtük, mostuk vízzel és szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

6.4.1. 17 β -Hidroxi-5'-fenil-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14a)

A **6.4.** általános szintézismódszer alapján 379 mg **2a**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluenst alkalmaztunk. A termék (**14a**) törtfehér por, tömege 323 mg (80%) lett. Op. 157–160 °C; C₂₇H₃₆N₂O; M_r = 404,60.

6.4.2. 17 β -Hidroxi-1'-metil-5'-(4''-tolil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14b)

A **6.4.** általános szintézismódszer alapján 393 mg **2b**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluenst alkalmaztunk. A termék (**14b**) törtfehér por, tömege 340 mg (81%) lett. Op. 124–126 °C; C₂₈H₃₈N₂O; M_r = 418,62.

6.4.3. 17 β -Hidroxi-1'-metil-5'-(4''-metoxifenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14c)

A **6.4.** általános szintézismódszer alapján 409 mg **2d**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluenst alkalmaztunk. A termék (**14c**) fehér por, tömege 343 mg (79%) lett. Op. 125–128 °C; C₂₈H₃₈N₂O₂; M_r = 434,62.

6.4.4. 17 β -Hidroxi-5'-(4''-fluorfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14d)

A **6.4.** általános szintézismódszer alapján 397 mg **2e**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluenst alkalmaztunk. A termék (**14d**) fehér por, tömege 278 mg (66%) lett. Op. 185–187 °C; C₂₇H₃₅FN₂O; M_r = 422,59.

6.4.5. 17 β -Hidroxi-5'-(4''-klórfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14e)

A **6.4.** általános szintézismódszer alapján 413 mg **2f**-et használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluenst alkalmaztunk. A termék (**14e**) fehér por, tömege 302 mg (69%) lett. Op. 123–125 °C; C₂₇H₃₅ClN₂O; M_r = 439,04.

6.4.6. 17 β -Hidroxi-5'-(4''-brómfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14f)

A **6.4.** általános szintézismódszer alapján 457 mg **2g**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluenst alkalmaztunk. A termék (**14f**) fehér por, tömege 304 mg (63%) lett. Op. 143–145 °C; C₂₇H₃₅BrN₂O; M_r = 483,49.

6.4.7. 17 β -Hidroxi-5'-(furán-2''-il)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14g)

A **6.4.** általános szintézismódszer alapján 369 mg **2h**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluent alkalmaztunk. A termék (**14g**) bézs por, tömege 207 mg (52%) lett. Op. 112–116 °C; C₂₅H₃₄N₂O₂; M_r = 394,56.

6.4.8. 17 β -Hidroxi-1'-metil-5'-(tiofén-2''-il)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14h)

A **6.4.** általános szintézismódszer alapján 385 mg **2i**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluent alkalmaztunk. A termék (**14h**) bézs por, tömege 237 mg (58%) lett. Op. 124–126 °C; C₂₅H₃₄N₂OS; M_r = 410,62.

6.4.9. 17 β -Hidroxi-1',5'-dimetilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14i)

A **6.4.** általános szintézismódszer alapján 316 mg **2l**-t⁹¹ használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 80:20 eluent alkalmaztunk. A termék (**14i**) fehér por, tömege 207 mg (60%) lett. Op. 240–243 °C; C₂₂H₃₄N₂O; M_r = 342,53.

6.5. Általános szintézismódszer az 1',5'-diaril-szubsztituált pirazolok előállítására (14j–l)

1,00 mmol arilidén származékot (**2a**, **2f**, **2k**) 5 mL EtOH-ban szuszpendáltunk, majd 254 mg (1,00 mmol) I₂-ot és 290 mg (2,00 mmol) fenilhidrazin-hidrokloridot adtunk hozzá. A reakcióelegyet zárt rendszerben 2 percen keresztül kevertetve 100 °C-on MW-mal besugároztuk, majd Na₂S₂O₃ tömény vizes oldatára csepegtettük (20 mL) és extraháltuk CH₂Cl₂-nal (3 × 10 mL). Az egyesített szerves fázisokat mostuk vízzel (2 × 20 mL) és cc. NaCl oldattal (20 mL), izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

6.5.1. 17 β -Hidroxi-1',5'-difenilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14j)

A **6.5.** általános szintézismódszer alapján 379 mg **2a**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluent alkalmaztunk. A termék (**14j**) fehér por, tömege 394 mg (84%) lett. Op. 224–226 °C; C₃₂H₃₈N₂O; M_r = 466,67.

6.5.2. 17 β -Hidroxi-1'-fenil-5'-(4''-klórifenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14k)

A 6.5. általános szintézismódszer alapján 413 mg **2f**-et használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluenst alkalmaztunk. A termék (**14k**) fehér por, tömege 397 mg (79%) lett. Op. 185–188 °C; C₃₂H₃₇ClN₂O; M_r = 501,11.

6.5.3. 17 β -Hidroxi-1'-fenil-5'-(4''-hidroxifenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14l)

A 6.5. általános szintézismódszer alapján 395 mg **2k**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenst alkalmaztunk. A termék (**14l**) bézs por, tömege 433 mg (90%) lett. Op. 290–292 °C; C₃₂H₃₈N₂O₂; M_r = 482,67.

6.6. 17 β -Hidroxi-3'-fenil-1'-metilpirazolo[4',3':2,3]-5 α -androsztán (15)

379 mg (1,00 mmol) benzilidén származékot (**5a**) és 105 μ L (2,00 mmol) metilhidrazint 4 mL EtOH-ban szuszpendáltunk, majd a reakcióelegyet zárt rendszerben 3 percen keresztül kevertetve 100 °C-on MW-mal besugároztuk, majd jeges vízre csepegtettük (20 mL). Az elegyhez NH₄Cl-ot adtunk, és 10 percen keresztül kevertettük, majd a levált csapadékot szűrtük, mostuk vízzel és szárítottuk. A visszamaradó szilárd anyagot – mely egyaránt tartalmazott **12a**-t és **13**-at – oxidáltuk; 5 mL 1,4-dioxánban oldottuk, és 250 mg (1,10 mmol) DDQ-t adtunk hozzá. A reakcióelegyet zárt rendszerben 5 percen keresztül kevertetve 120 °C-on MW-mal besugároztuk, majd jeges vízre csepegtettük. Az elegyhez NH₄Cl-ot adtunk, és 10 percen keresztül kevertettük, majd a levált csapadékot szűrtük, mostuk vízzel és szárítottuk. A nyersterméket – mely egyaránt tartalmazott **14a**-t és **15**-öt – oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90). A termék (**15**) törtfehér por, tömege 114 mg (28%) lett (a kinyert **14a** tömege 232 mg (57%) lett). Op. 232–236 °C; C₂₇H₃₆N₂O; M_r = 404,60.

6.7. Általános szintézismódszer a 17-keto-pirazolok (16a–l) előállítására Jones-oxidációval

A heterociklizáció során nyert nyersterméket (**14a–l**) 10 mL acetonban szuszpendáltuk, majd kevertetés mellett cseppenként Jones-reagenst adagoltunk egészen addig, míg a reagens vörösbarna színe megmaradt. A reakcióelegyet fél órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, majd jeges vízre csepegtettük (30 mL). Az elegyhez NH₄Cl-ot adtunk, és 10 percen keresztül kevertettük, majd a levált csapadékot szűrtük, mostuk vízzel és szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

6.7.1. 5'-Fenil-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16a)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14a** nyerterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluent alkalmaztunk. A termék (**16a**) fehér por, tömege 307 mg (76%) lett. Op. 200–203 °C; C₂₇H₃₄N₂O; M_r = 402,58.

6.7.2. 1'-Metil-5'-(4''-tolil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16b)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14b** nyerterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluent alkalmaztunk. A termék (**16b**) fehér por, tömege 307 mg (74%) lett. Op. 180–183 °C; C₂₈H₃₆N₂O; M_r = 416,61.

6.7.3. 1'-Metil-5'-(4''-metoxifenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16c)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14c** nyerterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluent alkalmaztunk. A termék (**16c**) fehér por, tömege 321 mg (74%) lett. Op. 102–105 °C; C₂₈H₃₆N₂O₂; M_r = 432,61.

6.7.4. 5'-(4''-Fluorfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16d)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14d** nyerterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluent alkalmaztunk. A termék (**16d**) fehér por, tömege 251 mg (60%) lett. Op. 185–187 °C; C₂₇H₃₃FN₂O; M_r = 420,57.

6.7.5. 5'-(4''-Klórfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16e)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14e** nyerterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluent alkalmaztunk. A termék (**16e**) fehér por, tömege 280 mg (64%) lett. Op. 211–215 °C; C₂₇H₃₃ClN₂O; M_r = 437,02.

6.7.6. 5'-(4''-Brómfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16f)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14f** nyerterméket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluent alkalmaztunk. A termék (**16f**) fehér por, tömege 273 mg (57%) lett. Op. 126–128 °C; C₂₇H₃₃BrN₂O; M_r = 481,48.

6.7.7. 5'-(Furán-2''-il)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16g)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14g** nyerste­méket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluens­­t alkalmaztunk. A termék (**16g**) bézs por, tömege 180 mg (46%) lett. Op. > 80 °C (bomlik); C₂₅H₃₂N₂O₂; M_r = 392,54.

6.7.8. 1'-Metil-5'-(tiofén-2''-il)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16h)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14h** nyerste­méket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluens­­t alkalmaztunk. A termék (**16h**) bézs por, tömege 218 mg (53%) lett. Op. 90–92 °C; C₂₅H₃₂N₂OS; M_r = 408,60.

6.7.9. 1',5'-Dimetilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16i)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14i** nyerste­méket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 50:50 eluens­­t alkalmaztunk. A termék (**16i**) bézs por, tömege 184 mg (54%) lett. Op. 90–92 °C; C₂₂H₃₂N₂O; M_r = 340,51.

6.7.10. 1',5'-Difenilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16j)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14j** nyerste­méket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluens­­t alkalmaztunk. A termék (**16j**) fehér por, tömege 441 mg (95%) lett. Op. 267–270 °C; C₃₂H₃₆N₂O; M_r = 464,65.

6.7.11. 1'-Fenil-5'-(4''-klór­fenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16k)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14k** nyerste­méket használtunk fel. A termék tisztításához CH₂Cl₂ eluens­­t alkalmaztunk. A termék (**16k**) fehér por, tömege 455 mg (91%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₃₂H₃₅ClN₂O; M_r = 499,10.

6.7.12. 1'-Fenil-5'-(4''-hidroxifenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16l)

A **6.7.** általános szintézismódszer alapján **14l** nyerste­méket használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluens­­t alkalmaztunk. A termék (**16l**) fehér por, tömege 437 mg (91%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₃₂H₃₆N₂O₂; M_r = 480,65.

6.8. Általános szintézismódszer a 6'-szubsztituált piridinek előállítására (18a–h)

290 mg (1,00 mmol) DHT-t és a megfelelő *Mannich*-sót (**17a–h**, 2,00 mmol) 5 mL 1,4-dioxánban szuszpendáltunk, majd 246 μ L (3,00 mmol) pirrolidint adtunk hozzá. A reakcióelegyet zárt rendszerben 20 percen keresztül kevertetve 120 °C-on MW-mal besugároztuk, majd a szobahőmérsékletre hűtött elegyet bepároltuk. A visszamaradó barna olajat 10 mL EtOH-ban oldottuk, majd 83 mg (1,20 mmol) hidroxilamin-hidrokloridot adtunk hozzá. A reakcióelegyet zárt rendszerben 10 percen keresztül kevertetve 90 °C-on MW-mal besugároztuk, majd jeges vízre csepegtettük (20 mL), telített NaHCO₃ oldattal semlegesítettük és extraháltuk CH₂Cl₂-nal (3 × 10 mL). Az egyesített szerves fázisokat mostuk vízzel (2 × 20 mL) és cc. NaCl oldattal (20 mL), izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk 1 v/v% TEA-t tartalmazó eluensekkel.

6.8.1. 6'-Fenilpiridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18a)

A **6.8.** általános szintézismódszer alapján 427 mg **17a**-t használtunk fel. A termék tisztításához CH₂Cl₂ eluent alkalmaztunk. A termék (**18a**) törtfehér por, tömege 326 mg (81%) lett. Op. 213–216 °C; C₂₈H₃₅NO; M_r = 401,59.

6.8.2. 6'-(4''-Tolil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18b)

A **6.8.** általános szintézismódszer alapján 455 mg **17b**-t használtunk fel. A termék tisztításához CH₂Cl₂ eluent alkalmaztunk. A termék (**18b**) törtfehér por, tömege 290 mg (70%) lett. Op. 251–254 °C; C₂₉H₃₇NO; M_r = 415,62.

6.8.3. 6'-(4''-Metoxifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18c)

A **6.8.** általános szintézismódszer alapján 487 mg **17c**-t használtunk fel. A termék tisztításához CH₂Cl₂ eluent alkalmaztunk. A termék (**18c**) törtfehér por, tömege 342 mg (79%) lett. Op. 230–233 °C; C₂₉H₃₇NO₂; M_r = 431,62.

6.8.4. 6'-(4''-Nitrofenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18d)

A **6.8.** általános szintézismódszer alapján 517 mg **17d**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluent alkalmaztunk. A termék (**18d**) világossárga por, tömege 321 mg (72%) lett. Op. > 250 °C (bomlik); C₂₈H₃₄N₂O₃; M_r = 446,59.

6.8.5. 6'-(4''-Fluorfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18e)

A **6.8.** általános szintézismódszer alapján 463 mg **17e**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluent alkalmaztunk. A termék (**18e**) törtfehér por, tömege 337 mg (80%) lett. Op. > 200 °C (bomlik); C₂₈H₃₄FNO; M_r = 419,58.

6.8.6. 6'-(4''-Klórfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18f)

A **6.8.** általános szintézismódszer alapján 496 mg **17f**-et használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluent alkalmaztunk. A termék (**18f**) törtfehér por, tömege 313 mg (72%) lett. Op. > 200 °C (bomlik); C₂₈H₃₄ClNO; M_r = 436,04.

6.8.7. 6'-(4''-Brómfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18g)

A **6.8.** általános szintézismódszer alapján 585 mg **17g**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluent alkalmaztunk. A termék (**18g**) törtfehér por, tömege 374 mg (78%) lett. Op. 223–226 °C; C₂₈H₃₄BrNO; M_r = 480,49.

6.8.8. 6'-(3''-Hidroxfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18h)

A **6.8.** általános szintézismódszer alapján 459 mg **17h**-t használtunk fel. A termék tisztításához CH₂Cl₂ eluent alkalmaztunk. A termék (**18h**) fehér por, tömege 278 mg (67%) lett. Op. 298–300 °C; C₂₈H₃₅NO₂; M_r = 417,59.

6.9. Általános szintézismódszer a 4',6'-diszubsztituált piridinek előállítására (20a–o)

1,00 mmol etilidén (**2l**)⁹¹ vagy arilidén (**2a**, **2e–g**) származékot, a megfelelő piridínium-jodid só (**19a–c**, 1,40 mmol) és 771 mg ammónium-acetátot (10,00 mmol) 5 mL EtOH-ban szuszpendáltunk, és a reakcióelegyet zárt rendszerben 20 percen keresztül kevertetve 90 °C-on MW-mal besugároztuk. A reakció lejátszódását követően az elegyet jeges vízre csepegtettük (20 mL) és extraháltuk CH₂Cl₂-nal (3 × 10 mL). Az egyesített szerves fázisokat mostuk vízzel (2 × 20 mL) és cc. NaCl oldattal (20 mL), izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersteget oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk 1 v/v% TEA-t tartalmazó eluensekkel.

6.9.1. 6'-Fenil-4'-metilpiridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20a)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 316 mg **2l**-t⁹¹ és 455 mg **19a**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/hexán = 30:70 eluent alkalmaztunk. A termék (**20a**) fehér por, tömege 298 mg (72%) lett. Op. 263–265 °C; C₂₉H₃₇NO; M_r = 415,62.

6.9.2. 6'-(3''-Hidroxifenil)-4'-metilpiridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20b)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 316 mg **2l**-t⁹¹ és 478 mg **19b**-t használtunk fel. A termék tisztításához CH₂Cl₂ eluent alkalmaztunk. A termék (**20b**) törtfehér por, tömege 281 mg (65%) lett. Op. 265–267 °C; C₂₉H₃₇NO₂; M_r = 431,62.

6.9.3. 4'-Metil-6'-(piridin-2''-il)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20c)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 316 mg **2l**-t⁹¹ és 457 mg **19c**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/hexán = 40:60 eluent alkalmaztunk. A termék (**20c**) törtfehér por, tömege 294 mg (71%) lett. Op. 226–229 °C; C₂₈H₃₆N₂O; M_r = 416,61.

6.9.4. 4',6'-Difenilpiridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20d)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 379 mg **2a**-t és 455 mg **19a**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/hexán = 20:80 eluent alkalmaztunk. A termék (**20d**) fehér por, tömege 368 mg (77%) lett. Op. 139–142 °C; C₃₄H₃₉NO; M_r = 477,69.

6.9.5. 4'-Fenil-6'-(3''-hidroxifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20e)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 379 mg **2a**-t és 478 mg **19b**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluent alkalmaztunk. A termék (**20e**) törtfehér por, tömege 377 mg (76%) lett. Op. 146–149 °C; C₃₄H₃₉NO₂; M_r = 493,69.

6.9.6. 4'-Fenil-6'-(piridin-2''-il)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20f)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 379 mg **2a**-t és 457 mg **19c**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/hexán = 40:60 eluent alkalmaztunk. A termék (**20f**) fehér por, tömege 391 mg (82%) lett. Op. 156–159 °C; C₃₃H₃₈N₂O; M_r = 478,68.

6.9.7. 6'-Fenil-4'-(4'''-fluorfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20g)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 397 mg **2e**-t és 455 mg **19a**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/hexán = 20:80 eluenst alkalmaztunk. A termék (**20g**) fehér por, tömege 334 mg (67%) lett. Op. 209–211 °C; C₃₄H₃₈FNO; M_r = 495,68.

6.9.8. 4'-(4'''-Fluorfenil)-6'-(3''-hidroxifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20h)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 397 mg **2e**-t és 478 mg **19b**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluenst alkalmaztunk. A termék (**20h**) törtfehér por, tömege 301 mg (59%) lett. Op. > 110 °C (bomlik); C₃₄H₃₈FNO₂; M_r = 511,68.

6.9.9. 4'-(4'''-Fluorfenil)-6'-(piridin-2''-il)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20i)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 397 mg **2e**-t és 457 mg **19c**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/hexán = 40:60 eluenst alkalmaztunk. A termék (**20i**) törtfehér por, tömege 339 mg (68%) lett. Op. 148–151 °C; C₃₃H₃₇FN₂O; M_r = 496,67.

6.9.10. 6'-Fenil-4'-(4'''-klórfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20j)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 413 mg **2f**-et és 455 mg **19a**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/hexán = 20:80 eluenst alkalmaztunk. A termék (**20j**) fehér por, tömege 374 mg (73%) lett. Op. 164–167 °C; C₃₄H₃₈ClNO; M_r = 512,13.

6.9.11. 6'-(3''-Hidroxifenil)-4'-(4'''-klórfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20k)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 413 mg **2f**-et és 478 mg **19b**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluenst alkalmaztunk. A termék (**20k**) világossárga por, tömege 379 mg (70%) lett. Op. 260–263 °C; C₃₄H₃₈ClNO₂; M_r = 528,13.

6.9.12. 4'-(4'''-Klórfenil)-6'-(piridin-2''-il)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20l)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 413 mg **2f**-et és 457 mg **19c**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/hexán = 40:60 eluenst alkalmaztunk. A termék (**20l**) törtfehér por, tömege 395 mg (77%) lett. Op. 142–145 °C; C₃₃H₃₇ClN₂O; M_r = 513,12.

6.9.13. 4'-(4'''-Brómfenil)-6'-fenilpiridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20m)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 457 mg **2g**-t és 455 mg **19a**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/hexán = 20:80 eluenst alkalmaztunk. A termék (**20m**) fehér por, tömege 292 mg (52%) lett. Op. 163–166 °C; C₃₄H₃₈BrNO; M_r = 556,59.

6.9.14. 4'-(4'''-Brómfenil)-6'-(3''-Hidroxifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20n)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 457 mg **2g**-t és 478 mg **19b**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluenst alkalmaztunk. A termék (**20n**) világossárga por, tömege 293 mg (51%) lett. Op. 269–271 °C; C₃₄H₃₈BrNO₂; M_r = 572,59.

6.9.15. 4'-(4'''-Brómfenil)-6'-(piridin-2''-il)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20o)

A **6.9.** általános szintézismódszer alapján 457 mg **2g**-t és 457 mg **19c**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/hexán = 40:60 eluenst alkalmaztunk. A termék (**20o**) törtfehér por, tömege 303 mg (54%) lett. Op. 146–148 °C; C₃₃H₃₇BrN₂O; M_r = 557,58.

6.10. Általános szintézismódszer az 5'-szubsztituált izoxazolok előállítására (21a–j)

0,50 mmol arilidén (**2a**, **2b**, **2d–g**, **2l**), heteroarilidén (**2h–2j**) vagy etilidén (**2l**)⁹¹ származékot, 52 mg (0,75 mmol) hidroxilamin-hidrokloridot és 82 mg (1,00 mmol) nátrium-acetátot 10 mL EtOH-ban szuszpendáltunk, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül kevertettük reflux hőmérsékleten. A feldolgozás során a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, jeges vízre csepegtettük (20 mL), extraháltuk EtOAc-tal (3 × 5 mL). Az egyesített szerves fázisokat mostuk vízzel (2 × 10 mL) és cc. NaCl oldattal (10 mL), izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk.

A visszamaradó sárga olajat 5 mL DMSO-ban oldottuk, 152 mg (0,60 mmol) I₂-ot és 207 mg (1,50 mmol) K₂CO₃-ot adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertettük 60 °C-on. A feldolgozás során a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, Na₂S₂O₃ tömény vizes oldatára csepegtettük (20 mL) és extraháltuk EtOAc-tal (3 × 5 mL). Az egyesített szerves fázisokat mostuk vízzel (2 × 10 mL) és cc. NaCl oldattal (10 mL), izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk, majd forró metanolból átkristályosítottuk.

6.10.1. 17β-Hidroxi-5'-fenilizoxazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (21a)

A 6.10. általános szintézismódszer alapján 189 mg 2a-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluenst alkalmaztunk. A termék (21a) fehér, kristályos anyag, tömege 122 mg (62%) lett. Op. 276–279 °C; C₂₆H₃₃NO₂; M_r = 391,56.

6.10.2. 17β-Hidroxi-5'-(4''-tolil)-izoxazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (21b)

A 6.10. általános szintézismódszer alapján 196 mg 2b-t használtunk fel. A termék tisztításához CH₂Cl₂ eluenst alkalmaztunk. A termék (21b) fehér, kristályos anyag, tömege 135 mg (67%) lett. Op. 231–233 °C; C₂₇H₃₅NO₂; M_r = 405,58.

6.10.3. 17β-Hidroxi-5'-(4''-metoxifenil)-izoxazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (21c)

A 6.10. általános szintézismódszer alapján 204 mg 2d-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluenst alkalmaztunk. A termék (21c) fehér, kristályos anyag, tömege 134 mg (64%) lett. Op. 222–224 °C; C₂₇H₃₅NO₃; M_r = 421,58.

6.10.4. 17β-Hidroxi-5'-(4''-fluorfenil)-izoxazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (21d)

A 6.10. általános szintézismódszer alapján 198 mg 2e-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluenst alkalmaztunk. A termék (21d) fehér, kristályos anyag, tömege 140 mg (68%) lett. Op. 209–211 °C; C₂₆H₃₂FNO₂; M_r = 409,55.

6.10.5. 17β-Hidroxi-5'-(4''-klórifenil)-izoxazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (21e)

A 6.10. általános szintézismódszer alapján 207 mg 2f-et használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluenst alkalmaztunk. A termék (21e) fehér, kristályos anyag, tömege 152 mg (71%) lett. Op. 241–243 °C; C₂₆H₃₂ClNO₂; M_r = 426,00.

6.10.6. 17 β -Hidroxi-5'-(4''-brómfenil)-izoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21f)

A **6.10.** általános szintézismódszer alapján 229 mg **2g**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluenst alkalmaztunk. A termék (**21f**) fehér, kristályos anyag, tömege 143 mg (61%) lett. Op. 253–255 °C; C₂₆H₃₂BrNO₂; M_r = 470,45.

6.10.7. 17 β -Hidroxi-5'-(furán-2''-il)-izoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21g)

A **6.10.** általános szintézismódszer alapján 184 mg **2h**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluenst alkalmaztunk. A termék (**21g**) fehér, kristályos anyag, tömege 103 mg (54%) lett. Op. > 220 °C (bomlik); C₂₄H₃₁NO₃; M_r = 381,52.

6.10.8. 17 β -Hidroxi-5'-(tiofén-2''-il)-izoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21h)

A **6.10.** általános szintézismódszer alapján 192 mg **2i**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluenst alkalmaztunk. A termék (**21h**) fehér, kristályos anyag, tömege 134 mg (67%) lett. Op. 247–249 °C; C₂₄H₃₁NO₂S; M_r = 397,58.

6.10.9. 17 β -Hidroxi-5'-(piridin-2''-il)-izoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21i)

A **6.10.** általános szintézismódszer alapján 190 mg **2j**-t használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluenst alkalmaztunk. A termék (**21i**) fehér, kristályos anyag, tömege 108 mg (55%) lett. Op. 242–245 °C; C₂₅H₃₂N₂O₂; M_r = 392,54.

6.10.10. 17 β -Hidroxi-5'-metilizoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21j)

A **6.10.** általános szintézismódszer alapján 158 mg **2l**-t⁹¹ használtunk fel. A termék tisztításához EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluenst alkalmaztunk. A termék (**21j**) fehér, kristályos anyag, tömege 90 mg (55%) lett. Op. 210–213 °C; C₂₁H₃₁NO₂; M_r = 329,48.

7. Összefoglalás

A doktori munkám elején kitűzött célokat sikeresen megvalósítottuk, és számos, potenciálisan AR antagonistá hatású, az androsztánváz A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált öt- és hattagú, nitrogén- és/vagy oxigéntartalmú heterociklus szintézisét végeztük el. A lehető legmagasabb termékhozamok elérése érdekében minden reakciótípus esetében optimalizáltuk a reakciókörülményeket, a hagyományos melegítési módszert gyakran MW besugárzásra cserélve. Vizsgáltuk továbbá a különböző módokon szubsztituált reaktánsok termékhozamokra gyakorolt hatását, valamint a D-gyűrű 17-es helyzetén módosított származékok összehasonlító vizsgálatával is sikeresen tártunk fel szerkezet-hatás összefüggéseket.

A laboratóriumi munka első szakaszában a DHT A-gyűrűjének régiószelektív módosítását valósítottuk meg bázikus, etanolos közegű *Claisen-Schmidt* kondenzációs reakciókban, különböző reaktivitású aril- és heteroaril-aldehidek felhasználásával. Kezdeti kísérleteinket benzaldehyddel (**1a**) végeztük, és a reakciókörülmények optimalizálása után szelektíven, kiváló hozammal (92%) nyertük a C-2 helyzetben *exo*-ciklusos kettős kötést hordozó **2a** benzilidén származékot. A reakciót kiterjesztettük további 10, különböző szterikus és elektronikus sajátossággal rendelkező szubsztituenst hordozó (hetero)aril-aldehydre is, ekkor azonban a megfelelő szelektivitás eléréséhez változatos reakciókörülmények (hőmérséklet, reakcióidő) alkalmazására volt szükség. A *p*-hidroxibenzilidén származék (**2k**) előállítását metoximetil-védőcsoporton keresztül sikerült megvalósítanunk, a **2l** 2-etilidén-DHT előállítását pedig a kutatócsoportunkban korábban leírt módon végeztük el.

Munkánk közvetkező szakaszában a DHT A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált pirazolo- (**6a**, **7a**, **9a**, **10a**) és triazolo[1,5-*a*]pirimidin (**8a-i**, **11a-i**) származékokat állítottunk elő a korábban bemutatott szintonokból (**2a-f**, **2h**, **2i**, **2l**). A reakciókörülményeket a **2a** benzilidén származékkal optimalizáltuk, háromféle binukleofil reagens, 3A5MP, 3AP és 3AT felhasználásával. A legoptimálisabb bázis-oldószer kombinációnak a KO^tBu/DMF bizonyult, a heterociklizációk így mind a három felhasznált reagens esetében 45 perc alatt lejátszódtak, a VRK-s követés alapján azonban két új folt megjelenését tapasztaltuk, melyek közül az egyik a kívánt termékhez (**6a-8a**), a másik pedig annak két oxidálatlan, 7'-epimer keverékéhez (**3a-5a**) tartozott. Szobahőmérsékleten történő kevertetés hatására spontán oxidációt tapasztaltunk, a legjobb hozamokat pedig a 3AT reakciója során kaptuk, így a továbbiakban ezt a reagenst

használtuk fel a vegyülettár kiszélesítése érdekében. Az A-gyűrűhöz kondenzált triazolo[1,5-*a*]pirimidinek (**8b–i**) szintézise során a dihidropirimidin-gyűrű legtöbbször szintén spontán oxidálódott, azonban az elektronvonzó szubsztituens hordozó **2f** *p*-klórbenzilidén reakciója során az oxidációt DDQ-val kellett teljessé tennünk. A vegyülettárat a nyers reakcióelegyek *Jones*-reagenssel történő kezelésével 17-on származékokkal is kiegészítettük (**11a–i**).

A kísérleti munka következő szakaszában – a kutatócsoport előzetes munkáját kiegészítve – monoszubsztituált hidrazinok felhasználásával A-gyűrűhöz kondenzált, diszubsztituált pirazol származékokat állítottunk elő. Az újonnan szintetizált régióizomer párok lehetővé tették együttműködő partnereink számára a teljesebb szerkezet-hatás összefüggések feltárását. A gyűrűzárási reakciókat metilhidrazin reagenssel végeztük el a már bemutatott α,β -telítetlen ketonokból, a reakciókörülményeket pedig ebben az esetben is a benzolgyűrűt hordozó **2a** származékkal optimalizáltuk. A konvencionális, termikusan indukált és a MW besugárzás alkalmazásával végzett reakciók közötti összehasonlító vizsgálataink rávilágítottak a kinetikai és termodinamikai kontroll alatt álló régióizomerek képződése közt fennálló különbségekre. Az 1',5'- (**14a**) és 1',3'-diszubsztituált (**15**) pirazolok szerkezetét 2D-NMR spektroszkópiai módszerekkel igazoltuk. Mivel az előbbit hagyományos melegítés mellett jobb hozammal sikerült izolálnunk, egyes, korábban bemutatott α,β -enonok (**2a**, **2b**, **2d–i**, **2k**, **2l**) gyűrűzárási reakcióit is konvencionális melegítés mellett végeztük el (**14b–i**). A heterociklizációt követően a heterogyűrű oxidációját a halogén-szubsztituenseket hordozó enonok (**2e–g**) esetében DDQ-val, 1,4-dioxánban tettük teljessé a megfelelő pirazolin prekursorokból. A nyerstermékek *Jones*-oxidációja D-gyűrűs keton származékokat (**16a–16i**) eredményezett. Az együttműködő partnereink előzetes dokkolási tanulmányai alapján 3 reprezentatív származékot (**2a**, **2f**, **2k**) a kutatócsoportunkban korábban, az 1',5'-pirazolok régióizomerjeinek előállításánál leírt módon, elemi jód jelenlétében, MW besugárzás alkalmazása mellett oxidatív gyűrűzárási reakciókba vittünk, így diaril szubsztituált származékokat (**14j–l**), és azok D-gyűrűn oxidált analogonjait (**16j–l**) nyertük.

A szintetikus munkát mono- és diszubsztituált piridin származékok előállításával folytattuk. A DHT A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált származékokat két különböző szintetikus útvonalon keresztül állítottuk elő, mindkét esetben MW besugárzás alkalmazásával. Első lépésben 1,5-diketonokat állítottunk elő az alapváz C-2 helyzetének régiószelektív módosításával. Ebben a kivételes esetben közvetlenül a DHT-t alkalmaztuk kiindulási anyagként. A reakciót kezdetben a β -DAP *Mannich*-sóval

optimalizáltuk (**17a**), és pirrolidin-énaminon keresztül, 1,4-dioxánban egy *Stork*-alkilezés szerint MW reaktorban 20 perc alatt szinte teljes konverziót tapasztaltunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás tisztítás nélkül gyűrűzárási reakcióba vittük, ammóniaforrásként hidroxilamin-hidrokloridot alkalmaztunk. Tisztítás után így jó hozammal (81%) nyertük a kívánt 6'-fenilpiridin terméket (**18a**). A vegyülettár kiegészítéséhez különböző elektronikus természetű szubsztituenseket hordozó aril-metil-keetonokból *Mannich*-sókat (**17b–h**) állítottunk elő, majd az említett módon, 1,5-diketon köztitermékeken keresztül nyertük a monoszubsztituált származékokat (**18a–h**). Az előző témakörökkel kapcsolatos farmakológiai vizsgálatok eredményei alapján a D-gyűrűn oxidált analogonokat ebben az esetben már nem állítottuk elő. A piridineket tartalmazó könyvtárat a C-6' mellett a C-4' helyzetben is szubsztituált származékokkal egészítettük ki reprezentatív, vagy az előzetes eredmények alapján ígéretes 2-etilidén- (**2l**), 2-benzilidén- (**2a**), valamint halogén szubsztituenseket hordozó (**2e–g**) DHT származékok felhasználásával. A reakciókat α -piridínium-metil-keeton-sókkal (**19a**, **19b**, **19c**), a *Kröhnke*-piridinszintézis szerint hajtottuk végre, a reaktánsokat pedig az irodalomban ismertetett módon állítottuk elő *Ortoleva-King*-reakciókban. Az optimalizált reakciókörülmények között, nagy ammónium-acetát felesleg alkalmazása mellett, etanolban, MW reaktorban a reakcióidőt 20 percre tudtuk csökkenteni az alkalmazott reagensek és reaktánsok elektronikus természetétől függetlenül. Az α,β -enonok és a *Kröhnke*-sók szisztematikus kombinálásával 15 különbözőféleképpen szubsztituált heterociklust nyertünk (**20a–20o**).

Munkánk befejező szakaszában – a **14a–l** diszubsztituált piridin származékok ígéretes farmakológiai eredményeire való tekintettel – arra voltunk kíváncsiak, hogy lehetséges-e az *exo*-ciklusos kettőskötést tartalmazó, értékes 2-etilidén- (**2l**) és 2-(hetero)arilidén-DHT szintonok (**2a**, **2b**, **2d–j**, **2l**) C-5' szubsztituált izoxazolokká történő gyűrűzárása. A **2a** származékot így a kezdeti kísérleteink során α,β -telítetlen ketoximmá alakítottuk hidroxilamin-hidroklorid felhasználásával, nátrium-acetát jelenlétében, az etanol forráspontján. A VRK-s futtatások során tapasztalt sztereoizomerek elválasztását nem hajtottuk végre, a nyerstermék jód általi oxidatív gyűrűzáródási reakcióban közvetlenül alakítottuk tovább. DMSO oldószerben, 60 °C-os melegítés mellett, kálium-karbonát jelenlétében a gyűrűzárási reakció 1 óra alatt lejátszódott, két lépésre közepes hozammal (62%) szolgáltatva a kívánt 5'-fenilizoxazol (**21a**) terméket. A gyors és egyszerűen kivitelezhető reakcióutat ezek után kiterjesztettük

további 9 α,β -enonra (**2b**, **2d–j**, **2l**), a DHT A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált származékokat izoxazol heterociklusokkal (**21a–j**) is kiegészítve.

Az újonnan előállított szteránvázas vegyületek alapvető fizikai paramétereinek (küllem, olvadáspont) meghatározásán túl azok szerkezetét oszlopkromatográfias tisztításukat követően a rendelkezésünkre álló modern spektroszkópai módszerekkel (1D-, bizonyos esetekben pedig 2D-NMR), valamint tömegspektrometria segítségével igazoltuk. Együttműködő partnereinknek köszönhetően néhány reprezentatív származék esetében azok szilárdfázisú szerkezetét egykristály röntgendiffrakcióval is igazolni tudtuk. Az összes általunk szintetizált származékot *in vitro*, bizonyos esetekben *ex vivo* farmakológiai vizsgálatokra bocsájtottuk nemzetközi együttműködésünk keretei között. Egyes vegyületek hatásmechanizmusának feltérképezése jelenleg is zajlik a csehországi Palacký Egyetemen, ahol elsődlegesen a származékok AR kötődéssel kapcsolatos vizsgálatait végezték. A biológiai vizsgálatok alapján bizonyos vezérmolekulák mikromoláris koncentrációban gátolták a receptor transzaktivációját, blokkolták az AR downstream jelátviteli folyamatokat, és dózisfüggő módon csökkentették az AR által szabályozott fehérjék kifejeződését androgén-stimulált PCa sejtvonalakon. Ezeknek az ígéretes származékoknak a javasolt kötési módját és kölcsönhatásukat a ligandkötő hellyel flexibilis dokkolási tanulmányokon is bemutatták.

8. Summary

We successfully achieved the goals set at the beginning of my doctoral work, and several five- and six-membered, nitrogen- and/or oxygen-containing heterocycles condensed at the 2,3-position to the A-ring of the androstane skeleton with potential AR antagonist effects were synthesized. In order to achieve the highest possible product yields, the reaction conditions were optimized for each reaction type, often replacing the conventional heating method with MW irradiation. The effect of differently substituted reactants on product yields were also investigated, and structure-effect relationships were successfully revealed by comparing derivatives modified at position 17 of the D-ring.

In the first stage of the laboratory work, the regioselective modification of the A-ring of DHT was carried out by *Claisen-Schmidt* condensation reactions in basic, ethanolic medium, using aryl and heteroaryl aldehydes of different reactivity. Our initial experiments were carried out using benzaldehyde (**1a**), and after optimizing the reaction conditions, the benzylidene derivative **2a** bearing an *exo*-cyclic double bond in the C-2 position was obtained selectively with an excellent yield (92%). The reaction was extended to 10 additional (hetero)aryl aldehydes containing substituents with different steric and electronic properties, however, in order to achieve the appropriate selectivity, the use of diverse reaction conditions (temperature, reaction time) were necessary. The preparation of the *p*-hydroxybenzylidene derivative (**2k**) was carried out via a methoxymethyl protecting group, and the **2l** 2-ethylidene-DHT was synthesized as previously described in our research group.

In the next stage of our work, pyrazolo- (**6a**, **7a**, **9a**, **10a**) and triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**8a-i**, **11a-i**) derivatives – containing their heterorings fused to the A-ring of DHT in the 2,3-position – were prepared from the synthons presented previously (**2a-f**, **2h**, **2i**, **2l**). The reaction conditions were optimized with the benzylidene derivative **2a** using three types of binucleophilic reagents, 3AMP, 3AP and 3AT. KO^tBu/DMF proved to be the most optimal base-solvent combination, the heterocyclizations thus required 45 minutes for all three reagents used, however, based on the TLC monitoring, we observed the appearance of two new spots, one of which corresponded to the desired product (**6a-8a**), and the other belonged to a mixture of their two unoxidized 7'-epimers (**3a-5a**). Stirring the reactions at room temperature, we experienced spontaneous oxidation, and the best yields were obtained during the reaction of 3AT, thus, to expand the compound library, we used this reagent in the following. During the synthesis of

triazolo[1,5-*a*]pyrimidines fused to the A-ring (**8b–i**), the dihydropyrimidine ring was spontaneously oxidized in most cases, however, during the reaction of *p*-chlorobenzylidene **2f** with an electron-withdrawing substituent, the oxidation had to be completed by DDQ. By treating the crude reaction mixtures with *Jones* reagent, the compound library was extended with 17-one derivatives (**11a–i**).

In the next phase of the experimental work, supplementing the preliminary work of the research group, disubstituted pyrazole derivatives fused to the A-ring were prepared using monosubstituted hydrazines. The newly synthesized regioisomer pairs enabled our collaborating partners to explore structure-activity relationships in a more detailed manner. The ring closure reactions were carried out from the already presented α,β -unsaturated ketones using methylhydrazine as a reagent, and similarly, the reaction conditions were optimized with derivative **2a** bearing a benzene ring. Our comparative studies between conventional, thermally induced and MW irradiation reactions highlighted the differences between the formation of regioisomers under kinetic and thermodynamic control. The structures of the 1',5'- (**14a**) and 1',3'-disubstituted pyrazoles (**15**) were confirmed by 2D-NMR spectroscopic methods. Since we managed to isolate the former in better yield by conventional heating, the ring-closing reactions of some previously presented α,β -enones (**2a**, **2b**, **2d–i**, **2k**, **2l**) were carried out in a similar way (**14b–i**). After the heterocyclization, the oxidation of the heteroring in the case of enones containing halogen substituents (**2e–g**) was completed with DDQ in 1,4-dioxane from the corresponding pyrazoline precursors. *Jones* oxidation of the crude products afforded ketone derivatives in the D-ring (**16a–16i**). Based on the preliminary docking studies of our cooperating partners, 3 representative derivatives (**2a**, **2f**, **2k**) were subjected to oxidative ring closure reactions in the presence of elemental iodine using MW irradiation, as it was previously described in our research group during the preparation of the 1',5'-pyrazole regioisomers, thus diaryl substituted derivatives (**14j–l**) and their D-ring oxidized analogues (**16j–l**) were obtained.

The synthetic work was continued with the preparation of mono- and disubstituted pyridines. Derivatives fused to the A-ring of DHT at 2,3-position were synthesized via two different synthetic routes, both utilizing MW irradiation. In the first step, 1,5-diketones were prepared by the regioselective modification of the C-2 position of the sterane backbone. In this exceptional case, DHT was directly used as a starting material. The reaction was initially optimized with the β -DAP *Mannich* salt (**17a**), and almost complete conversion was observed via pyrrolidine enamine in 1,4-dioxane according to

a *Stork* alkylation in a MW reactor under 20 minutes. The crude product was subjected to a ring-closing reaction without purification by column chromatography, and hydroxylamine hydrochloride was used as an ammonia surrogate. After purification, the desired 6'-phenylpyridine product (**18a**) was obtained in good yield (81%). To complete the compound library, *Mannich* salts (**17b–h**) were prepared from aryl methyl ketones bearing substituents of different electronic nature, and the monosubstituted derivatives (**18a–h**) were then obtained as presented previously, via 1,5-diketone intermediates. Based on the results of the pharmacological studies related to the previous topics, the analogues oxidized on the D-ring were not prepared in this case. The library of pyridines was supplemented with derivatives substituted at the C-4' position in addition to C-6', using representative or – based on the preliminary results – promising 2-ethylidene- (**2l**), 2-benzylidene- (**2a**), and halogen-bearing (**2e–g**) DHT derivatives. The reactions were carried out with α -pyridinium methyl ketone salts (**19a**, **19b**, **19c**) according to the *Kröhnke* pyridine synthesis, and the reactants were prepared in *Ortoleva-King* reactions, as described previously in the literature. Under the optimized reaction conditions, with the use of a large excess of ammonium acetate in ethanol, in a MW reactor, we were able to reduce the reaction time to 20 minutes regardless of the electronic nature of the reagents and reactants used. By systematically combining α,β -enones and *Kröhnke* salts, 15 differently substituted heterocycles (**20a–20o**) were obtained.

In the final stage of our work – taking into account of the promising pharmacological results of the disubstituted pyridine derivatives **14a–l** – we wondered whether the valuable 2-ethylidene- (**2l**) and 2-(hetero)arylidene-DHT synthons containing an *exo*-cyclic double bond (**2a**, **2b**, **2d–j**, **2l**) could be cyclized to C-5' substituted isoxazoles. During our initial experiments, derivative **2a** was thus converted into an α,β -unsaturated ketoxime using hydroxylamine hydrochloride in the presence of sodium acetate in refluxing ethanol. The separation of the stereoisomers experienced during the TLC monitoring was not carried out, the crude product was further transformed in an iodine-mediated oxidative cyclization reaction directly. In DMSO solvent, under heating at 60 °C, in the presence of potassium carbonate, the ring closure reaction took place within 1 hour, providing the desired 5'-phenylisoxazole (**21a**) product in two steps with moderate yield (62%). Thus, the fast and simple reaction route was extended to 9 further α,β -enones (**2b**, **2d–j**, **2l**), adding isoxazole heterocycles (**21a–j**) to the library of heterocycles condensed at the 2,3-position of the A-ring of DHT.

In addition to the determination of their basic physical parameters (appearance, melting point), the structure of the newly synthesized sterane based compounds was confirmed after their purification by column chromatography using the available modern spectroscopic methods (1D- and in some cases 2D-NMR) and mass spectrometry. Thanks to our cooperating partners, in the case of some representative derivatives, their solid-phase structure was confirmed by single-crystal X-ray diffraction. All of the synthesized derivatives were subjected to *in vitro* and in some cases *ex vivo* pharmacological studies within the framework of an international cooperation. The mechanism of action of some novel compounds is currently under investigation at the Palacký University in the Czech Republic, where primarily the AR binding studies of the derivatives were carried out. Based on the biological results, certain lead molecules inhibited receptor transactivation at micromolar concentrations, blocked AR downstream signaling processes, and reduced the expression of AR-regulated proteins in androgen-stimulated PCa cell lines in a dose-dependent manner. The proposed binding mode of these promising derivatives and their interaction with the ligand binding site were also demonstrated by flexible docking studies.

9. Irodalomjegyzék*

1. Fu, X.-D., Russo, E., Zullino, S., Genazzani, A. R. & Simoncini, T. Sex steroids and breast cancer metastasis. *Horm Mol Biol Clin Investig* **3**, 383–389 (2010).
2. Finlay-Schultz, J. & Sartorius, C. A. Steroid Hormones, Steroid Receptors, and Breast Cancer Stem Cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* **20**, 39–50 (2015).
3. Lévesque, É. *et al.* Molecular Markers in Key Steroidogenic Pathways, Circulating Steroid Levels, and Prostate Cancer Progression. *Clin Cancer Res* **19**, 699–709 (2013).
4. Snaterse, G., Visser, J. A., Arlt, W. & Hofland, J. Circulating steroid hormone variations throughout different stages of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* **24**, R403–R420 (2017).
5. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* **72**, 7–33 (2022).
6. Fragkaki, A. G. *et al.* Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. *Steroids* **74**, 172–197 (2009).
7. Stulov, S. V. & Misharin, A. Yu. Synthesis of steroids with nitrogen-containing substituents in ring D (Review). *Chem Heterocycl Compd (N Y)* **48**, 1431–1472 (2013).
8. Monier, M., El-Mekabaty, A., Abdel-Latif, D., Doğru Mert, B. & Elattar, K. M. Heterocyclic steroids: Efficient routes for annulation of pentacyclic steroidal pyrimidines. *Steroids* **154**, 108548 (2020).
9. Salvador, J. A. R., Pinto, R. M. A. & Silvestre, S. M. Steroidal 5 α -reductase and 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) inhibitors useful in the treatment of prostatic diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol* **137**, 199–222 (2013).
10. Gao, W., Bohl, C. E. & Dalton, J. T. Chemistry and Structural Biology of Androgen Receptor. *Chem Rev* **105**, 3352–3370 (2005).

11. de Bono, J. S. *et al.* Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* **364**, 1995–2005 (2011).
12. Njar, V. C. O. & Brodie, A. M. H. Discovery and Development of Galeterone (TOK-001 or VN/124-1) for the Treatment of All Stages of Prostate Cancer. *J Med Chem* **58**, 2077–2087 (2015).
13. Logothetis, C. J., Efstathiou, E., Manuguid, F. & Kirkpatrick, P. Abiraterone acetate. *Nat Rev Drug Discov* **10**, 573–574 (2011).
14. Frank, É. & Schneider, G. Synthesis of sex hormone-derived modified steroids possessing antiproliferative activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* **137**, 301–315 (2013).
15. Kicman, A. T. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol* **154**, 502–521 (2008).
16. Kwegyir-Afful, A. K. *et al.* Galeterone and The Next Generation Galeterone Analogs, VNPP414 and VNPP433-3 β Exert Potent Therapeutic Effects in Castration-/Drug-Resistant Prostate Cancer Preclinical Models In Vitro and In Vivo. *Cancers (Basel)* **11**, 1637 (2019).
17. Liu, M.-J., Wang, Z., Ju, Y., Wong, R. N.-S. & Wu, Q.-Y. Diosgenin induces cell cycle arrest and apoptosis in human leukemia K562 cells with the disruption of Ca²⁺ homeostasis. *Cancer Chemother Pharmacol* **55**, 79–90 (2005).
18. Cham, B. & Chase, T. Solasodine Rhamnosyl Glycosides Cause Apoptosis in Cancer Cells. Do They Also Prime the Immune System Resulting in Long-Term Protection against Cancer? *Planta Med* **78**, 349–353 (2012).
19. Dalal, K. *et al.* Selectively Targeting the DNA-binding Domain of the Androgen Receptor as a Prospective Therapy for Prostate Cancer. *J Biol Chem* **289**, 26417–26429 (2014).
20. Xie, H., Liu, J., Alem Glison, D. M. & Fleming, J. B. The clinical advances of proteolysis targeting chimeras in oncology. *Explor Target Antitumor Ther* 511–521 (2021).

21. Mostaghel, E. Abiraterone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Manag Res* 39–51 (2014).
22. Saad, F. & Miller, K. Treatment options in castration-resistant prostate cancer: Current therapies and emerging docetaxel-based regimens. *Urol Oncol: Semin Orig Investig* **32**, 70–79 (2014).
23. Penning, T. M., Asangani, I. A., Sprenger, C. & Plymate, S. Intracrine androgen biosynthesis and drug resistance. *Cancer Drug Resist* (2020).
24. Vitaku, E., Smith, D. T. & Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J Med Chem* **57**, 10257–10274 (2014).
25. Bekhit, A. A. & Fahmy, H. T. Y. Design and Synthesis of Some Substituted 1*H*-Pyrazolyl-oxazolidines or 1*H*-Pyrazolyl-thiazolidines as Anti-inflammatory-Antimicrobial Agents. *Arch Pharm (Weinheim)* **336**, 111–118 (2003).
26. Hsu, A.-L. *et al.* The Cyclooxygenase-2 Inhibitor Celecoxib Induces Apoptosis by Blocking Akt Activation in Human Prostate Cancer Cells Independently of Bcl-2. *J Biol Chem* **275**, 11397–11403 (2000).
27. Insuasty, B. *et al.* Synthesis of novel pyrazolic analogues of chalcones and their 3-aryl-4-(3-aryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazole derivatives as potential antitumor agents. *Bioorg Med Chem* **18**, 4965–4974 (2010).
28. Knorr, L. Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin. *Chem Ber* **16**, 2597–2599 (1883).
29. Huang, Y. R. & Katzenellenbogen, J. A. Regioselective Synthesis of 1,3,5-Triaryl-4-alkylpyrazoles: Novel Ligands for the Estrogen Receptor. *Org Lett* **2**, 2833–2836 (2000).
30. Muzalevskiy, V. M. *et al.* Selective, Metal-Free Approach to 3- or 5-CF₃-Pyrazoles: Solvent Switchable Reaction of CF₃-Ynones with Hydrazines. *J Org Chem* **82**, 7200–7214 (2017).

31. Donohue, S. R., Halldin, C. & Pike, V. W. A facile and regioselective synthesis of rimonabant through an enamine-directed 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Lett* **49**, 2789–2791 (2008).
32. Thun, M. J., Henley, S. J. & Patrono, C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Anticancer Agents: Mechanistic, Pharmacologic, and Clinical Issues. *J Natl Cancer Inst* **94**, 252–266 (2002).
33. Knight, E. Preclinical Toxicity Evaluation of Tepoxalin, a Dual Inhibitor of Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase, in Sprague–Dawley Rats and Beagle Dogs. *Fundam Appl Toxicol* **33**, 38–48 (1996).
34. De Clercq, E. C-Nucleosides To Be Revisited. *J Med Chem* **59**, 2301–2311 (2016).
35. Fresquet, A. *et al.* Efficacy and Safety of Lesopitron in Outpatients with Generalized Anxiety Disorder. *Ann Pharmacother* **34**, 147–153 (2000).
36. Jones, D. End of the line for cannabinoid receptor 1 as an anti-obesity target? *Nat Rev Drug Discov* **7**, 961–962 (2008).
37. Moilanen, A.-M. *et al.* Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* **5**, 12007 (2015).
38. Sysak, A. & Obmińska-Mrukowicz, B. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents. *Eur J Med Chem* **137**, 292–309 (2017).
39. Obermaier, S. & Müller, M. Ibotenic Acid Biosynthesis in the Fly Agaric Is Initiated by Glutamate Hydroxylation. *Angew Chem Int Ed* **59**, 12432–12435 (2020).
40. Jensen, M. R. *et al.* NVP-AUY922: a small molecule HSP90 inhibitor with potent antitumor activity in preclinical breast cancer models. *Breast Cancer Res* **10**, R33 (2008).
41. Prakash, A. & Jarvis, B. Leflunomide. *Drugs* **58**, 1137–1164 (1999).

42. Rostamizadeh, S., Daneshfar, Z. & Moghimi, H. Synthesis of sulfamethoxazole and sulfabenzamide metal complexes; evaluation of their antibacterial activity. *Eur J Med Chem* **171**, 364–371 (2019).
43. Marwaha, S. *et al.* *N*-Acylated Derivatives of Sulfamethoxazole and Sulfafurazole Inhibit Intracellular Growth of *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* **58**, 2968–2971 (2014).
44. Chavez, M. L. & DeKorte, C. J. Valdecoxib: A review. *Clin Ther* **25**, 817–851 (2003).
45. Morita, T., Yugandar, S., Fuse, S. & Nakamura, H. Recent progresses in the synthesis of functionalized isoxazoles. *Tetrahedron Lett* **59**, 1159–1171 (2018).
46. Hu, F. & Szostak, M. Recent Developments in the Synthesis and Reactivity of Isoxazoles: Metal Catalysis and Beyond. *Adv Synth Catal* **357**, 2583–2614 (2015).
47. Kim, M., Hwang, Y. S., Cho, W. & Park, S. B. Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles Containing Privileged Substructures with a Diverse Display of Polar Surface Area. *ACS Comb Sci* **19**, 407–413 (2017).
48. Dang, T., Albrecht, U. & Langer, P. Synthesis of Isoxazole-5-carboxylates by Cyclization of Oxime 1,4-Dianions with Diethyl Oxalate. *Synthesis (Stuttg)* **2006**, 2515–2522 (2006).
49. Hou, J., Zhang, X., Yu, W. & Chang, J. I₂-Mediated Oxidative C-O Bond Formation for the Synthesis of Isoxazoles. *Chinese J Org Chem* **38**, 3236–3241 (2018).
50. Kaewsri, W., Thongsornkleeb, C., Tummatorn, J. & Ruchirawat, S. Isomerizable (E/Z)-alkynyl-O-methyl oximes employing TMSCl–NCS in chlorinative cyclization for the direct synthesis of 4-chloroisoxazoles. *RSC Adv* **6**, 48666–48675 (2016).
51. Guo, D.-C. *et al.* Synthesis of Tricyclic Isoxazoles via Sequential [3+2] Dipolar Cycloaddition and Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation Reactions. *Synthesis (Stuttg)* **49**, 1356–1370 (2016).

52. Aktaş, D. A. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 3,5-diaryl isoxazole derivatives as potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett* **30**, 127427 (2020).
53. Tang, S., He, J., Sun, Y., He, L. & She, X. Efficient and Regioselective One-Pot Synthesis of 3-Substituted and 3,5-Disubstituted Isoxazoles. *Org Lett* **11**, 3982–3985 (2009).
54. Singh, D. *et al.* Metal-free 1,3-dipolar cycloaddition approach towards the regioselective synthesis of β -carboline and isoxazole based molecular hybrids. *RSC Adv* **6**, 88066–88076 (2016).
55. Kurangi, R. F., Kawthankar, R., Sawal, S., Desai, V. G. & Tilve, S. G. Convenient Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles. *Synth Commun* **37**, 585–587 (2007).
56. Niu, P. *et al.* Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles and 2-Amino-1,3,4-thiadiazoles via Sequential Condensation and I₂-Mediated Oxidative C–O/C–S Bond Formation. *J Org Chem* **80**, 1018–1024 (2015).
57. Yu, W. *et al.* I₂-Mediated Oxidative C–O Bond Formation for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Aldehydes and Hydrazides. *J Org Chem* **78**, 10337–10343 (2013).
58. Leal, B. *et al.* Antibacterial profile against drug-resistant *Staphylococcus epidermidis* clinical strain and structure–activity relationship studies of 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine and thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives. *Bioorg Med Chem* **16**, 8196–8204 (2008).
59. Chezal, J.-M. *et al.* Synthesis and antiviral activity of an imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*c*]pyridine series against the bovine viral diarrhea virus. *Eur J Med Chem* **45**, 2044–2047 (2010).
60. Son, J.-K. *et al.* Synthesis of 2,6-diaryl-substituted pyridines and their antitumor activities. *Eur J Med Chem* **43**, 675–682 (2008).
61. Zecher, W. & Kröhnke, F. Eine neue Synthese substituierter Pyridine, I. Grundzüge der Synthese. *Chem Ber* **94**, 690–697 (1961).

-
62. Bohlmann, F. & Rahtz, D. Über eine neue Pyridinsynthese. *Chem Ber* **90**, 2265–2272 (1957).
 63. Bagley, M. C., Dale, J. W. & Bower, J. A New Modification of the Bohlmann-Rahtz Pyridine Synthesis. *Synlett* **2001**, 1149–1151 (2001).
 64. Brunskill, J. S. A. Some cyano-amides and dicyano-glutaconimides derived from pyridine aldehydes. *J Chem Soc Perkin 1* 2946 (1972).
 65. Hantzsch, A. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. *Ber Dtsch Chem Ges* **14**, 1637–1638 (1881).
 66. Frank, R. L. & Seven, R. P. Pyridines. IV. A Study of the Chichibabin Synthesis. *J Am Chem Soc* **71**, 2629–2635 (1949).
 67. McGill, C. K. & Rappa, A. Advances in the Chichibabin Reaction. 1–79 (1988).
 68. Ling, Y. *et al.* The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design. *Drug Des Devel Ther* **15**, 4289–4338 (2021).
 69. Eagger, S. A., Levy, R. & Sahakian, B. J. Tacrine in Alzheimer's disease. *The Lancet* **337**, 989–992 (1991).
 70. Goldman, A. L. & Braman, S. S. Isoniazid: A Review with Emphasis on Adverse Effects. *Chest* **62**, 71–77 (1972).
 71. Field, S. K. Roflumilast: an oral, once-daily selective PDE-4 inhibitor for the management of COPD and asthma. *Expert Opin Investig Drugs* **17**, 811–818 (2008).
 72. Gambacorti-Passerini, C., Messa, C. & Pogliani, E. M. Crizotinib in Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* **364**, 775–776 (2011).
 73. Scott, L. J. & Perry, C. M. Delavirdine. *Drugs* **60**, 1411–1444 (2000).
 74. Goldstein, I., Burnett, A. L., Rosen, R. C., Park, P. W. & Stecher, V. J. The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev* **7**, 115–128 (2019).

-
75. Dooley, M. & Plosker, G. L. Zaleplon. *Drugs* **60**, 413–445 (2000).
76. Huedo-Medina, T. B., Kirsch, I., Middlemass, J., Klonizakis, M. & Siriwardena, A. N. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* **345**, e8343–e8343 (2012).
77. Oukoloff, K., Lucero, B., Francisco, K. R., Brunden, K. R. & Ballatore, C. 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines in drug design. *Eur J Med Chem* **165**, 332–346 (2019).
78. Pinheiro, S. *et al.* Biological activities of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and analogs. *Med Chem Res* **29**, 1751–1776 (2020).
79. Liu, Y.-C. *et al.* Triazolopyrimidines as a New Herbicidal Lead for Combating Weed Resistance Associated with Acetohydroxyacid Synthase Mutation. *J Agric Food Chem* **64**, 4845–4857 (2016).
80. El-Gendy, M. M. A., Shaaban, M., Shaaban, K. A., El-Bondkly, A. M. & Laatsch, H. Essramycin: A First Triazolopyrimidine Antibiotic Isolated from Nature†. *J Antibiot (Tokyo)* **61**, 149–157 (2008).
81. Zuniga, E. S. *et al.* The synthesis and evaluation of triazolopyrimidines as anti-tubercular agents. *Bioorg Med Chem* **25**, 3922–3946 (2017).
82. Zhang, N. *et al.* Synthesis and SAR of [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, a Class of Anticancer Agents with a Unique Mechanism of Tubulin Inhibition. *J Med Chem* **50**, 319–327 (2007).
83. Fischer, G. Recent advances in 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine chemistry. 1–101 (2019).
84. Ohnishi, H., Yamaguchi, K., Shimada, S., Suzuki, Y. & Kumagai, A. A new approach to the treatment of atherosclerosis and trapidil as an antagonist to platelet-derived growth factor. *Life Sci* **28**, 1641–1646 (1981).
85. Lamberth, C. Agrochemical lead optimization by scaffold hopping. *Pest Manag Sci* **74**, 282–292 (2018).

86. Kovács, D. *et al.* Synthesis of novel 17-(4'-formyl)pyrazolylandrosta-5,16-dienes and their derivatives as potent 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase inhibitors or antiproliferative agents depending on the substitution pattern of the heteroring. *Eur J Med Chem* **120**, 284–295 (2016).
87. Ling, Y. *et al.* 17-Imidazolyl, Pyrazolyl, and Isoxazolyl Androstene Derivatives. Novel Steroidal Inhibitors of Human Cytochrome C_{17,20}-Lyase (P450_{17 α}). *J Med Chem* **40**, 3297–3304 (1997).
88. Iványi, Z. *et al.* Novel series of 17 β -pyrazolylandrosta-5,16-diene derivatives and their inhibitory effect on 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase. *Steroids* **77**, 1152–1159 (2012).
89. Banday, A. H., Shameem, S. A. & Jeelani, S. Steroidal pyrazolines and pyrazoles as potential 5 α -reductase inhibitors: Synthesis and biological evaluation. *Steroids* **92**, 13–19 (2014).
90. Baji, Á. *et al.* Investigation of pH and substituent effects on the distribution ratio of novel steroidal ring D- and A-fused arylpyrazole regioisomers and evaluation of their cell-growth inhibitory effects *in vitro*. *Steroids* **126**, 35–49 (2017).
91. Mótyán, G. *et al.* Anti-Cancer Activity of Novel Dihydrotestosterone-Derived Ring A-Condensed Pyrazoles on Androgen Non-Responsive Prostate Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci* **20**, 2170 (2019).
92. Dutta, M., Saikia, P., Gogoi, S. & Boruah, R. C. Microwave-promoted and Lewis acid catalysed synthesis of steroidal A- and D-ring fused 4,6-diarylpyridines. *Steroids* **78**, 387–395 (2013).
93. Gezegen, H., Dingil, A. & Ceylan, M. Three-step synthesis of 2,4-diaryl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline derivatives. *J Heterocycl Chem* **47**, 1017–1024 (2010).
94. Barthakur, M. G., Borthakur, M. & Boruah, R. C. Convenient preparation of A-ring fused pyridines from steroidal enamides. *Steroids* **73**, 1137–1142 (2008).
95. Chelucci, G., Gladiali, S. & Marchetti, M. A three-step pyridoannulation of carbonyl compounds. *J Heterocycl Chem* **25**, 1761–1765 (1988).

-
96. Shi, Y.-K. *et al.* Synthesis and biological evaluation of new steroidal pyridines as potential anti-prostate cancer agents. *Eur J Med Chem* **145**, 11–22 (2018).
 97. Song, Y.-L., Tian, C.-P., Wu, Y., Jiang, L. & Shen, L.-Q. Design, synthesis and antitumor activity of steroidal pyridine derivatives based on molecular docking. *Steroids* **143**, 53–61 (2019).
 98. Catozzi, N., Bromley, W., Wasnaire, P., Gibson, M. & Taylor, R. Improved and Practical Procedures for the Preparation of Highly Substituted Pyridines and Pyridazines via Silica-Mediated Aromatisation. *Synlett* **2007**, 2217–2221 (2007).
 99. Savić, M. P. *et al.* Evaluation of A-ring fused pyridine D-modified androstane derivatives for antiproliferative and aldo–keto reductase 1C3 inhibitory activity. *Medchemcomm* **9**, 969–981 (2018).
 100. Baji, Á. *et al.* Microwave-assisted one-pot synthesis of steroid–quinoline hybrids and an evaluation of their antiproliferative activities on gynecological cancer cell lines. *RSC Adv* **6**, 27501–27516 (2016).
 101. Gogoi, S. *et al.* A microwave promoted solvent-free approach to steroidal quinolines and their *in vitro* evaluation for antimicrobial activities. *Steroids* **77**, 1438–1445 (2012).
 102. Shekarrao, K., Nath, D., Kaishap, P. P., Gogoi, S. & Boruah, R. C. Palladium-catalyzed multi-component synthesis of steroidal A- and D-ring fused 5,6-disubstituted pyridines under microwave irradiation. *Steroids* **78**, 1126–1133 (2013).
 103. Shekarrao, K. *et al.* Microwave-assisted palladium mediated efficient synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, pyrazolo[3,4-*b*]quinolines, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and pyrazolo[1,5-*a*]quinazolines. *RSC Adv.* **4**, 24001–24006 (2014).
 104. Antinarelli, L. M. *et al.* Increase of leishmanicidal and tubercular activities using steroids linked to aminoquinoline. *Org Med Chem Lett* **2**, 16 (2012).

105. Baji, Á. *et al.* Multicomponent access to androstano-arylpyrimidines under microwave conditions and evaluation of their anti-cancer activity *in vitro*. *J Steroid Biochem Mol Biol* **172**, 79–88 (2017).
106. Kaishap, P. P., Baruah, S., Shekarrao, K., Gogoi, S. & Boruah, R. C. A facile method for the synthesis of steroidal and nonsteroidal 5-methyl pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Tetrahedron Lett* **55**, 3117–3121 (2014).
107. Saikia, P. *et al.* A facile one-pot synthesis of 7-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines by base induced three-component reaction. *Tetrahedron Lett* **55**, 3896–3900 (2014).
108. Bajwa, J. S. & Sykes, P. J. New steroidal heterocycles: the synthesis and structure of androsteno[2,3-*g*]-, androstano[3,2-*f*]-, and androsteno[16,17-*g*]-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *J Chem Soc Perkin 1* 481–486 (1980).
109. Arenas-González, A. *et al.* Synthesis of monomeric and dimeric steroids containing [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Steroids* **116**, 13–19 (2016).
110. Huang, L. H. *et al.* Synthesis of novel D-ring fused 7'-aryl-androstano[17,16-*d*][1,2,4] triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Steroids* **77**, 367–374 (2012).
111. Huang, L.-H. *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel steroidal[17,16-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Steroids* **77**, 710–715 (2012).
112. Yu, B. *et al.* A novel [1,2,4] triazolo [1,5-*a*] pyrimidine-based phenyl-linked steroid dimer: Synthesis and its cytotoxic activity. *Eur J Med Chem* **69**, 323–330 (2013).
113. Savić, M. P. *et al.* Synthesis, structural analysis and antiproliferative activity of some novel D-homo lactone androstane derivatives. *RSC Adv* **3**, 10385 (2013).
114. Coffey, K. & Robson, C. N. Regulation of the androgen receptor by post-translational modifications. *J Endocrinol* **215**, 221–237 (2012).
115. Van der Steen, T., Tindall, D. & Huang, H. Posttranslational Modification of the Androgen Receptor in Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* **14**, 14833–14859 (2013).

-
116. Jorda, R. *et al.* Synthesis of novel galeterone derivatives and evaluation of their in vitro activity against prostate cancer cell lines. *Eur J Med Chem* **179**, 483–492 (2019).
117. Purushottamachar, P. *et al.* Systematic structure modifications of multitarget prostate cancer drug candidate galeterone to produce novel androgen receptor down-regulating agents as an approach to treatment of advanced prostate cancer. *J Med Chem* **56**, 4880–4898 (2013).
118. Thomas, E. *et al.* Murine toxicology and pharmacokinetics of lead next generation galeterone analog, VNPP433-3 β . *Steroids* **192**, 109184 (2023).
119. Thomas, E. *et al.* Novel AR/AR-V7 and Mnk1/2 Degradar, VNPP433-3 β : Molecular Mechanisms of Action and Efficacy in AR-Overexpressing Castration Resistant Prostate Cancer In Vitro and In Vivo Models. *Cells* **11**, 2699 (2022).
120. Joseph, J. D. *et al.* A Clinically Relevant Androgen Receptor Mutation Confers Resistance to Second-Generation Antiandrogens Enzalutamide and ARN-509. *Cancer Discov* **3**, 1020–1029 (2013).
121. Culig, Z. *et al.* Switch from antagonist to agonist of the androgen receptor blocker bicalutamide is associated with prostate tumour progression in a new model system. *Br J Cancer* **81**, 242–251 (1999).
122. Jernberg, E., Bergh, A. & Wikström, P. Clinical relevance of androgen receptor alterations in prostate cancer. *Endocr Connect* **6**, R146–R161 (2017).
123. Thomas, E., Thankan, R. S., Purushottamachar, P., Weber, D. J. & Njar, V. C. O. Targeted Degradation of Androgen Receptor by VNPP433-3 β in Castration-Resistant Prostate Cancer Cells Implicates Interaction with E3 Ligase MDM2 Resulting in Ubiquitin-Proteasomal Degradation. *Cancers (Basel)* **15**, 1198 (2023).
124. Xiang, W. *et al.* Discovery of ARD-2585 as an Exceptionally Potent and Orally Active PROTAC Degradar of Androgen Receptor for the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *J Med Chem* **64**, 13487–13509 (2021).

-
125. Salami, J. *et al.* Androgen receptor degradation by the proteolysis-targeting chimera ARCC-4 outperforms enzalutamide in cellular models of prostate cancer drug resistance. *Commun Biol* **1**, 100 (2018).
126. Kregel, S. *et al.* Androgen receptor degraders overcome common resistance mechanisms developed during prostate cancer treatment. *Neoplasia* **22**, 111–119 (2020).
127. Han, X. *et al.* Discovery of Highly Potent and Efficient PROTAC Degraders of Androgen Receptor (AR) by Employing Weak Binding Affinity VHL E3 Ligase Ligands. *J Med Chem* **62**, 11218–11231 (2019).
128. Xie, H., Liu, J., Alem Glison, D. M. & Fleming, J. B. The clinical advances of proteolysis targeting chimeras in oncology. *Explor Target Antitumor Ther* 511–521 (2021).
129. Dale, B. *et al.* Advancing targeted protein degradation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* **21**, 638–654 (2021).
130. Radaeva, M. *et al.* Structure-Based Study to Overcome Cross-Reactivity of Novel Androgen Receptor Inhibitors. *Cells* **11**, 2785 (2022).
131. Kiss, M. A. *et al.* Synthesis of dihydrotestosterone derivatives modified in the A-ring with (hetero)arylidene, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and triazolo[1,5-*a*]pyrimidine moieties and their targeting of the androgen receptor in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* **211**, 105904 (2021).
132. Peřina, M. *et al.* A-ring-fused pyrazoles of dihydrotestosterone targeting prostate cancer cells via the downregulation of the androgen receptor. *Eur J Med Chem* **249**, 115086 (2023).
133. Kiss, M. A. *et al.* Dihydrotestosterone-based A-ring-fused pyridines: microwave-assisted synthesis and biological evaluation in prostate cancer cells compared to structurally related quinolines. *J Steroid Biochem Mol Biol* **231**, 106315 (2023).

-
134. Allan, G. M. *et al.* Modification of estrone at the 6, 16, and 17 positions: Novel potent inhibitors of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J Med Chem* **49**, 1325–1345 (2006).
135. Jeyachandran, V., Vivek Kumar, S. & Ranjith Kumar, R. Synthesis of novel 16-spiro steroids: 7-(Aryl)tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*] [1,3]thiazolo estrone hybrid heterocycles. *Steroids* **82**, 29–37 (2014).
136. Molnár, B. *et al.* Efficient access to domain-integrated estradiol-flavone hybrids via the corresponding chalcones and their *in vitro* anticancer potential. *Steroids* **187**, 109099 (2022).
137. Caine, D. Potassium *tert*-Butoxide. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, Ltd, 2006).
138. Martínez, R., Limón, E., Arellano, M. del R., Martínez, M. & Brito, M. Synthesis of Pyrazole Analogs from Argentatin B. *Collect Czechoslov Chem Commun* **60**, 612–618 (1995).
139. Nakhai, A. & Bergman, J. Synthesis of hydrogenated indazole derivatives starting with α,β -unsaturated ketones and hydrazine derivatives. *Tetrahedron* **65**, 2298–2306 (2009).
140. Rao, H. S. P., Poonguzhali, E. & Senthilkumar, S. P. Microwave-Mediated Facile Synthesis of Steroid-like 1,5-Diketones from Mannich Salts. *Synth Commun* **38**, 937–942 (2008).
141. Surya Prakash Rao, H., Jeyalakshmi, K. & Senthilkumar, S. P. Novel domino products from the reaction of phenyl vinyl ketone and its derivatives with cyclic ketones. *Tetrahedron* **58**, 2189–2199 (2002).
142. Sielemann, D., Keuper, R. & Risch, N. Efficient preparation of substituted 5,6,7,8-tetrahydroquinolines and octahydroacridine derivatives. *J Prakt Chem / Chem-Ztg* **341**, 487–491 (1999).

143. Roman, G., Mareş, M. & Năstasă, V. A Novel Antifungal Agent with Broad Spectrum: 1-(4-Biphenyl)-3-(1*H*-imidazol-1-yl)-1-propanone. *Arch Pharm (Weinheim)* **346**, 110–118 (2013).
144. Yoon, S. H. *et al.* Synthesis of 4-(3-oxo-3-phenylpropyl)morpholin-4-ium chloride analogues and their inhibitory activities of nitric oxide production in lipopolysaccharide-induced BV2 cells. *Bioorg Med Chem Lett* **36**, 127780 (2021).
145. Thapa, P. *et al.* 2,4-Diaryl-5,6-dihydro-1,10-phenanthroline and 2,4-diaryl-5,6-dihydrothieno[2,3-*h*] quinoline derivatives for topoisomerase I and II inhibitory activity, cytotoxicity, and structure–activity relationship study. *Bioorg Chem* **40**, 67–78 (2012).
146. Conlon, I. L. *et al.* Kröhnke pyridines: Rapid and facile access to Mcl-1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* **28**, 1949–1953 (2018).
147. Thapa, P. *et al.* Design, synthesis, and antitumor evaluation of 2,4,6-triaryl pyridines containing chlorophenyl and phenolic moiety. *Eur J Med Chem* **52**, 123–136 (2012).
148. Bist, G. *et al.* Dihydroxylated 2,6-diphenyl-4-chlorophenylpyridines: Topoisomerase I and II α dual inhibitors with DNA non-intercalative catalytic activity. *Eur J Med Chem* **133**, 69–84 (2017).
149. Mishra, B. B., Kumar, D., Singh, A. S., Tripathi, R. P. & Tiwari, V. K. Ionic Liquids-Prompted Synthesis of Biologically Relevant Five- and Six-Membered Heterocyclic Skeletons. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles* (Elsevier, 2015 437–493).
150. Li, C., Atiq-ur-Rehman, Dalley, N. K. & Savage, P. B. Short syntheses of triamine derivatives of cholic acid. *Tetrahedron Lett* **40**, 1861–1864 (1999).
151. Reyes, M. *et al.* Synthesis of 3 β -amino-5 α -androstan-17-one from epiandrosterone. *J Chem Res* **2003**, 234–235 (2003).
152. Oka, K. & Hara, S. The total synthesis of samanine. *Tetrahedron Lett* **10**, 1193–1196 (1969).

153. Bartonkova, I., Novotna, A. & Dvorak, Z. Novel Stably Transfected Human Reporter Cell Line AIZ-AR as a Tool for an Assessment of Human Androgen Receptor Transcriptional Activity. *PLoS One* **10**, e0121316 (2015).

* A dolgozat alapjául szolgáló közlemények aláhúzással vannak jelölve.

10. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek, dr. Frank Éva egyetemi docensnek, aki egészen az alapképzéstől kezdve támogatta tudományos fejlődésemet. Nélkülözhetetlen szakmai irányítása, a laboratóriumi munka során nyújtott gyakorlati segítsége és a tudományos közlemények előkészítésével kapcsolatos támogatása nélkül ez a dolgozat nem születhetett volna meg. Köszönetemet fejezem ki a doktori értekezésem alapos áttanulmányozásáért és a hasznos észrevételeiért is.

Köszönettel tartozom a Szteroidkémiail Kutatócsoport minden volt és jelenlegi tagjának, különösképpen dr. Mótyán Gergőnek a rengeteg szakmai tapasztalat átadásáért, aki már a diplomamunkám elkészítésénél is készségesen segített a kísérleti munka során felmerülő problémák megoldásában. Köszönet illeti dr. Kiss Anitát a képzésem során nyújtott támogatásáért és a dolgozattal kapcsolatos észrevételeiért. Köszönöm dr. Molnár Barnabásnak és Kovács Ferencnek, hogy a laboratóriumban bármikor fordulhattam hozzájuk segítségért.

Köszönetemet fejezem ki a disszertáció alapját képező tudományos közlemények társszerzőinek körültekintő és lelkiismeretes munkájukért, különösen Miroslav Peřinának az *in vitro* és *in silico* biológiai vizsgálatok elvégzéséért, valamint dr. Radek Jordának az eredmények kiértékeléséért. A röntgendiffrakciós mérésekért dr. May Nórát és Nagyné dr. Bereczki Laurát illeti köszönet.

Köszönöm az NKFI Alap KDP-2020-1013736, valamint az EFOP-3.6.2-16-2017-00005 és a GINOP-2.3.4-15-2020-00006 anyagi támogatását.

Végül, de nem utolsósorban köszönetet szeretnék mondani a családomnak, a páromnak és a barátaimnak a szeretetükért és megértésükért, akikre mindenben számíthattam, és akik a doktori tanulmányaim alatt mindenben támogattak és támogatnak a mai napig.

11. Melléklet

Az előállított vegyületek ^1H -, ^{13}C -NMR és MS adatai.^{131–133}

17 β -Hidroxi-2-benzilidén-5 α -androsztán-3-on (2a)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,73 (s, 3H, 18- H_3), 0,80 (s, 3H, 19- H_3), 0,85–1,02 (átfedő m, 3H), 1,11 (m, 1H), 1,22–1,50 (átfedő m, 7H), 1,58–1,63 (átfedő m, 2H), 1,71–1,85 (átfedő m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,19 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, az 1- H_2 egyik H-je), 2,24 (dd, 1H, $J = 18,6$ Hz, $J = 13,2$ Hz, a 4- H_2 egyik H-je), 2,46 (dd, 1H, $J = 18,6$ Hz, $J = 5,2$ Hz, a 4- H_2 másik H-je), 3,12 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, az 1- H_2 másik H-je), 3,65 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17-H), 7,33 (m, 1H), 7,36–7,42 (átfedő m, 4H), 7,56 (s, 1H, 2a-H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,2 (CH_2), 23,5 (CH_2), 28,7 (CH_2), 30,7 (CH_2), 31,2 (CH_2), 35,6 (CH), 36,2 (C-10), 36,8 (CH_2), 42,0 (CH_2), 42,6 (CH), 43,0 (2C, CH_2 és C-13), 51,1 (CH), 53,9 (CH), 82,0 (C-17), 128,5 (2C, C-2' és C-6'), 128,7 (C-4'), 130,4 (2C, C-3' és C-5'), 135,4 és 135,8 (C-1' és C-2) 137,4 (C-2a), 201,6 (C-3) ppm; ESI-MS 379 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-2-(4-metil)benzilidén-5 α -androsztán-3-on (2b)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,73 (s, 3H, 18- H_3), 0,79 (s, 3H, 19- H_3), 0,85–1,02 (átfedő m, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,21–1,50 (átfedő m, 7H), 1,58–1,64 (átfedő m, 2H), 1,70–1,85 (átfedő m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,19 (dd, 1H, $J = 15,7$ Hz, $J = 2,5$ Hz, az 1- H_2 egyik H-je), 2,22 (dd, 1H, $J = 18,6$ Hz, $J = 13,0$ Hz, a 4- H_2 egyik H-je), 2,37 (s, 3H, 4'- CH_3), 2,45 (dd, 1H, $J = 18,6$ Hz, $J = 5,3$ Hz, a 4- H_2 másik H-je), 3,11 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz, az 1- H_2 másik H-je), 3,66 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17-H), 7,21 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7,30 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, 2'-H és 6'-H), 7,55 (s, 1H, 2a-H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,2 (CH_2), 21,5 (4'- CH_3), 23,6 (CH_2), 28,7 (CH_2), 30,7 (CH_2), 31,2 (CH_2), 35,6 (CH), 36,2 (C-10), 36,8 (CH_2), 42,1 (CH_2), 42,6 (CH), 42,9 (CH_2), 43,0 (C-13), 51,1 (CH), 53,9 (CH), 82,0 (C-17), 129,3 (2C, C-2' és C-6'), 130,6 (2C, C-3' és C-5'), 133,0 (C-1'), 134,6 (C-4'), 137,6 (C-2a), 139,0 (C-2) 201,6 (C-3) ppm; ESI-MS 393 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-2-(3-metil)benzilidén-5 α -androsztán-3-on (2c)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,73 (s, 3H, 18- H_3), 0,80 (s, 3H, 19- H_3), 0,86–1,02 (átfedő m, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,22–1,50 (átfedő m, 7H), 1,58–1,65 (átfedő m, 2H), 1,71–

1,85 (átfedő m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,18 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz, az 1-H₂ egyik H-je), 2,24 (dd, 1H, $J = 18,6$ Hz, $J = 13,2$ Hz, a 4-H₂ egyik H-je), 2,37 (s, 3H, 3'-CH₃), 2,45 (dd, 1H, $J = 18,6$ Hz, $J = 5,3$ Hz, a 4-H₂ másik H-je), 3,12 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz, az 1-H₂ másik H-je), 3,65 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17-H), 7,14 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, 4'-H), 7,20 (átfedő m, 2H, 2'-H és 6'-H), 7,29 (t-szerű m, 1H, 5'-H), 7,53 (s, 1H, 2a-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,2 (CH₂), 21,6 (3'-CH₃), 23,6 (CH₂), 28,7 (CH₂), 30,7 (CH₂), 31,2 (CH₂), 35,6 (CH), 36,2 (C-10), 36,8 (CH₂), 42,0 (CH₂), 42,7 (CH), 42,9 (CH₂), 43,0 (C-13), 51,1 (CH), 53,9 (CH), 82,0 (C-17), 127,3, 128,4, 129,5 és 131,4 (C-2', C-4', C-5' és C-6'), 135,3 (C-1'), 135,8 (C-2), 137,7 (C-2a), 138,2 (C-3'), 201,6 (C-3) ppm; ESI-MS 393 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-2-(4-metoxi)benzilidén-5 α -androsztán-3-on (2d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,74 (s, 3H, 18-H₃), 0,80 (s, 3H, 19-H₃), 0,86–1,02 (átfedő m, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,20–1,50 (átfedő m, 7H), 1,58–1,67 (átfedő m, 2H), 1,71–1,87 (átfedő m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,22 (átfedő m, 2H, az 1-H₂ egyik és a 4-H₂ egyik H-je), 2,45 (dd, 1H, $J = 18,8$ Hz, $J = 5,3$ Hz, a 4-H₂ másik H-je), 3,08 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz, az 1-H₂ másik H-je), 3,66 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17-H), 3,84 (s, 3H, 4'-OCH₃), 6,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7,38 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 2'-H és 6'-H), 7,55 (s, 1H, 2a-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 12,1 (C-19), 21,2 (CH₂), 23,6 (CH₂), 28,7 (CH₂), 30,7 (CH₂), 31,2 (CH₂), 35,6 (CH), 36,1 (C-10), 36,9 (CH₂), 42,2 (CH₂), 42,4 (CH), 42,8 (CH₂), 43,0 (C-13), 51,1 (CH), 54,0 (CH), 55,5 (4'-OCH₃), 82,0 (C-17), 114,1 (2C, C-3' és C-5'), 128,4 (C-1'), 132,4 (2C, C-2' és C-6'), 133,3 (C-2), 137,6 (C-2a), 160,1 (C-4') 201,4 (C-3) ppm; ESI-MS 409 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-2-(4-fluor)benzilidén-5 α -androsztán-3-on (2e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,74 (s, 3H, 18-H₃), 0,81 (s, 3H, 19-H₃), 0,85–1,02 (átfedő m, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,22–1,51 (átfedő m, 7H), 1,57–1,65 (átfedő m, 2H), 1,72–1,86 (átfedő m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,17 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz, az 1-H₂ egyik H-je), 2,24 (dd, 1H, $J = 18,6$ Hz, $J = 13,2$ Hz, a 4-H₂ egyik H-je), 2,45 (dd, 1H, $J = 18,6$ Hz, $J = 5,3$ Hz, a 4-H₂ másik H-je), 3,05 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz, az 1-H₂ másik H-je), 3,66 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17-H), 7,09 (t, 2H, $J = 8,6$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7,36 (átfedő m, 2H, 2'-H és 6'-H), 7,51 (s, 1H, 2a-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 12,1 (C-19), 21,2 (CH₂), 23,6 (CH₂), 28,7 (CH₂), 30,8 (CH₂), 31,3 (CH₂), 35,7 (CH), 36,3 (C-10), 36,9

(CH₂), 42,0 (CH₂), 42,7 (CH), 42,9 (CH₂), 43,1 (C-13), 51,2 (CH), 54,0 (CH), 82,0 (C-17), 115,7 (d, 2C, $J = 21,5$ Hz, C-3' és C-5'), 132,0 (C-1'), 132,3 (d, 2C, $J = 8,3$ Hz, C-2' és C-6'), 135,3 (C-2), 136,2 (C-2a), 161,8 (d, $J = 250,0$ Hz, C-4'), 201,3 (C-3) ppm; ESI-MS 397 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-2-(4-klór)benzilidén-5α-androsztán-3-on (2f)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,73 (s, 3H, 18-H₃), 0,80 (s, 3H, 19-H₃), 0,85–1,01 (átfedő m, 3H), 1,11 (m, 1H), 1,22–1,50 (átfedő m, 7H), 1,56–1,65 (átfedő m, 2H), 1,72–1,86 (átfedő m, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,22 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz, az 1-H₂ egyik H-je), 2,22 (dd, 1H, $J = 18,7$ Hz, $J = 13,3$ Hz, a 4-H₂ egyik H-je), 2,45 (dd, 1H, $J = 18,7$ Hz, $J = 5,3$ Hz, a 4-H₂ másik H-je), 3,03 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz, az 1-H₂ másik H-je), 3,65 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17-H), 7,30 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7,37 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 2'-H és 6'-H), 7,48 (s, 1H, 2a-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,2 (CH₂), 23,5 (CH₂), 28,7 (CH₂), 30,7 (CH₂), 31,2 (CH₂), 35,6 (CH), 36,3 (C-10), 36,8 (CH₂), 42,0 (CH₂), 42,6 (CH), 42,9 (CH₂), 43,0 (C-13), 51,1 (CH), 53,9 (CH), 82,0 (C-17), 128,8 (2C, C-3' és C-5'), 131,6 (2C, C-2' és C-6'), 134,2 (C-4'), 134,6 (C-1'), 136,0 (C-2), 136,0 (C-2a), 201,4 (C-3) ppm; ESI-MS 413 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-2-(4-bróm)benzilidén-5α-androsztán-3-on (2g)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,73 (s, 3H, 18-H₃), 0,80 (s, 3H, 19-H₃), 0,85–1,02 (átfedő m, 3H), 1,11 (m, 1H), 1,22–1,65 (átfedő m, 9H), 1,78 (átfedő m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,14 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz, az 1-H₂ egyik H-je), 2,23 (dd, 1H, $J = 18,6$ Hz, 13,3 Hz, a 4-H₂ egyik H-je), 2,45 (dd, 1H, $J = 18,6$ Hz, $J = 5,2$ Hz, a 4-H₂ másik H-je), 3,03 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz, az 1-H₂ másik H-je), 3,65 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17-H), 7,23 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7,45 (s, 1H, 2a-H), 7,52 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2'-H és 6'-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,2 (CH₂), 23,5 (CH₂), 28,7 (CH₂), 30,7 (CH₂), 31,2 (CH₂), 35,6 (CH), 36,3 (C-10), 36,8 (CH₂), 42,0 (CH₂), 42,7 (CH), 42,9 (CH₂), 43,0 (C-13), 51,1 (CH), 53,8 (CH), 82,0 (C-17), 122,9 (C-4'), 131,8 (2C, C-2' és C-6'), 131,8 (2C, C-3' és C-5'), 134,7 (C-1'), 136,0 (C-2a), 136,1 (C-2), 201,4 (C-3) ppm; ESI-MS 457 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-2-(2-furilidén)-5 α -androsztán-3-on (2h)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,77 (s, 3H, 18-H₃), 0,86 (s, 3H, 19-H₃), 0,88–1,04 (átfedő m, 3H), 1,16 (m, 1H), 1,22–1,33 (átfedő m, 2H), 1,37–1,50 (átfedő m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,72–1,80 (átfedő m, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,18 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz, az 1-H₂ egyik H-je), 2,22 (dd, 1H, $J = 19,0$ Hz, $J = 13,2$ Hz, a 4-H₂ egyik H-je), 2,41 (dd, 1H, $J = 19,0$ Hz, $J = 5,4$ Hz, a 4-H₂ másik H-je), 3,25 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz, az 1-H₂ másik H-je), 3,67 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17-H), 6,51 (dd, 1H, $J = 3,4$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 4'-H), 6,62 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, 3'-H), 7,40 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, 5'-H), 7,57 (s, 1H, 2a-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,4 (C-19), 21,3 (CH₂), 23,6 (CH₂), 28,7 (CH₂), 30,8 (CH₂), 31,3 (CH₂), 35,6 (C-10), 35,7 (CH), 37,0 (CH₂), 42,1 (CH), 42,2 (CH₂), 42,5 (CH₂), 43,1 (C-13), 51,2 (CH), 54,1 (CH), 82,1 (C-17), 112,4 (C-3'), 116,3 (C-4'), 124,3 (C-2a), 131,9 (C-2), 144,8 (C-5'), 152,6 (C-2'), 200,3 (C-3) ppm; ESI-MS 369 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-2-(2-tiofenilidén)-5 α -androsztán-3-on (2i)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,77 (s, 3H, 18-H₃), 0,86 (s, 3H, 19-H₃), 0,90–1,04 (átfedő m, 3H), 1,18 (m, 1H), 1,23–1,33 (átfedő m, 2H), 1,37–1,53 (átfedő m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,72–1,82 (átfedő m, 3H), 1,91 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,18 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, az 1-H₂ egyik H-je), 2,24 (dd, 1H, $J = 19,1$ Hz, $J = 13,1$ Hz, a 4-H₂ egyik H-je), 2,43 (dd, 1H, $J = 19,1$ Hz, $J = 5,4$ Hz, a 4-H₂ másik H-je), 3,11 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, az 1-H₂ másik H-je), 3,68 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17-H), 7,14 (dd, 1H, $J = 5,1$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 4'-H), 7,35 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, 3'-H), 7,54 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, 5'-H), 7,84 (s, 1H, 2a-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,5 (C-19), 21,3 (CH₂), 23,6 (CH₂), 28,7 (CH₂), 30,7 (CH₂), 31,2 (CH₂), 35,6 (CH), 35,9 (C-10), 36,9 (CH₂), 41,8 (CH), 42,4 (CH₂), 42,6 (CH₂), 43,1 (C-13), 51,1 (CH), 54,0 (CH), 82,0 (C-17), 127,8 (C-4'), 130,3 (C-2a), 130,7 (C-3'), 131,5 (C-2'), 133,6 (C-5'), 139,3 (C-2), 200,3 (C-3) ppm; ESI-MS 385 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-2-(piridin-2-ilidén)-5 α -androsztán-3-on (2j)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,75 (s, 3H, 18-H₃), 0,84 (s, 3H, 19-H₃), 0,87–1,03 (átfedő m, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,23–1,31 (átfedő m, 2H), 1,36–1,49 (átfedő m, 5H), 1,62 (m, 1H), 1,72–1,87 (átfedő m, 4H), 2,07 (m, 1H), 2,21–2,30 (átfedő d és dd, 2H, az 1-H₂ egyik és a 4-H₂ egyik H-je), 2,47 (dd, 1H, $J = 18,5$ Hz, $J = 5,2$ Hz, a 4-H₂ másik H-je), 3,66 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, 17-H), 3,88 (d, 1H, $J = 16,7$ Hz, az 1-H₂ másik H-je), 7,17 (t-szerű m, 1H, 5'-H), 7,36 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, 3'-H), 7,42 (s, 1H, 2a-H), 7,68 (t-szerű m,

1H, 4'-H), 8,69 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz, 6'-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,2 (C-19), 21,2 (CH_2), 23,6 (CH_2), 28,8 (CH_2), 30,8 (CH_2), 31,3 (CH_2), 35,7 (CH), 36,2 (C-10), 36,9 (CH_2), 42,0 (CH_2), 42,8 (CH), 43,1 (CH_2), 43,2 (C-13), 51,2 (CH), 54,0 (CH), 82,1 (C-17), 122,5 (C-3'), 127,0 (C-5'), 134,3 (C-2a), 136,2 (C-4'), 139,4 (C-2), 149,7 (C-6'), 155,6 (C-2'), 202,0 (C-3) ppm; ESI-MS 380 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-2-(4-hidroxi)-5 α -androsztán-3-on (2k)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ_{H} 0,62 (s, 3H, 18- H_3), 0,71 (s, 3H, 19- H_3), 0,89 (átfedő m, 3H), 1,02 (m, 1H), 1,11–1,42 (átfedő m, 7H), 1,50 (m, 1H), 1,58–1,65 (átfedő m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,11 (dd, 1H, $J = 18,7$ Hz, $J = 13,1$ Hz, a 4- H_2 egyik H-je), 2,24 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz, az 1- H_2 egyik H-je), 2,30 (dd, 1H, $J = 18,7$ Hz, $J = 5,4$ Hz, a 4- H_2 másik H-je), 2,94 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz, az 1- H_2 másik H-je), 3,45 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, 17-H), 4,42 (bs, 1H, 17-OH), 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 2'-H és 6'-H), 7,35 (s, 1H, 2a-H), 9,92 (s, 1H, 4'-OH) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz): δ_{C} 11,1 (C-18), 11,7 (C-19), 20,5 (CH_2), 23,1 (CH_2), 28,0 (CH_2), 29,9 (CH_2), 30,7 (CH_2), 35,0 (CH), 35,3 (C-10), 36,6 (CH_2), 41,3 (CH), 41,5 (CH_2), 42,1 (CH_2), 42,4 (C-13), 50,4 (CH), 53,0 (CH), 80,0 (C-17), 115,5 (2C, C-3' és C-5'), 126,0 (C-1'), 132,1 (C-2), 132,4 (2C, C-2' és C-6'), 136,5 (C-2a), 158,3 (C-4') 199,3 (C-3) ppm; ESI-MS 395 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-2'-metil-7'-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (6a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,71 (s, 3H, 18- H_3), 0,74 (s, 3H, 19- H_3), 0,86–1,04 (átfedő m, 4H), 1,23–1,45 (átfedő m, 6H), 1,58–1,76 (átfedő m, 5H), 2,05 (m, 1H), 2,18 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz, 1 α -H), 2,41 (s, 3H, 2'- CH_3), 2,56 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz, 1 β -H), 2,72 (dd, 1H, $J = 18,9$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 3,03 (dd, 1H, $J = 18,9$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 4 α -H), 3,61 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17 α -H), 6,40 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, 3'-H), 7,44 (bs, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,53–7,59 (átfedő m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,1 (C-18), 11,7 (C-19), 14,9 (2'- CH_3), 20,8 (C-11), 23,4 (C-15), 28,5 (C-6), 30,5 (C-16), 31,1 (C-7), 35,3 (C-10), 35,6 (C-8), 36,6 (C-4), 37,1 (C-12), 40,0 (C-1), 41,6 (C-5), 42,8 (C-13), 50,9 (C-14), 53,5 (C-9), 81,8 (C-17), 94,1 (C-3'), 114,1 (C-2), 128,9 (2C) és 129,3 (2C): C-2'', C-6'', C-3'' és C-5'', 129,9 (C-4''), 130,5 (C-1''), 144,4 és 148,3 (C-7' és C-3a'), 154,6 (C-2'), 158,4 (C-3) ppm; ESI-MS 456 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-7'-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (7a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,72 (s, 3H, 18- H_3), 0,78 (s, 3H, 19- H_3), 0,80 (m, 1H, 9 α -H), 0,92–0,99 (átfedő m, 2H, 7 α -H és 14 α -H), 1,02 (m, 1H, 12 α -H), 1,23–1,47 (átfedő m, 6H, 15 β -H, 11- H_2 , 6 β -H, 8 β -H és 16 β -H), 1,58–1,79 (átfedő m, 5H, 5 α -H, 6 α -H, 7 β -H, 12 β -H és 15 α -H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,23 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,65 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 2,76 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 12,7$ Hz, 4 β -H), 3,09 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 4 α -H), 3,62 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17 α -H), 6,63 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, 3'-H), 7,45 (bd, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,54–7,61 (átfedő m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,99 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 20,9 (C-11), 23,6 (C-15), 28,6 (C-6), 30,8 (C-16), 31,2 (C-7), 35,5 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (2C: C-4 és C-12), 40,1 (C-1), 41,8 (C-5), 43,0 (C-13), 51,2 (C-14), 53,8 (C-9), 82,0 (C-17), 94,8 (C-3'), 115,2 (C-2), 129,2 (2C) és 129,3 (2C): C-2'', C-6'', C-3'' és C-5''), 130,3 (C-1''), 130,4 (C-4''), 144,9 (C-2'), 145,8 és 146,9 (C-3a' és C-7'), 159,0 (C-3) ppm; ESI-MS 442 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-7'-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,71 (s, 3H, 18- H_3), 0,75 (s, 3H, 19- H_3), 0,82 (m, 1H, 9 α -H), 0,90–1,06 (átfedő m, 3H, 7 α -H, 12 α -H és 14 α -H), 1,22–1,46 (átfedő m, 6H, 6 β -H, 8 β -H, 11- H_2 , 15 β -H és 16 β -H), 1,57–1,77 (átfedő m, 5H, 5 α -H, 6 α -H, 7 β -H, 12 β -H és 15 α -H), 2,05 (m, 1H, 16 α -H), 2,32 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,71 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 2,81 (dd, 1H, $J = 19,4$ Hz, $J = 12,8$ Hz, 4 β -H), 3,13 (dd, 1H, $J = 19,4$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,62 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, 17 α -H), 7,48 (átfedő m, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,60 (átfedő m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 8,33 (s, 1H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,1 (C-18), 11,8 (C-19), 20,9 (C-11), 23,5 (C-15), 28,3 (C-6), 30,6 (C-16), 31,1 (C-7), 35,3 (C-10), 35,6 (C-8), 36,6 (C-12), 37,6 (C-4), 40,0 (C-1), 41,5 (C-5), 42,9 (C-13), 50,9 (C-14), 53,5 (C-9), 81,9 (C-17), 118,1 (C-2), 129,1 (C-1''), 129,2 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 130,9 (C-4''), 146,0 (C-7'), 153,7 (C-3a'), 155,1 (C-2'), 165,9 (C-3) ppm; ESI-MS 443 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-7'-(4''-tolil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8b)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,72 (s, 3H, 18- H_3), 0,76 (s, 3H, 19- H_3), 0,83 (m, 1H), 0,92–1,08 (átfedő m, 3H), 1,26–1,47 (átfedő m, 6H), 1,59–1,79 (átfedő m, 5H), 2,07 (m, 1H), 2,35 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 α -H), 2,49 (s, 3H, 4''- CH_3), 2,78 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 β -

H), 2,83 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 13,0$ Hz, 4β -H), 3,15 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4α -H), 3,63 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17α -H), 7,41 (átfedő m, 4H, $2''$ -H, $3''$ -H, $5''$ -H és $6''$ -H), 8,39 (s, 1H, $2'$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 21,8 ($4''$ -CH₃), 23,5 (C-15), 28,4 (C-6), 30,7 (C-16), 31,1 (C-7), 35,4 (C-10), 35,7 (C-8), 36,7 (C-12), 37,8 (C-4), 40,2 (C-1), 41,5 (C-5), 42,9 (C-13), 51,0 (C-14), 53,6 (C-9), 82,0 (C-17), 118,8 (C-2), 125,7 (C-1''), 129,2 (2C, C-2'' és C-6''), 129,9 (2C, C-3'' és C-5''), 141,5 (C-4''), 146,6 (C-7'), 166,9 (C-3) ppm, a C-2' és C-3' szénatommagokhoz tartozó jelek azok hosszú relaxációs ideje miatt nem megfigyelhetők; ESI-MS 457 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-7'-(3''-tolil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8c)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,72 (s, 3H, 18-H₃), 0,77 (s, 3H, 19-H₃), 0,81–1,07 (átfedő m, 4H), 9α -H), 1,24–1,47 (átfedő m, 6H), 1,59–1,89 (átfedő m, 5H), 2,06 (m, 1H), 2,30 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1α -H), 2,47 (s, 3H, $3''$ -CH₃), 2,71 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1β -H), 2,81 (dd, 1H, $J = 19,5$ Hz, $J = 12,7$ Hz, 4β -H), 3,14 (dd, 1H, $J = 19,5$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 4α -H), 3,63 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17α -H), 7,25 (átfedő m, 2H), 7,40 (d-szerű m, 1H): $2''$ -H, $4''$ -H és $6''$ -H, 7,49 (t-szerű m, 1H, $5''$ -H), 8,34 (s, 1H, $2'$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 20,9 (C-11), 21,7 ($3''$ -CH₃), 23,5 (C-15), 28,4 (C-6), 30,7 (C-16), 31,1 (C-7), 35,3 (C-10), 35,7 (C-8), 36,7 (C-12), 37,7 (C-4), 40,1 (C-1), 41,6 (C-5), 42,9 (C-13), 51,0 (C-14), 53,6 (C-9), 82,0 (C-17), 118,1 (C-2), 126,2 (C-6''), 129,1 (C-5''), 129,2, 129,5 és 131,7 (C-2'', C-1'' és C-4''), 139,1 (C-3''), 146,4 (C-7'), 153,8 (C-3a'), 155,2 (C-2'), 165,8 (C-3) ppm; ESI-MS 457 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-7'-(4''-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8d)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,73 (s, 3H, 18-H₃), 0,75 (s, 3H, 19-H₃), 0,82 (m, 1H), 0,92–1,09 (átfedő m, 3H), 1,26–1,47 (átfedő m, 6H), 1,59–1,80 (átfedő m, 5H), 2,07 (m, 1H), 2,35 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1α -H), 2,77 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1β -H), 2,82 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 13,0$ Hz, 4β -H), 3,15 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4α -H), 3,64 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17α -H), 3,91 (s, 3H, $4''$ -OMe), 7,11 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $3''$ -H és $5''$ -H), 7,47 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $2''$ -H és $6''$ -H), 8,36 (s, 1H, $2'$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 28,4 (C-6), 30,8 (C-16), 31,2 (C-7), 35,4 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (C-12), 37,8 (C-4), 40,4 (C-1), 41,7 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1

(C-14), 53,7 (C-9), 55,6 (4''-OMe), 82,0 (C-17), 114,6 (2C, C-3'' és C-5''), 118,4 (C-2), 120,9 (C-1''), 131,2 (2C, C-2'' és C-6''), 146,2 (C-7'), 153,3 (C-3a'), 154,4 (C-2'), 161,5 (C-4''), 166,3 (C-3) ppm; ESI-MS 473 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-7'-(4''-fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidino[5',6':3,2]-5α-androsztán (8e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,73 (s, 3H, 18-H₃), 0,76 (s, 3H, 19-H₃), 0,80–1,08 (átfedő m, 4H), 1,25–1,48 (átfedő m, 6H), 1,59–1,81 (átfedő m, 5H), 2,07 (m, 1H), 2,32 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz, 1α-H), 2,70 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz, 1β-H), 2,81 (dd, 1H, *J* = 19,5 Hz, *J* = 12,7 Hz, 4β-H), 3,15 (dd, 1H, *J* = 19,5 Hz, *J* = 5,6 Hz, 4α-H), 3,63 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17α-H), 7,31 (átfedő m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,51 (átfedő m, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,34 (s, 1H, 2'-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,5 (C-15), 28,4 (C-6), 30,7 (C-16), 31,1 (C-7), 35,4 (C-10), 35,7 (C-8), 36,7 (C-12), 37,7 (C-4), 40,2 (C-1), 41,6 (C-5), 42,9 (C-13), 51,0 (C-14), 53,6 (C-9), 82,0 (C-17), 116,6 (d, 2C, *J* = 22,1 Hz, C-3'' és C-5''), 118,1 (C-2), 125,1 (d, *J* = 3,5 Hz, C-1''), 131,7 (d, 2C, *J* = 8,6 Hz, C-2'' és C-6''), 145,0 (C-7'), 154,0 (C-3a'), 155,4 (C-2'), 164,0 (d, *J* = 252,1 Hz, C-4''), 165,8 (C-3) ppm; ESI-MS 461 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-7'-(4''-klórfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidino[5',6':3,2]-5α-androsztán (8f)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,73 (s, 3H, 18-H₃), 0,76 (s, 3H, 19-H₃), 0,84 (m, 1H), 0,92–1,09 (átfedő m, 3H), 1,24–1,48 (átfedő m, 6H), 1,60–1,81 (átfedő m, 5H), 2,07 (m, 1H), 2,32 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz, 1α-H), 2,71 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz, 1β-H), 2,82 (dd, 1H, *J* = 19,7 Hz, *J* = 12,8 Hz, 4β-H), 3,15 (dd, 1H, *J* = 19,7 Hz, *J* = 5,3 Hz, 4α-H), 3,64 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17α-H), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, 2''-H és 6''-H), 8,33 (s, 1H, 2'-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,5 (C-6), 30,8 (C-16), 31,2 (C-7), 35,5 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (C-12), 37,7 (C-4), 40,2 (C-1), 41,7 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 53,7 (C-9), 82,0 (C-17), 118,0 (C-2), 127,6 (C-1''), 129,6 (2C, C-2'' és C-6''), 130,9 (2C, C-3'' és C-5''), 137,2 (C-4''), 144,8 (C-7'), 154,1 (C-3a'), 155,6 (C-2'), 165,7 (C-3) ppm; ESI-MS 477 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-7'-(furán-2''-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8g)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,79 (s, 3H, 19-H₃), 0,94–1,06 (átfedő m, 3H), 1,16–1,53 (átfedő m, 6H), 1,62–1,81 (átfedő m, 5H), 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,75 (d, 1H, *J* = 17,1 Hz, 1 α -H), 2,84 (dd, 1H, *J* = 19,4 Hz, *J* = 12,7 Hz, 4 β -H), 3,11 (dd, 1H, *J* = 19,4 Hz, *J* = 5,5 Hz, 4 α -H), 3,36 (d, 1H, *J* = 17,1 Hz, 1 β -H), 3,69 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17 α -H), 6,78 (dd, 1H, *J* = 3,6 Hz, *J* = 1,7 Hz, 4''-H), 7,83 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, 3''-H), 8,10 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz, 5''-H), 8,48 (s, 1H, 2'-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,2 (C-11), 23,6 (C-15), 28,3 (C-6), 30,8 (C-16), 31,2 (C-7), 35,0 (C-10), 35,7 (C-8), 36,9 (C-12), 37,9 (C-4), 40,7 (C-1), 40,9 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,0 (C-17), 112,6 (C-3''), 117,1 (C-2), 121,8 (C-4''), 135,4 (C-2''), 143,9 (C-7''), 146,0 (C-5''), 153,4 (C-3a'), 154,5 (C-2'), 165,7 (C-3) ppm; ESI-MS 433 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-7'-(tiofén-2''-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8h)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,75 (s, 3H, 18-H₃), 0,76 (s, 3H, 19-H₃), 0,89–1,04 (átfedő m, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,25–1,49 (átfedő m, 5H), 1,54–1,87 (átfedő m, 6H), 2,08 (m, 1H), 2,53 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz, 1 α -H), 2,83 (dd, 1H, *J* = 19,6 Hz, *J* = 12,7 Hz, 4 β -H), 3,08 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz, 1 β -H), 3,16 (dd, 1H, *J* = 19,6 Hz, *J* = 5,7 Hz, 4 α -H), 3,66 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17 α -H), 7,32 (dd, 1H, *J* = 5,0 Hz, *J* = 3,8 Hz, 4''-H), 7,80 (átfedő m, 2H, 3''-H és 5''-H), 8,46 (s, 1H, 2'-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,2 (C-11), 23,5 (C-15), 28,3 (C-6), 30,7 (C-16), 31,1 (C-7), 35,6 (C-10), 35,7 (C-8), 36,8 (C-12), 37,8 (C-4), 41,3 (C-5), 41,4 (C-1), 43,0 (C-13), 51,0 (C-14), 53,8 (C-9), 82,0 (C-17), 118,8 (C-2), 127,4 (C-3''), 128,1 (C-2''), 131,4 (C-4''), 133,9 (C-5''), 140,4 (C-7''), 153,0 (C-3a'), 153,9 (C-2'), 166,2 (C-3) ppm; ESI-MS 449 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-7'-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán (8i)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,79 (s, 3H, 18-H₃), 0,82 (s, 3H, 19-H₃), 0,86–1,05 (átfedő m, 3H), 1,16 (m, 1H), 1,27–1,57 (átfedő m, 5H), 1,61–1,81 (átfedő m, 5H), 1,91 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,37 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz, 1 α -H), 2,77 (dd, 1H, *J* = 19,3 Hz, *J* = 13,0 Hz, 4 β -H), 2,78 (s, 3H, 7'-CH₃), 2,89 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz, 1 β -H), 3,02 (dd, 1H, *J* = 19,3 Hz, *J* = 5,1 Hz, 4 α -H), 3,68 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17 α -H), 8,42 (s, 1H, 2'-H) ppm; ¹³C-

NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 12,2 (C-19), 13,8 (7'-CH₃), 21,1 (C-11), 23,5 (C-15), 28,3 (C-6), 30,7 (C-16), 31,1 (C-7), 35,1 (C-10), 35,7 (C-8), 36,8 (C-12), 37,4 (C-4), 39,3 (C-1), 41,3 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,0 (C-17), 118,0 (C-2), 145,4 (C-7'), 152,9 (C-3a'), 154,4 (C-2') 164,7 (C-3) ppm; ESI-MS 381 [M + H]⁺.

2-Metil-7'-fenilpirazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (9a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,76 (s, 3H, 19-H₃), 0,83 (s, 3H, 18-H₃), 0,87 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,31–1,41 (átfedő m, 4H), 1,49–1,57 (átfedő m, 2H), 1,69–1,77 (m, átfedő m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,21 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz, 1 α -H), 2,41 (s, 3H, 2'-CH₃), 2,44 (dd, 1H, *J* = 19,0 Hz, *J* = 8,6 Hz, 16 β -H), 2,56 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz, 1 β -H), 2,75 (dd, 1H, *J* = 19,0 Hz, *J* = 12,5 Hz, 4 β -H), 3,09 (dd, 1H, *J* = 16,0 Hz, *J* = 5,3 Hz, 4 α -H), 6,43 (s, 1H, 3'-H), 7,45 (bs, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,54–7,60 (átfedő m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,7 (C-19), 13,8 (C-18), 15,0 (2'-CH₃), 20,5 (C-11), 21,9 (C-15), 28,3 (C-6), 29,8 (CH₂), 30,4 (CH₂), 31,5 (CH₂), 35,2 (C-8), 35,5 (C-10), 35,9 (C-4), 39,9 (C-1), 41,5 (C-5), 47,7 (C-13), 51,4 (C-14), 53,5 (C-9), 94,1 (C-3'), 113,9 (C-2), 114,2 (C-3a'), 129,1 (2C) és 129,3 (2C): C-2'', C-6'', C-3'' és C-5'', 130,1 (C-1''), 130,4 (C-4''), 158,0 (C-3), 221,1 (C-17) ppm, a C-7' szénatommaghoz tartozó jel annak hosszú relaxációs ideje miatt nem megfigyelhető; ESI-MS 454 [M + H]⁺.

7'-Fenilpirazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (10a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,79 (s, 3H, 19-H₃), 0,84 (s, 3H, 18-H₃), 0,86 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,31–1,42 (átfedő m, 4H), 1,50–1,57 (átfedő m, 2H), 1,72–1,78 (m, átfedő m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,25 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz, 1 α -H), 2,44 (dd, 1H, *J* = 19,2 Hz, *J* = 8,6 Hz, 16 β -H), 2,65 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz, 1 β -H), 2,78 (dd, 1H, *J* = 19,2 Hz, *J* = 12,7 Hz, 4 β -H), 3,11 (dd, 1H, *J* = 19,2 Hz, *J* = 5,6 Hz, 4 α -H), 6,62 (bs, 1H, 3'-H), 7,45 (bd, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,54–7,61 (átfedő m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 7,99 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, 2'-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,8 (C-19), 13,8 (C-18), 20,6 (C-11), 21,9 (C-15), 28,4 (C-6), 30,5 (CH₂), 31,6 (CH₂), 35,3 (C-8), 35,6 (C-10), 35,9 (C-4), 36,8 (CH₂), 40,0 (C-1), 41,8 (C-5), 47,7 (C-13), 51,6 (C-14), 53,7 (C-9), 94,9 (C-3'), 114,9 (C-2), 129,2 (2C) és 129,3 (2C): C-2'', C-6'', C-3'' és C-5'', 130,3 (C-1''), 130,4 (C-4''), 144,9 (C-2'), 145,8 és 147,0 (C-3a' és C-7'), 158,7 (C-3), 220,6 (C-17) ppm; ESI-MS 440 [M + H]⁺.

7'-Fenil-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 19- H_3), 0,84 (s, 3H, 18- H_3), 0,90 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,19–1,44 (átfedő m, 5H), 1,49–1,60 (átfedő m, 2H), 1,78 (átfedő m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,37 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 α -H), 2,46 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 16 β -H), 2,74 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 β -H), 2,85 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 3,20 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 4 α -H), 7,50 (átfedő m, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,63 (átfedő m, 3H, 3''-H, 4''-H és 5''-H), 8,42 (s, 1H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,8 (C-19), 13,8 (C-18), 20,6 (CH_2), 21,9 (CH_2), 28,2 (C-6), 30,4 (CH_2), 31,5 (CH_2), 35,2 (C-8), 35,4 (C-10), 35,9 (CH_2), 37,7 (C-4), 40,0 (C-1), 41,4 (C-5), 47,6 (C-13), 51,4 (C-14), 53,5 (C-9), 119,2 (C-2), 128,4 (C-1''), 129,3 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 131,3 (C-4''), 146,7 (C-7'), 151,8 (C-3a'), 152,9 (C-2'), 167,5 (C-3), 220,7 (C-17) ppm; ESI-MS 441 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

7'-(4''-Tolil)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11b)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 19- H_3), 0,85 (s, 3H, 18- H_3), 0,90 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,21–1,60 (átfedő m, 7H), 1,74–1,80 (átfedő m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,09 (m, 1H, 16 α -H), 2,38 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,46 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 16 β -H), 2,49 (s, 3H, 4''- CH_3), 2,78 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 2,85 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 12,7$ Hz, 4 β -H), 3,20 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 4 α -H), 7,39–7,44 (átfedő m, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H és 6''-H), 8,43 (bs, 1H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,8 (C-19), 13,8 (C-18), 20,7 (CH_2), 21,8 (4''- CH_3), 21,9 (CH_2), 28,2 (C-6), 30,4 (CH_2), 31,5 (CH_2), 35,2 (C-8), 35,4 (C-10), 35,9 (CH_2), 37,7 (C-4), 40,1 (C-1), 41,4 (C-5), 47,6 (C-13), 51,4 (C-14), 53,5 (C-9), 119,1 (C-2), 125,3 (C-1''), 129,2 (2C, C-2'' és C-6''), 130,0 (2C, C-3'' és C-5''), 141,8 (C-4''), 146,9 (C-7'), 151,8 (C-3a'), 152,8 (C-2'), 167,3 (C-3), 220,8 (C-17) ppm; ESI-MS 455 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

7'-(3''-Tolil)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11c)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,79 (s, 3H, 19- H_3), 0,85 (s, 3H, 18- H_3), 0,89 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,20–1,60 (átfedő m, 7H), 1,73–1,81 (átfedő m, 3H), 1,89–2,00 (átfedő m, 2H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,32 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,45 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 8,6$ Hz, 16 β -H), 2,47 (s, 3H, 3''- CH_3), 2,72 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 2,83 (dd, 1H, $J = 19,5$ Hz, $J = 12,7$ Hz, 4 β -H), 3,17 (dd, 1H, $J = 19,5$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 4 α -H), 7,26 (átfedő m, 2H, 4''-H és 6''-H), 7,41 (d-szerű m, 1H, 2''-H), 7,50 (t-szerű m, 1H, 5''-H), 8,35 (s, 1H,

2'-H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,8 (C-19), 13,8 (C-18), 20,6 (CH_2), 21,7 ($3''\text{-CH}_3$), 21,9 (CH_2), 28,3 (C-6), 30,4 (CH_2), 31,5 (CH_2), 35,2 (C-8), 35,4 (C-10), 35,9 (CH_2), 37,6 (C-4), 40,0 (C-1), 41,5 (C-5), 47,7 (C-13), 51,4 (C-14), 53,5 (C-9), 117,9 (C-2), 126,1 (C-6''), 129,0 (C-5''), 129,2, 129,5 és 131,8 (C-2'', C-1'' és C-4''), 139,2 (C-3''), 146,5 (C-7'), 153,7 (C-3a'), 155,2 (C-2'), 165,6 (C-3), 220,9 (C-17) ppm; ESI-MS 455 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

7'-(4''-Metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11d)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,76 (s, 3H, 19-H₃), 0,85 (s, 3H, 18-H₃), 0,91 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,22–1,42 (átfedő m, 5H), 1,47–1,60 (átfedő m, 2H), 1,73–1,80 (átfedő m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,09 (m, 1H, 16 α -H), 2,40 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,46 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 16 β -H), 2,79 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 2,83 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 3,19 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,92 (s, 3H, 4''-OMe), 7,13 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,49 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 2''-H és 6''-H), 8,42 (bs, 1H, 2'-H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,8 (C-19), 13,8 (C-18), 20,7 (CH_2), 21,9 (CH_2), 28,1 (C-6), 30,4 (CH_2), 31,5 (CH_2), 35,2 (C-8), 35,4 (C-10), 35,9 (CH_2), 37,7 (C-4), 40,2 (C-1), 41,4 (C-5), 47,7 (C-13), 51,4 (C-14), 53,5 (C-9), 55,6 (4''-OMe), 114,6 (2C, C-3'' és C-5''), 118,7 (C-2), 120,2 (C-1''), 131,2 (2C, C-2'' és C-6''), 146,5 (C-7'), 152,2 (C-3a'), 153,3 (C-2'), 161,6 (C-4''), 166,9 (C-3), 221,0 (C-17) ppm; ESI-MS 471 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

7'-(4''-Fluorfenil)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11e)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 19-H₃), 0,85 (s, 3H, 18-H₃), 0,90 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,21–1,47 (átfedő m, 5H), 1,51–1,61 (átfedő m, 2H), 1,73–1,93 (átfedő m, 4H), 1,98 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,35 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,46 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 8,7$ Hz, 16 β -H), 2,70 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 2,83 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 12,9$ Hz, 4 β -H), 3,17 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 4 α -H), 7,31 (átfedő m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,51 (átfedő m, 2H, 2''-H és 6''-H), 8,34 (s, 1H, 2'-H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,8 (C-19), 13,8 (C-18), 20,7 (CH_2), 21,9 (CH_2), 28,2 (C-6), 30,4 (CH_2), 31,5 (CH_2), 35,2 (C-8), 35,5 (C-10), 35,9 (CH_2), 37,6 (C-4), 40,1 (C-1), 41,5 (C-5), 47,7 (C-13), 51,4 (C-14), 53,6 (C-9), 116,6 (d, 2C, $J = 22,1$ Hz, C-3'' és C-5''), 117,8 (C-2), 125,0 (d, $J = 3,6$ Hz, C-1''), 131,7 (d, 2C, $J = 8,7$ Hz, C-2'' és C-6''), 145,1 (C-7'),

154,0 (C-3a'), 155,5 (C-2'), 164,0 (d, $J = 252,0$ Hz, C-4''), 165,5 (C-3) 220,8 (C-17) ppm; ESI-MS 459 [M + H]⁺.

7'-(4''-Klórfenil)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11f)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 19-H₃), 0,85 (s, 3H, 18-H₃), 0,89 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,21–1,61 (átfedő m, 7H), 1,74–1,82 (átfedő m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,09 (m, 1H, 16 α -H), 2,37 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,46 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 16 β -H), 2,72 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 2,85 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 3,20 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 7,47 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,61 (d, 2H, $J = 2''$ -H és 6''-H), 8,40 (bs, 1H, 2'-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,9 (C-19), 13,8 (C-18), 20,7 (CH₂), 21,9 (CH₂), 28,2 (CH₂), 30,4 (CH₂), 31,5 (CH₂), 35,2 (C-8), 35,5 (C-10), 35,9 (CH₂), 37,7 (C-4), 40,1 (C-1), 41,4 (C-5), 47,6 (C-13), 51,4 (C-14), 53,5 (C-9), 118,8 (C-2), 126,9 (C-1''), 129,7 (2C, C-2'' és C-6''), 130,9 (2C, C-3'' és C-5''), 137,5 (C-4''), 145,2 (C-7'), 152,6 (C-3a'), 153,8 (C-2'), 166,8 (C-3), 220,7 (C-17) ppm; ESI-MS 475 [M + H]⁺.

7'-(Furán-2''-il)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11g)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,81 (s, 3H, 19-H₃), 0,90 (s, 3H, 18-H₃), 1,03 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,32–1,65 (átfedő m, 7H), 1,74–1,83 (átfedő m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,12 (m, 1H, 16 α -H), 2,48 (dd, 1H, $J = 19,4$ Hz, $J = 8,7$ Hz, 16 β -H), 2,78 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz, 1 α -H), 2,87 (dd, 1H, $J = 19,4$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 3,13 (dd, 1H, $J = 19,4$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,38 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz, 1 β -H), 6,79 (dd, 1H, $J = 3,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 4''-H), 7,86 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, 3''-H), 8,14 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, 5''-H), 8,53 (s, 1H, 2'-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 12,0 (C-19), 13,9 (C-18), 20,9 (CH₂), 22,0 (CH₂), 28,1 (CH₂), 30,4 (CH₂), 31,7 (CH₂), 35,1 (C-10), 35,2 (C-8), 36,0 (CH₂), 37,8 (C-4), 40,6 (C-1), 40,7 (C-5), 47,7 (C-13), 51,5 (C-14), 54,0 (C-9), 112,8 (C-3''), 117,2 (C-2), 122,3 (C-4''), 135,6 (C-2''), 143,7 (C-7'), 146,3 (C-5''), 152,7 (C-3a'), 153,7 (C-2'), 166,1 (C-3), 221,0 (C-17) ppm; ESI-MS 431 [M + H]⁺.

7'-(Tiofén-2''-il)-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11h)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,77 (s, 3H, 19-H₃), 0,87 (s, 3H, 18-H₃), 0,98 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 1,29–1,66 (átfedő m, 7H), 1,74–1,86 (átfedő m, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,11 (m, 1H, 16 α -H), 2,47 (dd, 1H, $J = 19,1$ Hz, $J = 8,9$ Hz, 16 β -H), 2,56 (d, 1H,

$J = 16,1$ Hz, 1α -H), 2,85 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4β -H), 3,09 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz, 1β -H), 3,18 (dd, 1H, $J = 19,6$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 4α -H), 7,33 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz, $4''$ -H), 7,80 (átfedő m, 2H, $3''$ -H és $5''$ -H), 8,47 (s, 1H, $2'$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,8 (C-19), 13,8 (C-18), 20,9 (CH_2), 21,9 (CH_2), 28,1 (CH_2), 30,4 (CH_2), 31,6 (CH_2), 35,2 (C-8), 35,6 (C-10), 35,9 (CH_2), 37,7 (C-4), 41,2 (C-5), 41,3 (C-1), 47,7 (C-13), 51,4 (C-14), 53,7 (C-9), 118,6 (C-2), 127,5 (C-3''), 127,8 (C-2''), 131,6 (C-4''), 134,1 (C-5''), 140,6 (C-7'), 152,7 (C-3a'), 153,7 (C-2'), 166,2 (C-3) 221,0 (C-17) ppm; ESI-MS 447 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

7'-Metil-[1,2,4]triazolo[1',5'-a]pirimidino[5',6':3,2]-5 α -androsztán-17-on (11i)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,84 (s, 3H, 19-H_3), 0,91 (s, 3H, 18-H_3), 0,98 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,30–1,44 (átfedő m, 3H), 1,51–1,65 (átfedő m, 3H), 1,69–1,76 (átfedő m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,92 (átfedő m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,10 (m, 1H, 16α -H), 2,39 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz, 1α -H), 2,48 (dd, 1H, $J = 19,3$ Hz, $J = 8,7$ Hz, 16β -H), 2,79 (s, 3H, $7'\text{-CH}_3$ és m, 1H, 4β -H), 2,90 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1β -H), 3,04 (dd, 1H, $J = 19,4$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4α -H), 8,44 (s, 1H, $2'$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,1 (C-19), 13,8 ($7'\text{-CH}_3$), 13,9 (C-18), 20,8 (CH_2), 21,9 (CH_2), 28,1 (C-6), 30,4 (CH_2), 31,6 (CH_2), 35,2 (C-8), 35,9 (2C, C-10 és CH_2), 37,3 (C-4), 39,2 (C-1), 41,2 (C-5), 47,7 (C-13), 51,5 (C-14), 51,9 (C-9), 118,1 (C-2), 145,6 (C-7'), 152,4 (C-3a'), 153,9 (C-2'), 164,9 (C-3), 220,8 (C-17) ppm; ESI-MS 379 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

17 β -Hidroxi-5'-fenil-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14a)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,74 (s, 3H, 18-H_3), 0,76 (s, 3H, 19-H_3), 0,81–1,00 (átfedő m, 3H, 9α -H, 7α -H és 14α -H), 1,05 (m, 1H, 12α -H), 1,23–1,47 (átfedő m, 5H, 15β -H, 11β -H, 6β -H, 8β -H és 16β -H), 1,55–1,65 (átfedő m, 4H, 11α -H, 5α -H, 15α -H és 6α -H), 1,73 (m, 1H, 7β -H), 1,79 (m, 1H, 12β -H), 2,06 (m, 1H, 16α -H), 2,13 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, 1α -H), 2,33 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 12,2$ Hz, 4β -H), 2,47 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, 1β -H), 2,67 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4α -H), 3,63 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, 17α -H), 3,77 (s, 3H, N-CH_3), 7,31 (d-szerű m, 2H, $3''$ -H és $5''$ -H), 7,38 (t-szerű m, 1H, $4''$ -H), 7,46 (t-szerű m, 2H, $2''$ -H és $6''$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 27,9 (C-4), 29,5 (C-6), 30,8 (C-16), 31,6 (C-7), 35,7 (C-1), 36,1 (C-8), 36,6 (C-10), 37,0 (C-12), 37,2 (N-CH_3), 42,8 (C-5), 43,0 (C-13), 51,2 (C-14),

54,3 (C-9), 82,1 (C-17), 114,3 (C-2), 128,1 (C-4"), 128,8 (2C) és 129,3 (2C): C-2", C-6", C-3", C-5", 131,1 (C-1"), 140,2 (C-5') 147,3 (C-3) ppm; ESI-MS 405 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-1'-metil-5'-(4''-tolil)-pirazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (14b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,74 (s, 3H, 18-H₃), 0,75 (s, 3H, 19-H₃), 0,80–0,99 (átfedő m, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,23–1,47 (átfedő m, 5H), 1,54–1,64 (átfedő m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,11 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz, 1α-H), 2,31 (dd, 1H, *J* = 16,5 Hz, *J* = 12,1 Hz, 4β-H), 2,41 (s, 4''-CH₃), 2,46 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz, 1β-H), 2,66 (dd, 1H, *J* = 16,5 Hz, *J* = 5,0 Hz, 4α-H), 3,63 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17α-H), 3,77 (s, 3H, N-CH₃), 7,21 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,7 (C-19), 21,0 (C-11), 21,4 (4''-CH₃), 23,6 (C-15), 27,8 (C-4), 29,4 (C-6), 30,7 (C-16), 31,5 (C-7), 35,6 (C-1), 36,0 (C-8), 36,5 (C-10), 36,9 (C-12), 37,1 (N-CH₃), 42,7 (C-5), 43,0 (C-13), 51,2 (C-14), 54,3 (C-9), 82,1 (C-17), 114,1 (C-2), 127,9 (C-4"), 129,2 (2C, C-2" és C-6"), 129,5 (2C, C-3" és C-5"), 138,1 (C-1"), 140,2 (C-5'), 147,2 (C-3) ppm; ESI-MS 419 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-1'-metil-5'-(4''-metoxifenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (14c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,74 (s, 3H, 18-H₃), 0,75 (s, 3H, 19-H₃), 0,80–0,99 (átfedő m, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,23–1,47 (átfedő m, 5H), 1,55–1,65 (átfedő m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,10 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz, 1α-H), 2,31 (dd, 1H, *J* = 16,4 Hz, *J* = 12,1 Hz, 4β-H), 2,45 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz, 1β-H), 2,65 (dd, 1H, *J* = 16,4 Hz, *J* = 5,0 Hz, 4α-H), 3,63 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17α-H), 3,76 (s, 3H, N-CH₃), 3,86 (s, 3H, 4''-OCH₃), 6,99 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,24 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,7 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 27,8 (C-4), 29,5 (C-6), 30,7 (C-16), 31,5 (C-7), 35,6 (C-1), 36,0 (C-8), 36,5 (C-10), 36,9 (C-12), 37,1 (N-CH₃), 42,7 (C-5), 43,0 (C-13), 51,2 (C-14), 54,3 (C-9), 55,5 (4''-OCH₃), 82,1 (C-17), 114,0 (C-2), 114,3 (2C, C-3" és C-5"), 123,2 (C-1"), 130,5 (2C, C-2" és C-6"), 140,0 (C-5'), 147,2 (C-3), 159,5 (C-4") ppm; ESI-MS 435 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-5'-(4''-fluorfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (14d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,74 (s, 3H, 18-H₃), 0,75 (s, 3H, 19-H₃), 0,80–0,99 (átfedő m, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,23–1,47 (átfedő m, 5H), 1,54–1,64 (átfedő m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,10 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz, 1α-H), 2,30 (dd, 1H, *J* =

16,5 Hz, $J = 11,9$ Hz, 4 β -H), 2,41 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1 β -H), 2,65 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4 α -H), 3,63 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, 17 α -H), 3,75 (s, 3H, N-CH₃), 7,15 (t-szerű m, 2H), 7,28 (átfedő m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,7 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 27,8 (C-4), 29,4 (C-6), 30,7 (C-16), 31,5 (C-7), 35,5 (C-1), 36,0 (C-8), 36,5 (C-10), 36,9 (C-12), 37,1 (N-CH₃), 42,7 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,2 (C-9), 82,1 (C-17), 114,4 (C-2), 115,9 (d, 2C, $J = 21,7$ Hz, C-3" és C-5"), 127,0 (d, $J = 3,5$ Hz, C-1"), 131,1 (d, 2C, $J = 8,2$ Hz, C-2" és C-6"), 139,2 (C-5'), 147,3 (C-3), 161,6 (d, $J = 248,4$ Hz, C-4") ppm; ESI-MS 423 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-5'-(4''-klórfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,74 (s, 3H, 18-H₃), 0,75 (s, 3H, 19-H₃), 0,80–1,00 (átfedő m, 3H), 1,07 (m, 1H), 1,23–1,47 (átfedő m, 5H), 1,54–1,66 (átfedő m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,11 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1 α -H), 2,32 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 11,9$ Hz, 4 β -H), 2,43 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1 β -H), 2,66 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4 α -H), 3,63 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, 17 α -H), 3,76 (s, 3H, N-CH₃), 7,24 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 3"-H és 5"-H), 7,44 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 2"-H és 6"-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 27,8 (C-4), 29,5 (C-6), 30,8 (C-16), 31,6 (C-7), 35,6 (C-1), 36,1 (C-8), 36,6 (C-10), 37,0 (C-12), 37,2 (N-CH₃), 42,8 (C-5), 43,0 (C-13), 51,2 (C-14), 54,3 (C-9), 82,1 (C-17), 114,6 (C-2), 129,1 (2C, C-2" és C-6"), 129,5 (C-1"), 130,6 (2C, C-3" és C-5"), 134,3 (C-4"), 139,0 (C-5'), 147,5 (C-3) ppm; ESI-MS 439 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-5'-(4''-brómfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14f)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,74 (s, 3H, 18-H₃), 0,75 (s, 3H, 19-H₃), 0,80–1,00 (átfedő m, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,23–1,47 (átfedő m, 5H), 1,54–1,65 (átfedő m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,10 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1 α -H), 2,31 (dd, 1H, $J = 16,5$, 11,9 Hz, 4 β -H), 2,43 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1 β -H), 2,66 (dd, 1H, $J = 16,5$, 5,1 Hz, 4 α -H), 3,63 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17 α -H), 3,76 (s, 3H, N-CH₃), 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 27,8 (C-4), 29,5 (C-6), 30,8 (C-16), 31,6 (C-7), 35,6 (C-1), 36,1 (C-8), 36,6 (C-10), 37,0 (C-12), 37,2 (N-CH₃), 42,8 (C-5), 43,0 (C-13), 51,2 (C-14), 54,3 (C-9), 82,1 (C-17), 114,6 (C-2), 122,5 (C-4"), 129,9 (C-1"), 130,8 (2C, C-2" és C-6"), 132,1 (2C, C-3" és C-5"), 139,0 (C-5'), 147,5 (C-3) ppm; ESI-MS 485 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-5'-(furán-2''-il)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,76 (s, 3H, 18- H_3), 0,77 (s, 3H, 19- H_3), 0,83–1,01 (átfedő m, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,24–1,49 (átfedő m, 5H), 1,53–1,65 (átfedő m, 4H), 1,71 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,17 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, 1 α -H), 2,29 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 11,9$ Hz, 4 β -H), 2,62 (átfedő m, 2H, 1 β -H és 4 α -H), 3,65 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17 α -H), 3,99 (s, 3H, N- CH_3), 6,44 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, 3''-H), 6,51 (dd, 1H, $J = 3,4$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 4''-H), 7,52 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, 5''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 27,6 (C-4), 29,4 (C-6), 30,7 (C-16), 31,5 (C-7), 36,0 (C-8), 36,1 (C-1), 36,4 (C-10), 37,0 (C-12), 38,6 (N- CH_3), 42,5 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,3 (C-9), 82,1 (C-17), 108,5 (C-3''), 111,3 (C-4''), 114,8 (C-2), 130,8 (C-5'), 142,3 (C-5''), 145,5 (C-3), 147,1 (C-2'') ppm; ESI-MS 395 [M + H] $^+$.

17 β -Hidroxi-1'-metil-5'-(tiofén-2''-il)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14h)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,75 (s, 3H, 18- H_3), 0,77 (s, 3H, 19- H_3), 0,83–1,01 (átfedő m, 3H), 1,09 (m, 1H), 1,24–1,48 (átfedő m, 5H), 1,55–1,65 (átfedő m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,15 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 α -H), 2,30 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 11,9$ Hz, 4 β -H), 2,58–2,65 (átfedő m, 2H, 1 β -H és 4 α -H), 3,64 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, 17 α -H), 3,88 (s, 3H, N- CH_3), 7,06 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, 5''-H), 7,14 (dd, 2H, $J = 5,0$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 4''-H), 7,41 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, 3''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 27,8 (C-4), 29,4 (C-6), 30,8 (C-16), 31,6 (C-7), 36,0 (C-1), 36,1 (C-8), 36,6 (C-10), 37,0 (C-12), 37,6 (N- CH_3), 42,7 (C-5), 43,0 (C-13), 51,2 (C-14), 54,3 (C-9), 82,1 (C-17), 115,6 (C-2), 126,5 (C-5''), 127,2 (C-3''), 127,5 (C-4''), 131,6 (C-2''), 133,5 (C-5'), 147,3 (C-3) ppm; ESI-MS 411 [M + H] $^+$.

17 β -Hidroxi-1',5'-dimetilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14i)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,74 (s, 3H, 18- H_3), 0,76 (s, 3H, 19- H_3), 0,80–1,00 (átfedő m, 3H), 1,10 (m, 1H), 1,23–1,53 (átfedő m, 5H), 1,56–1,73 (átfedő m, 5H), 1,85 (m, 1H), 1,98 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz, 1 α -H), 2,05 (m, 1H), 2,10 (s, 3H, 5'- CH_3), 2,23 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 4 β -H), 2,43 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz, 1 β -H), 2,54 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,64 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17 α -H), 3,70 (s, 3H, N- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 9,6 (5'- CH_3), 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 27,7 (C-4), 29,4 (C-6), 30,7 (C-16), 31,5 (C-7), 35,0 (C-1), 35,9 (N- CH_3),

36,0 (C-8), 36,4 (C-10), 37,0 (C-12), 42,8 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,3 (C-9), 82,1 (C-17), 113,1 (C-2), 135,0 (C-5') 146,7 (C-3) ppm; ESI-MS 343 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-1',5'-difenilpirazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (14j)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,75 (s, 3H, 18-H₃), 0,81 (s, 3H, 19-H₃), 0,85–1,02 (átfedő m, 3H, 9α-H, 7α-H és 14α-H), 1,09 (m, 1H, 12α-H), 1,28 (m, 1H, 15β-H), 1,35–1,48 (átfedő m, 4H, 6β-H, 8β-H, 16β-H és 11β-H), 1,64 (átfedő m, 4H, 11α-H, 5α-H, 15α-H és 6α-H), 1,75 (m, 1H, 7β-H), 1,82 (m, 1H, 12β-H), 2,07 (m, 1H, 16α-H), 2,25 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, 1α-H), 2,41 (dd, 1H, *J* = 16,7 Hz, *J* = 11,9 Hz, 4β-H), 2,59 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, 1β-H), 2,77 (dd, 1H, *J* = 16,7 Hz, *J* = 5,1 Hz, 4α-H), 3,65 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz, 17α-H), 7,24 (átfedő m, 10H, az aromás gyűrűkhöz rendelhető protonok jelei) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 27,9 (C-4), 29,4 (C-6), 30,7 (C-16), 31,5 (C-7), 35,8 (C-1), 36,0 (C-8), 36,6 (C-10), 36,9 (C-12), 42,6 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,3 (C-9), 82,1 (C-17), 116,4 (C-2), 124,9 (2C), 126,6 (C-4'''), 127,8 (C-4''), 128,5 (2C), 128,8 (2C), 129,4 (2C), 131,1 (C-1''), 139,1 (C-1'''), 140,6 (C-5'), 149,4 (C-3) ppm; ESI-MS 467 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-1'-fenil-5'-(4''-klórfenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (14k)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,75 (s, 3H, 18-H₃), 0,80 (s, 3H, 19-H₃), 0,85–1,02 (átfedő m, 3H, 9α-H, 7α-H és 14α-H), 1,09 (m, 1H, 12α-H), 1,28 (m, 1H, 15β-H), 1,35–1,48 (átfedő m, 4H, 6β-H, 8β-H, 16β-H és 11β-H), 1,59–1,68 (átfedő m, 4H, 11α-H, 5α-H, 15α-H és 6α-H), 1,75 (m, 1H, 7β-H), 1,83 (m, 1H, 12β-H), 2,07 (m, 1H, 16α-H), 2,22 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, 1α-H), 2,40 (dd, 1H, *J* = 16,7 Hz, *J* = 12,1 Hz, 4β-H), 2,54 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, 1β-H), 2,76 (dd, 1H, *J* = 16,7 Hz, *J* = 5,1 Hz, 4α-H), 3,65 (m, 1H, 17α-H), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,22 (átfedő m, 3H), 7,27–7,30 (átfedő m, 4H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 27,8 (C-4), 29,4 (C-6), 30,7 (C-16), 31,5 (C-7), 35,8 (C-1), 36,0 (C-8), 36,5 (C-10), 36,9 (C-12), 42,6 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,2 (C-9), 82,1 (C-17), 116,6 (C-2), 124,9 (2C, C-2''' és C-6'''), 126,9 (C-4'''), 128,9 (2C), 129,0 (2C), 129,5 (C-1''), 130,6 (2C), 133,9 (C-4''), 137,9 (C-1'''), 140,3 (C-5'), 149,6 (C-3) ppm; ESI-MS 501 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-1'-fenil-5'-(4''-hidroxifenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (14l)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ_{H} 0,64 (s, 3H, 18- H_3), 0,71 (s, 3H, 19- H_3), 0,82–1,01 (átfedő m, 4H), 1,18 (m, 1H), 1,28–1,35 (átfedő m, 4H), 1,50–1,60 (átfedő m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,19 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 α -H), 2,25 (dd, 1H, $J = 16,7$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 4 β -H), 2,42 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 β -H), 2,61 (dd, 1H, $J = 16,7$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4 α -H), 3,44 (m, 1H, 17 α -H), 4,40 (d, 1H, $J = 4,82$, 17-OH), 6,73 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 3''-H és 5''-H), 6,94 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 2''-H és 6''-H), 7,16 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, 3'''-H és 5'''-H), 7,23 (t-szerű m, 1H, 4'''-H), 7,31 (t-szerű m, 2H, 2'''-H és 6'''-H), 9,65 (s, 1H, 4'-OH) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,6 (C-19), 20,4 (C-11), 23,1 (C-15), 27,3 (C-4), 28,8 (C-6), 29,8 (C-16), 31,0 (C-7), 35,0 (C-1), 35,4 (C-8), 35,8 (C-10), 36,5 (C-12), 41,8 (C-5), 42,4 (C-13), 50,5 (C-14), 53,4 (C-9), 80,0 (C-17), 115,1 (C-2), 115,4 (2C, C-3'' és C-5''), 120,8 (C-1''), 124,2 (2C, C-2''' és C-6'''), 126,3 (C-4'''), 128,6 (2C), 130,2 (2C), 138,6 (C-1'''), 140,3 (C-5'), 148,0 (C-3), 157,1 (C-4'') ppm; ESI-MS 483 [M + H] $^+$.

17 β -Hidroxi-3'-fenil-1'-metilpirazolo[4',3':2,3]-5 α -androsztán (15)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,73 (s, 3H, 18- H_3), 0,76 (s, 3H, 19- H_3), 0,86–1,03 (átfedő m, 3H, 9 α -H, 7 α -H és 14 α -H), 1,13 (m, 1H, 12 α -H), 1,28 (m, 1H, 15 β -H), 1,35–1,49 (átfedő m, 4H, 6 β -H, 8 β -H, 11 β -H és 16 β -H), 1,60–1,77 (átfedő m, 5H, 15 α -H, 5 α -H, 6 α -H, 11 α -H, 7 β -H), 1,86 (m, 1H, 12 β -H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,21 (dd, 1H, $J = 16,2$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 4 β -H), 2,32 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz, 1 α -H), 2,53 (dd, 1H, $J = 16,2$ Hz, $J = 4,9$ Hz, 4 α -H), 2,76 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz, 1 β -H), 3,66 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, 17 α -H), 3,79 (s, 3H, N- CH_3), 7,29 (t-szerű m, 1H, 4''-H), 7,40 (t-szerű m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,70 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,7 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 26,3 (C-4), 29,2 (C-6), 30,7 (C-16), 31,4 (C-7), 35,7 (N- CH_3), 35,9 (C-8), 36,6 (C-10), 36,8 (C-1), 36,9 (C-12), 41,8 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,1 (C-9), 82,0 (C-17), 113,0 (C-2), 126,8 (2C, C-2'' és C-6''), 127,1 (C-4''), 128,6 (2C, C-3'' és C-5''), 134,4 (C-1''), 138,8 (C-5') 147,6 (C-3') ppm; ESI-MS 405 [M + H] $^+$.

5'-Fenil-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,77 (s, 3H, 19- H_3), 0,86 (s, 3H, 18- H_3), 0,89 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,22–1,45 (átfedő m, 5H), 1,50–1,71 (átfedő m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,15 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1 α -H), 2,33 (dd,

1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 4 β -H), 2,45 (dd, 1H, $J = 19,4$ Hz, $J = 8,6$ Hz, 16 β -H), 2,46 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1 β -H), 2,69 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,78 (s, 3H, N-CH₃), 7,31 (d-szerű m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,39 (t-szerű m, 1H, 4''-H), 7,46 (t-szerű m, 2H, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,7 (C-19), 13,9 (C-18), 20,6 (C-11), 22,0 (C-15), 27,8 (C-4), 29,3 (C-6), 30,8 (C-16), 31,7 (C-7), 35,5 (2C, C-8 és C-1), 36,0 (C-12), 36,6 (C-10), 37,2 (N-CH₃), 42,7 (C-5), 47,8 (C-13), 51,6 (C-14), 54,2 (C-9), 114,1 (C-2), 128,2 (C-4''), 128,8 (2C, C-3'' és C-5''), 129,3 (2C, C-2'' és C-6''), 130,9 (C-1''), 140,2 (C-5') 147,1 (C-3), 221,4 (C-17) ppm; ESI-MS 403 [M + H]⁺.

1'-Metil-5'-(4''-tolil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,76 (s, 3H, 19-H₃), 0,86 (s, 3H, 18-H₃), 0,88 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 1,21–1,44 (átfedő m, 5H), 1,48–1,71 (átfedő m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,14 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 α -H), 2,33 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 12,2$ Hz, 4 β -H), 2,41 (s, 4''-CH₃), 2,43 (m, 1H, 16 β -H), 2,47 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 β -H), 2,68 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,77 (s, 3H, N-CH₃), 7,20 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, 2''-H és 6''-H), 7,27 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 3''-H és 5''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,7 (C-19), 13,9 (C-18), 20,6 (C-11), 21,4 (4''-CH₃), 22,0 (C-15), 27,8 (C-4), 29,3 (C-6), 30,8 (C-16), 31,7 (C-7), 35,5 (C-8), 35,6 (C-1), 36,0 (C-12), 36,6 (C-10), 37,2 (N-CH₃), 42,7 (C-5), 47,8 (C-13), 51,6 (C-14), 54,2 (C-9), 113,9 (C-2), 127,9 (C-4''), 129,1 (2C, C-2'' és C-6''), 129,5 (2C, C-3'' és C-5''), 138,1 (C-1''), 140,2 (C-5') 147,0 (C-3), 221,5 (C-17) ppm; ESI-MS 417 [M + H]⁺.

1'-Metil-5'-(4''-metoxifenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,77 (s, 3H, 19-H₃), 0,86 (s, 3H, 18-H₃), 0,88 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,22–1,44 (átfedő m, 5H), 1,48–1,70 (átfedő m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,13 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1 α -H), 2,33 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 4 β -H), 2,42–2,48 (átfedő m, 2H, 16 β -H és 1 β -H), 2,68 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,76 (s, 3H, N-CH₃), 3,86 (s, 3H, 4''-OCH₃), 6,99 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,23 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,7 (C-19), 13,9 (C-18), 20,6 (C-11), 22,0 (C-15), 27,8 (C-4), 29,3 (C-6), 30,8 (C-16), 31,7 (C-7), 35,5 (C-8), 35,6 (C-1), 36,0 (C-12), 36,6 (C-10), 37,1 (N-CH₃), 42,7 (C-5), 47,8 (C-13), 51,6 (C-14), 54,2 (C-9), 55,5 (4''-CH₃), 113,8 (C-2),

114,3 (2C, C-3" és C-5"), 123,1 (C-1"), 130,5 (2C, C-2" és C-6"), 140,0 (C-5'), 147,0 (C-3) 159,6 (C-4"), 221,5 (C-17) ppm; ESI-MS 433 [M + H]⁺.

5'-(4''-Fluorfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,77 (s, 3H, 19-H₃), 0,87 (s, 3H, 18-H₃), 0,88 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,22–1,44 (átfedő m, 5H), 1,48–1,71 (átfedő m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,12 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 α -H), 2,33 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 4 β -H), 2,43 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 β -H), 2,44 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 16 β -H), 2,68 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,75 (s, 3H, N-CH₃), 7,16 (t-szerű m, 2H, 2''-H és 6''-H), 7,27 (átfedő m, 2H, 3''-H és 5''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,7 (C-19), 13,8 (C-18), 20,6 (C-11), 22,0 (C-15), 27,8 (C-4), 29,2 (C-6), 30,8 (C-16), 31,7 (C-7), 35,5 (C-1), 35,5 (C-8), 36,0 (C-12), 36,6 (C-10), 37,1 (N-CH₃), 42,6 (C-5), 47,8 (C-13), 51,6 (C-14), 54,2 (C-9), 114,2 (C-2), 115,9 (d, 2C, $J = 21,7$ Hz, C-3" és C-5"), 126,9 (d, $J = 3,3$ Hz, C-1"), 131,1 (d, 2C, $J = 8,2$ Hz, C-2" és C-6"), 139,2 (C-5'), 147,2 (C-3), 162,7 (d, $J = 248,5$ Hz, C-4"), 221,4 (C-17) ppm; ESI-MS 421 [M + H]⁺.

5'-(4''-Klórfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,76 (s, 3H, 19-H₃), 0,86 (s, 3H, 18-H₃), 0,88 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,23–1,44 (átfedő m, 5H), 1,48–1,73 (átfedő m, 4H), 1,79–1,87 (átfedő m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,11 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz, 1 α -H), 2,32 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 4 β -H), 2,42 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz, 1 β -H), 2,45 (m, 1H, 16 β -H), 2,68 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4 α -H), 3,75 (s, 3H, N-CH₃), 7,23 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,43 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,7 (C-19), 13,9 (C-18), 20,7 (C-11), 22,0 (C-15), 27,8 (C-4), 29,3 (C-6), 30,8 (C-16), 31,8 (C-7), 35,6 (C-8), 35,6 (C-1), 36,0 (C-12), 36,7 (C-10), 37,2 (N-CH₃), 42,7 (C-5), 47,8 (C-13), 51,6 (C-14), 54,3 (C-9), 114,4 (C-2), 129,1 (2C, C-2" és C-6"), 129,3 (C-1"), 130,5 (2C, C-3" és C-5"), 134,4 (C-4"), 139,1 (C-5') 147,3 (C-3), 221,1 (C-17) ppm; ESI-MS 437 [M + H]⁺.

5'-(4''-Brómfenil)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16f)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,76 (s, 3H, 19-H₃), 0,87 (s, 3H, 18-H₃), 0,88 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,22–1,44 (átfedő m, 5H), 1,48–1,73 (átfedő m, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,86

(m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,13 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1 α -H), 2,33 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 4 β -H), 2,42 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1 β -H), 2,45 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 16 β -H), 2,68 (dd, 1H, $J = 16,5$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,76 (s, 3H, N-CH₃), 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2''-H és 6''-H), 7,60 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 3''-H és 5''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_c 11,7 (C-19), 13,9 (C-18), 20,6 (C-11), 22,0 (C-15), 27,7 (C-4), 29,2 (C-6), 30,8 (C-16), 31,7 (C-7), 35,5 (C-8), 35,5 (C-1), 36,0 (C-12), 36,6 (C-10), 37,2 (N-CH₃), 42,6 (C-5), 47,8 (C-13), 51,6 (C-14), 54,2 (C-9), 114,3 (C-2), 122,5 (C-4''), 129,7 (C-1''), 130,8 (2C, C-2'' és C-6''), 132,1 (2C, C-3'' és C-5''), 139,0 (C-5') 147,3 (C-3), 221,4 (C-17) ppm; ESI-MS 483 [M + H]⁺.

5'-(Furán-2''-il)-1'-metilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16g)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,78 (s, 3H, 19-H₃), 0,89 (s, 3H, 18-H₃), 0,93 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,25–1,70 (átfedő m, 9H), 1,78 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,09 (m, 1H, 16 α -H), 2,18 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, 1 α -H), 2,31 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 4 β -H), 2,46 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 16 β -H), 2,63 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 2,66 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, 1 β -H), 3,99 (s, 3H, N-CH₃), 6,44 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, 3''-H), 6,51 (dd, 1H, $J = 3,3$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 4''-H), 7,52 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, 5''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_c 11,9 (C-19), 13,9 (C-18), 20,7 (C-11), 22,0 (C-15), 27,5 (C-4), 29,2 (C-6), 30,8 (C-16), 31,8 (C-7), 35,5 (C-8), 36,0 (C-1), 36,0 (C-12), 36,5 (C-10), 38,6 (N-CH₃), 42,4 (C-5), 47,8 (C-13), 51,6 (C-14), 54,2 (C-9), 108,6 (C-3''), 111,4 (C-4''), 114,6 (C-2), 130,9 (C-5'), 142,3 (C-5''), 145,4 (C-3), 147,0 (C-2''), 221,4 (C-17) ppm; ESI-MS 393 [M + H]⁺.

1'-Metil-5'-(tiofén-2''-il)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16h)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,77 (s, 3H, 19-H₃), 0,87 (s, 3H, 18-H₃), 0,91 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,25–1,73 (átfedő m, 9H), 1,84 (átfedő m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,16 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 α -H), 2,31 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 4 β -H), 2,45 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 16 β -H), 2,60 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, 1 β -H), 2,65 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,88 (s, 3H, N-CH₃), 7,07 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, 5''-H), 7,14 (dd, 1H, $J = 5,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 4''-H), 7,43 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, 3''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_c 11,8 (C-19), 13,9 (C-18), 20,7 (C-11), 22,0 (C-15), 27,7 (C-4), 29,2 (C-6), 30,8 (C-16), 31,7 (C-7), 35,5 (C-8), 35,9 (C-1), 36,0 (C-12), 36,6 (C-10), 37,7 (N-CH₃), 42,5 (C-5), 47,8 (C-13), 51,5 (C-14), 54,2 (C-9), 115,3 (C-2), 126,5 (C-

5"), 127,2 (C-3"), 127,6 (C-4"), 131,3 (C-2"), 133,6 (C-5'), 147,1 (C-3), 221,4 (C-17) ppm; ESI-MS 409 [M + H]⁺.

1',5'-Dimetilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16i)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,76 (s, 3H, 19-H₃), 0,89 (s, 3H, 18-H₃), 0,90 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 1,25–1,78 (átfedő m, 10H), 1,84 (átfedő m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,99 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz, 1 α -H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,11 (s, 3H, 5'-CH₃), 2,25 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 4 β -H), 2,43 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz, 1 β -H), 2,45 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 16 β -H), 2,57 (dd, 1H, $J = 16,4$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,71 (s, 3H, N-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 9,6 (5'-CH₃), 11,8 (C-19), 13,9 (C-18), 20,7 (C-11), 22,0 (C-15), 27,7 (C-4), 29,3 (C-6), 30,8 (C-16), 31,8 (C-7), 35,0 (C-1), 35,5 (C-8), 35,9 (N-CH₃), 36,0 (C-12), 36,5 (C-10), 42,8 (C-5), 47,8 (C-13), 51,6 (C-14), 54,3 (C-9), 112,9 (C-2), 135,1 (C-5'), 146,5 (C-3), 221,5 (C-17) ppm; ESI-MS 341 [M + H]⁺.

1',5'-Difenilpirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16j)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,82 (s, 3H, 19-H₃), 0,88 (s, 3H, 18-H₃), 0,94 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,25–1,34 (átfedő m, 2H), 1,38–1,61 (átfedő m, 4H), 1,70 (átfedő m, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,09 (m, 1H, 16 α -H), 2,26 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 α -H), 2,40–2,49 (átfedő m, 2H, 4 β -H, 16 β -H), 2,59 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 β -H), 2,80 (dd, 1H, $J = 16,7$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4 α -H), 7,15–7,34 (átfedő m, 10H, az aromás gyűrűkhöz rendelhető protonok jelei) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,8 (C-19), 13,9 (C-18), 20,7 (C-11), 22,0 (C-15), 27,9 (C-4), 29,3 (C-6), 30,8 (C-16), 31,7 (C-7), 35,5 (C-8), 35,7 (C-1), 36,0 (C-12), 36,6 (C-10), 42,6 (C-5), 47,8 (C-13), 51,6 (C-14), 54,2 (C-9), 116,2 (C-2), 124,9 (2C), 126,7 (C-4'''), 127,9 (C-4''), 128,6 (2C), 128,8 (2C), 129,4 (2C), 131,0 (C-1''), 139,2 (C-1'''), 140,6 (C-5'), 149,2 (C-3), 221,4 (C-17) ppm; ESI-MS 465 [M + H]⁺.

1'-Fenil-5'-(4''-klórfenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16k)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,81 (s, 3H, 19-H₃), 0,88 (s, 3H, 18-H₃), 0,94 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,24–1,34 (átfedő m, 2H), 1,39–1,59 (átfedő m, 4H), 1,70 (átfedő m, 3H), 1,82–1,90 (átfedő m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,09 (m, 1H, 16 α -H), 2,24 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 α -H), 2,39–2,49 (átfedő m, 2H, 4 β -H, 16 β -H), 2,55 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, 1 β -H), 2,79 (dd, 1H, $J = 16,7$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4 α -H), 7,08 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,25 (átfedő

m, 7H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,8 (C-19), 13,9 (C-18), 20,7 (C-11), 22,0 (C-15), 27,8 (C-4), 29,2 (C-6), 30,8 (C-16), 31,7 (C-7), 35,5 (C-8), 35,7 (C-1), 36,0 (C-12), 36,6 (C-10), 42,5 (C-5), 47,8 (C-13), 51,5 (C-14), 54,2 (C-9), 116,4 (C-2), 124,9 (2C, C-2''' és C-6'''), 127,0 (C-4'''), 128,9 (2C), 129,0 (2C), 129,4 (C-1''), 130,6 (2C), 134,0 (C-4''), 138,0 (C-1'''), 140,3 (C-5'), 149,4 (C-3), 221,3 (C-17) ppm; ESI-MS 499 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1'-Fenil-5'-(4''-hidroxifenil)-pirazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán-17-on (16l)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,81 (s, 3H, 19- H_3), 0,89 (s, 3H, 18- H_3), 0,93 átfedő (1H), 1,06 (m, 1H), 1,26–1,35 (átfedő m, 2H), 1,39–1,47 (átfedő m, 2H), 1,51–1,61 (átfedő m, 2H), 1,69 (átfedő m, 3H), 1,82–1,89 (átfedő m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,10 (m, 1H, 16 α -H), 2,22 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, 1 α -H), 2,38–2,50 (átfedő m, 2H, 4 β -H, 16 β -H), 2,57 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, 1 β -H), 2,77 (dd, 1H, $J = 16,7$ Hz, $J = 5,0$ Hz, 4 α), 6,58 (bs, 1H, 4''-OH), 6,75 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 3''-H és 5''-H), 6,98 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, 2''-H és 6''-H), 7,22 (átfedő m, 5H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,9 (C-19), 13,9 (C-18), 20,7 (C-11), 22,0 (C-15), 27,7 (C-4), 29,2 (C-6), 30,8 (C-16), 31,7 (C-7), 35,5 (C-8), 35,7 (C-1), 36,1 (C-12), 36,6 (C-10), 42,5 (C-5), 47,9 (C-13), 51,6 (C-14), 54,2 (C-9), 115,6 (C-2), 115,7 (2C, C-3'' és C-5''), 122,7 (C-1''), 125,0 (2C, C-2''' és C-6'''), 126,7 (C-4'''), 128,8 (2C), 130,8 (2C), 139,4 (C-1'''), 140,4 (C-5'), 149,2 (C-3), 156,1 (C-4''), 222,0 (C-17) ppm; ESI-MS 481 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

6'-Fenilpiridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18a)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,77 (s, 3H, 18- H_3), 0,81 (s, 3H, 19- H_3), 0,81–1,02 (átfedő m, 3H, 9 α -H, 7 α -H és 14 α -H), 1,13 (m, 1H, 12 α -H), 1,24–1,52 (átfedő m, 5H, 15 β -H, 11 β -H, 6 β -H, 8 β -H és 16 β -H), 1,60–1,70 (átfedő m, 4H, 11 α -H, 5 α -H, 15 α -H és 6 α -H), 1,77 (m, 1H, 7 β -H), 1,88 (m, 1H, 12 β -H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,51 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 α -H), 2,76–2,83 (átfedő dd és d, 2H, 4 β -H és 1 β -H), 3,25 (m, 1H, 4 α -H), 3,66 (m, 1H, 17 α -H), 7,42 (t-szerű m, 1H, 4''-H), 7,48 (t-szerű m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,52 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz) és 7,56 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz): 4'-H és 5'-H, 7,99 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,7 (C-6), 30,8 (C-16), 31,4 (C-7), 35,4 (C-10), 35,9 (C-8), 37,0 (C-4), 37,1 (C-12), 42,4 (C-5), 43,1 (C-13), 43,3 (C-1), 51,2 (C-14), 54,1 (C-9), 82,1 (C-17), 118,1 (C-

5'), 127,0 (2C, C-2" és C-6"), 128,5 (C-4"), 128,7 (2C, C-3" és C-5"), 129,9 (C-2), 138,1 (C-4'), 140,0 (C-1"), 154,9 (C-6'), 156,4 (C-3) ppm; ESI-MS 402 [M + H]⁺.

6'-(4''-Tolil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,81 (s, 3H, 19-H₃), 0,83–1,03 (átfedő m, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,25–1,52 (átfedő m, 5H), 1,62–1,72 (átfedő m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,39 (s, 3H, 4''-CH₃), 2,47 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,67 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 2,75 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 2,93 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,66 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz, 17 α -H), 7,24 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,36 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, 4'-H), 7,43 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, 5'-H), 7,85 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,1 (C-11), 21,4 (4''-CH₃), 23,6 (C-15), 28,8 (C-6), 30,8 (C-16), 31,4 (C-7), 35,4 (C-10), 35,9 (C-8), 37,0 (C-4), 37,1 (C-12), 42,4 (C-5), 43,1 (C-13), 43,3 (C-1), 51,2 (C-14), 54,1 (C-9), 82,1 (C-17), 117,8 (C-5'), 126,8 (2C, C-2" és C-6"), 129,5 (2C, C-3" és C-5"), 129,5 (C-4"), 137,3 (C-2), 138,0 (C-4'), 138,4 (C-1"), 154,9 (C-6'), 156,3 (C-3) ppm; ESI-MS 416 [M + H]⁺.

6'-(4''-Metoxifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,81 (s, 3H, 19-H₃), 0,85 (m, 1H), 0,93–1,02 (átfedő m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,24–1,52 (átfedő m, 5H), 1,60–1,77 (átfedő m, 5H), 1,87 (m, 1H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,46 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,67 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 4 β -H), 2,75 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 2,91 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,66 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17 α -H), 3,85 (s, 3H, 4''-OMe), 6,97 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 4'-H), 7,40 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 5'-H), 7,90 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,7 (C-6), 30,7 (C-16), 31,4 (C-7), 35,4 (C-10), 35,8 (C-8), 36,9 (C-4), 37,1 (C-12), 42,3 (C-5), 43,0 (C-13), 43,2 (C-1), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 55,5 (4''-OMe), 82,1 (C-17), 114,1 (2C, C-3" és C-5"), 117,4 (C-5'), 128,1 (2C, C-2" és C-6"), 129,1 (C-1"), 132,7 (C-2), 138,1 (C-4'), 154,5 (C-6'), 156,2 (C-3), 160,2 (C-4") ppm; ESI-MS 432 [M + H]⁺.

6'-(4''-Nitrofenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,82 (s, 3H, 19-H₃), 0,88 (m, 1H), 0,95–1,04 (átfedő m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,28–1,53 (átfedő m, 5H), 1,60–1,72 (átfedő m, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,51 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz, 1 α -H), 2,69 (dd, 1H, $J = 18,2$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 4 β -H), 2,82 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz, 1 β -H), 2,95 (dd, 1H, $J = 18,2$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,67 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz, 17 α -H), 7,46 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 4'-H), 7,54 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 5'-H), 8,14 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 2''-H és 6''-H), 8,29 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 3''-H és 5''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,7 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,4 (C-10), 35,8 (C-8), 36,9 (C-4), 37,0 (C-12), 42,3 (C-5), 43,0 (C-13), 43,3 (C-1), 51,1 (C-14), 53,9 (C-9), 82,1 (C-17), 118,7 (C-5'), 124,1 (2C, C-3'' és C-5''), 127,6 (2C, C-2'' és C-6''), 131,9 (C-2), 138,4 (C-4'), 145,9 (C-1''), 147,9 (C-4''), 152,0 (C-6'), 157,2 (C-3) ppm; ESI-MS 447 [M + H]⁺.

6'-(4''-Fluorfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,81 (s, 3H, 19-H₃), 0,87–1,03 (átfedő m, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,25–1,53 (átfedő m, 5H), 1,61–1,72 (átfedő m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,48 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,67 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 2,77 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 2,92 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,66 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, 17 α -H), 7,11 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 4'-H), 7,41 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 5'-H), 7,94 (dd, 2H, $J = 8,7$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,7 (C-6), 30,8 (C-16), 31,4 (C-7), 35,4 (C-10), 35,9 (C-8), 37,0 (C-4), 37,1 (C-12), 42,4 (C-5), 43,1 (C-13), 43,2 (C-1), 51,2 (C-14), 54,1 (C-9), 82,1 (C-17), 115,6 (2C, $J = 21,4$ Hz, C-3'' és C-5''), 117,7 (C-5'), 128,7 (2C, $J = 8,2$ Hz, C-2'' és C-6''), 129,9 (C-2), 136,2 ($J = 2,9$ Hz, C-1''), 138,2 (C-4'), 153,8 (C-6'), 156,5 (C-3), 163,5 ($J = 247,5$ Hz, C-4'') ppm; ESI-MS 420 [M + H]⁺.

6'-(4''-Klórfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18f)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,81 (s, 3H, 19-H₃), 0,86 (m, 1H), 0,91–1,03 (átfedő m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,23–1,52 (átfedő m, 5H), 1,59–1,72 (átfedő m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,47 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 α -H), 2,67 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 12,7$ Hz, 4 β -H), 2,77 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 β -H), 2,92 (dd,

1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4 α -H), 3,66 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz, 17 α -H), 7,38–7,44 (átfedő m, 4H, 4'-H, 5'-H, 3''-H és 5''-H), 7,90 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,7 (C-6), 30,7 (C-16), 31,4 (C-7), 35,4 (C-10), 35,8 (C-8), 36,9 (C-4), 37,1 (C-12), 42,3 (C-5), 43,0 (C-13), 43,2 (C-1), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,1 (C-17), 117,9 (C-5'), 128,5 (2C, C-3'' és C-5''), 131,9 (2C, C-2'' és C-6''), 130,3 (C-2), 134,6 (C-4''), 138,2 (C-4'), 138,4 (C-1''), 153,5 (C-6'), 156,6 (C-3) ppm; ESI-MS 436 [M + H]⁺.

6'-(4''-Brómfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18g)

^1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,81 (s, 3H, 19-H₃), 0,86 (m, 1H), 0,92–1,03 (átfedő m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,25–1,53 (átfedő m, 5H), 1,60–1,72 (átfedő m, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,47 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 α -H), 2,67 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 4 β -H), 2,77 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 β -H), 2,92 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,66 (m, 1H, 17 α -H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 4'-H), 7,43 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 5'-H), 7,56 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,84 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,7 (C-6), 30,8 (C-16), 31,4 (C-7), 35,4 (C-10), 35,9 (C-8), 37,0 (C-4), 37,1 (C-12), 42,4 (C-5), 43,1 (C-13), 43,3 (C-1), 51,2 (C-14), 54,1 (C-9), 82,1 (C-17), 117,8 (C-5'), 122,9 (C-4''), 128,5 (2C, C-2'' és C-6''), 130,4 (C-2), 131,9 (2C, C-3'' és C-5''), 138,2 (C-4'), 138,9 (C-1''), 153,6 (C-6'), 156,6 (C-3) ppm; ESI-MS 480 [M + H]⁺.

6'-(3''-Hidroxifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (18h)

^1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,80 (s, 3H, 19-H₃), 0,86 (m, 1H), 0,94–1,02 (átfedő m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,26–1,52 (átfedő m, 5H), 1,60–1,70 (átfedő m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,47 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 α -H), 2,65 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, 12,5 Hz, 4 β -H), 2,77 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, 1 β -H), 2,86 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4 α -H), 3,66 (m, 1H, 17 α -H), 6,88 (t-szerű m, 1H, 4''-H), 7,00 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6''-H), 7,26 (t-szerű m, 1H, 5''-H), 7,48 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, 4'-H), 7,66 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, 5'-H), 7,77 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 3''-H), 14,78 (s, 1H, Ph-OH) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,5 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,5 (C-10), 35,7 (C-8), 36,0 (C-4), 36,9 (C-12), 42,0 (C-1), 42,9 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 53,9 (C-9), 82,1 (C-17), 116,5 (C-6''), 118,6 és 118,7

(C-5' és C-5''), 119,2 (C-2''), 126,0 (C-4''), 129,7 (C-2), 131,0 (C-3''), 139,2 (C-4'), 153,0 (C-6'), 155,1 (C-1''), 160,3 (C-3) ppm; ESI-MS 418 [M + H]⁺.

6'-Fenil-4'-metilpiridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,79 (s, 3H, 18-H₃), 0,82 (s, 3H, 19-H₃), 0,86–1,04 (átfedő m, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,25–1,55 (átfedő m, 5H), 1,61–1,66 (átfedő m, 3H), 1,75 (átfedő m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,23 (d, 1H, J = 16,6 Hz, 1 α -H), 2,27 (s, 3H, 4'-CH₃), 2,69–2,77 (átfedő dd és d, 2H, 4 β -H és 1 β -H), 2,90 (dd, 1H, J = 17,9 Hz, J = 5,0 Hz, 4 α -H), 3,67 (m, 1H, 17 α -H), 7,36 (átfedő m, 2H, 5'-H és 4''-H), 7,43 (t, 2H, J = 7,6 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,94 (d, 2H, J = 7,4 Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,3 (C-19), 19,6 (4'-CH₃), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,6 (C-6), 30,8 (C-16), 31,4 (C-7), 35,2 (C-10), 35,8 (C-8), 36,9 (C-4), 37,2 (C-12), 40,3 (C-1), 41,9 (C-5), 43,0 (C-13), 51,2 (C-14), 54,3 (C-9), 82,1 (C-17), 119,9 (C-5'), 127,0 (2C, C-2'' és C-6''), 128,4 (C-4''), 128,7 (2C, C-3'' és C-5''), 128,8 (C-2), 140,1 (C-1''), 146,7 (C-4'), 154,3 (C-6'), 155,8 (C-3) ppm; ESI-MS 416 [M + H]⁺.

6'-(3''-Hidroxifenil)-4'-metilpiridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20b)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,80 (s, 3H, 19-H₃), 0,84–1,02 (átfedő m, 3H), 1,14 (m, 1H), 1,26–1,54 (átfedő m, 5H), 1,57–1,67 (átfedő m, 3H), 1,74 (átfedő m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,21 (d, 1H, J = 16,7 Hz, 1 α -H), 2,30 (s, 3H, 4'-CH₃), 2,67 (dd, 1H, J = 18,2 Hz, J = 12,5 Hz, 4 β -H), 2,73 (d, 1H, J = 16,7 Hz, 1 β -H), 2,81 (dd, 1H, J = 18,2 Hz, J = 5,1 Hz, 4 α -H), 3,67 (m, 1H, 17 α -H), 6,86 (t, 1H, J = 7,6 Hz, 4''-H), 7,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz, 6''-H), 7,25 (t-szerű m, 1H, 5''-H), 7,52 (s, 1H, 5'-H), 7,77 (d, 1H, J = 8,0 Hz, 3''-H), 15,0 (s, 1H, Ph-OH) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,3 (C-19), 19,9 (4'-CH₃), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,4 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,3 (C-10), 35,7 (C-8), 36,1 (C-4), 36,9 (C-12), 40,1 (C-1), 41,6 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,2 (C-9), 82,1 (C-17), 117,9 (C-6''), 118,5 (2C, C-4'' és C-5'), 119,1 (C-2''), 125,9 (C-5''), 128,7 (C-2), 130,8 (C-3''), 148,2 (C-4'), 152,2 (C-6'), 154,4 (C-1''), 160,3 (C-3) ppm; ESI-MS 432 [M + H]⁺.

4'-Metil-6''-(piridin-2''-il)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,81 (s, 3H, 19-H₃), 0,86–1,03 (átfedő m, 3H), 1,14 (m, 1H), 1,25–1,55 (átfedő m, 5H), 1,60–1,67 (átfedő m, 3H), 1,76

(átfedő m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,24 (d, 1H, $J = 16,7$ Hz, 1 α -H), 2,29 (s, 3H, 4'-CH₃), 2,69–2,79 (átfedő dd és d, 2H, 4 β -H és 1 β -H), 2,90 (dd, 1H, $J = 17,8$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 4 α -H), 3,67 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, 17 α -H), 7,25 (t-szerű m, 1H, 5''-H), 7,77 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, 4''-H), 7,97 (s, 1H, 5'-H), 8,35 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 3''-H), 8,65 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 12,3 (C-19), 19,5 (C-4'), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 28,6 (C-6), 30,7 (C-16), 31,4 (C-7), 35,2 (C-10), 35,8 (C-8), 36,9 (C-4), 37,2 (C-12), 40,5 (C-1), 41,9 (C-5), 43,0 (C-13), 51,2 (C-14), 54,3 (C-9), 82,1 (C-17), 120,2 (C-5'), 121,1 (C-3''), 123,3 (C-5''), 130,7 (C-2), 136,9 (C-4''), 147,1 (C-4'), 149,2 (C-6''), 152,8 (C-6'), 155,5 és 157,0: C-2'' és C-3; ESI-MS 417 [M + H]⁺.

4',6'-Difenilpiridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,72 (s, 3H, 18-H₃), 0,75 (s, 3H, 19-H₃), 0,81 (m, 1H), 0,91–1,07 (átfedő m, 3H), 1,23–1,46 (átfedő m, 5H), 1,59–1,76 (átfedő m, 6H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,32 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, 1 α -H), 2,68–2,79 (átfedő dd és d, 2H, 4 β -H és 1 β -H), 3,05 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 4 α -H), 3,63 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, 17 α -H), 7,33–7,48 (átfedő m, 9H, Ph-H⁴, Ph-H³, Ph-H⁵, Ph-H², Ph-H⁶, 4''-H, 3''-H, 5''-H és 5'-H), 7,98 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 28,6 (C-6), 30,7 (C-16), 31,4 (C-7), 35,5 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (C-4), 37,6 (C-12), 41,4 (C-1), 42,1 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,1 (C-17), 119,5 (C-5'), 127,0 (2C, C-2'' és C-6''), 127,4 (C-2), 127,9 (Ph-C⁴), 128,5 (2C, Ph-C² és Ph-C⁶), 128,6 (C-4''), 128,7 (2C, Ph-C³ és Ph-C⁵), 128,8 (2C, C-3'' és C-5''), 139,9 és 140,0: Ph-C¹ és C-1'', 150,9 (C-4'), 154,4 (C-6'), 156,9 (C-3) ppm; ESI-MS 478 [M + H]⁺.

4'-Fenil-6'-(3''-hidroxifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,71 (s, 3H, 18-H₃), 0,74 (s, 3H, 19-H₃), 0,80 (m, 1H), 0,87–1,06 (átfedő m, 3H), 1,22–1,46 (átfedő m, 6H), 1,57–1,76 (átfedő m, 5H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,30 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, 1 α -H), 2,66 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, 1 β -H), 2,71 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 4 β -H), 3,05 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 4 α -H), 3,62 (m, 1H, 17 α -H), 6,85 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, 4''-H), 7,00 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6''-H), 7,27 (t-szerű m, 1H, 5''-H), 7,32 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, Ph-H² és Ph-H⁶), 7,44 (t-szerű m, 1H, Ph-H⁴), 7,48 (t-szerű m, 2H, Ph-H³ és Ph-H⁵), 7,58 (s, 1H, 5'-H), 7,76 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, 3''-H), 14,82 (s, 1H, Ph-OH) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,8 (C-

19), 20,9 (C-11), 23,5 (C-15), 28,5 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,5 (C-10), 35,7 (C-8), 36,5 (C-4), 36,8 (C-12), 41,2 (C-1), 41,8 (C-5), 42,9 (C-13), 51,1 (C-14), 53,9 (C-9), 82,1 (C-17), 117,8 (C-6''), 118,6 és 118,7 (C-4'' és C-5'), 119,1 (C-2''), 126,1 (C-5''), 127,3 (C-2), 128,3 (Ph-C⁴), 128,6 (2C, Ph-C² és Ph-C⁶), 128,7 (2C, Ph-C³ és Ph-C⁵), 131,1 (C-3''), 139,4 (Ph-C¹), 152,2 (C-4'), 153,4 (C-6'), 154,6 (C-1''), 160,3 (C-3) ppm; ESI-MS 494 [M + H]⁺.

4'-Fenil-6'-(piridin-2''-il)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20f)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,72 (s, 3H, 18-H₃), 0,75 (s, 3H, 19-H₃), 0,81 (m, 1H), 0,91–1,06 (átfedő m, 3H), 1,22–1,46 (átfedő m, 5H), 1,60–1,76 (átfedő m, 6H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,34 (d, 1H, $J = 16,7$ Hz, 1 α -H), 2,72–2,80 (átfedő dd és d, 2H, 4 β -H és 1 β -H), 3,05 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 4 α -H), 3,62 (t-szerű m, 1H, 17 α -H), 7,26 (t-szerű m, 1H, 5''-H), 7,35 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, Ph-H² és Ph-H⁶), 7,39 (t-szerű m, 1H, Ph-H⁴), 7,44 (t-szerű m, 2H, Ph-H³ és Ph-H⁵), 7,79 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, 4''-H), 8,04 (s, 1H, 5'-H), 8,39 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 3''-H), 8,64 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 28,7 (C-6), 30,7 (C-16), 31,4 (C-7), 35,5 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (C-4), 37,6 (C-12), 41,6 (C-1), 42,1 (C-5), 43,0 (C-13), 51,2 (C-14), 54,0 (C-9), 82,1 (C-17), 119,9 (C-5'), 121,2 (C-3''), 123,4 (C-5''), 127,8 (Ph-C⁴), 128,4 (2C, Ph-C² és Ph-C⁶), 128,8 (2C, Ph-C³ és Ph-C⁵), 129,1 (C-2), 136,9 (C-4''), 139,8 (Ph-C¹), 149,3 (C-6''), 151,2 (C-4'), 153,1 (C-6'), 156,5 és 156,8: C-2'' és C-3; ESI-MS 479 [M + H]⁺.

6'-Fenil-4'-(4'''-fluorfenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20g)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,72 (s, 3H, 18-H₃), 0,75 (s, 3H, 19-H₃), 0,81 (m, 1H), 0,92–1,08 (átfedő m, 3H), 1,23–1,47 (átfedő m, 6H), 1,59–1,78 (átfedő m, 5H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,30 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, 1 α -H), 2,65 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, 1 β -H), 2,75 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 4 β -H), 3,05 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,64 (m, 1H, 17 α -H), 7,16 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ph-H³ és Ph-H⁵), 7,30 (t-szerű m, 2H, Ph-H² és Ph-H⁶), 7,38 (átfedő m, 2H, 4''-H és 5''-H), 7,45 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,97 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 28,6 (C-6), 30,7 (C-16), 31,4 (C-7), 35,5 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (C-4), 37,6 (C-12), 41,4 (C-1), 42,1 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,1 (C-17), 115,6 (d, $J = 21,3$, Ph-C³ és Ph-C⁵), 119,4 (C-5'), 127,0 (2C, C-2'' és C-

6"), 127,4 (C-2), 128,7 (C-4"), 128,8 (2C, C-3" és C-5"), 130,5 (d, 2C, $J = 8,1$ Hz, Ph-C² és Ph-C⁶), 135,9 (d, $J = 3,4$ Hz, Ph-C¹), 139,7 (C-1"), 149,9 (C-4'), 154,5 (C-6'), 157,0 (C-3), 162,6 (d, $J = 247,2$ Hz, Ph-C⁴) ppm; ESI-MS 496 [M + H]⁺.

4'-(4'''-Fluorfenil)-6'-(3''-hidroxifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20h)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,72 (s, 3H, 18-H₃), 0,73 (s, 3H, 19-H₃), 0,81 (m, 1H), 0,87–1,08 (átfedő m, 3H), 1,23–1,47 (átfedő m, 6H), 1,57–1,79 (átfedő m, 5H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,29 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 α -H), 2,63 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, 1 β -H), 2,71 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 12,3$ Hz, 4 β -H), 2,96 (dd, 1H, $J = 18,2$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,63 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz, 17 α -H), 6,86 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, 4''-H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6''-H), 7,18 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz, Ph-H³ és Ph-H⁵), 7,29 (átfedő m, 3H, 5''-H, Ph-H² és Ph-H⁶), 7,56 (s, 1H, 5'-H), 7,76 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, 3''-H), 14,73 (s, 1H, Ph-OH) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,5 (C-15), 28,5 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,6 (C-10), 35,7 (C-8), 36,5 (C-4), 36,8 (C-12), 41,3 (C-1), 41,8 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 53,9 (C-9), 82,1 (C-17), 115,8 (d, $J = 21,4$, Ph-C³ és Ph-C⁵), 117,8 (C-6''), 118,6 és 118,7 (C-4'' és C-5'), 118,9 (C-2''), 126,1 (C-5''), 127,3 (C-2), 130,4 (d, 2C, $J = 8,1$ Hz, Ph-C² és Ph-C⁶), 131,2 (C-3''), 135,3 (d, $J = 3,4$ Hz, Ph-C¹), 151,2 (C-4'), 153,6 (C-6'), 154,7 (C-1''), 160,3 (C-3), 162,7 (d, $J = 247,8$ Hz, Ph-C⁴) ppm; ESI-MS 512 [M + H]⁺.

4'-(4'''-Fluorfenil)-6'-(piridin-2''-il)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20i)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,72 (s, 3H, 18-H₃), 0,74 (s, 3H, 19-H₃), 0,81 (m, 1H), 0,92–1,07 (átfedő m, 3H), 1,22–1,46 (átfedő m, 6H), 1,58–1,78 (átfedő m, 5H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,32 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 α -H), 2,69 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 β -H), 2,75 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 4 β -H), 3,05 (dd, 1H, $J = 18,2$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,63 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, 17 α -H), 7,13 (t, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ph-H³ és Ph-H⁵), 7,27 (m, 1H, 5''-H), 7,32 (t-szerű m, 2H, Ph-H² és Ph-H⁶), 7,79 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, 4''-H), 8,03 (s, 1H, 5'-H), 8,40 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 3''-H), 8,64 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 28,6 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,5 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (C-4), 37,5 (C-12), 41,6 (C-1), 42,1 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,1 (C-17), 115,5 (d, $J = 21,4$ Hz, Ph-C³ és Ph-C⁵), 119,8 (C-5'), 121,2 (C-3''), 123,5 (C-5''), 129,2 (C-2), 130,5 (d, 2C, $J = 7,9$ Hz, Ph-C² és Ph-C⁶), 135,7 (d, $J = 3,3$ Hz, Ph-C¹), 137,0 (C-4''), 149,3 (C-6''), 150,2 (C-4'), 153,1 (C-

6'), 156,6 és 156,7: C-2" és C-3, 162,6 (d, $J = 246,9$ Hz, Ph-C⁴) ppm; ESI-MS 497 [M + H]⁺.

6'-Fenil-4'-(4'''-klórifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20j)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,72 (s, 3H, 18-H₃), 0,74 (s, 3H, 19-H₃), 0,81 (m, 1H), 0,91–1,08 (átfedő m, 3H), 1,23–1,47 (átfedő m, 6H), 1,59–1,79 (átfedő m, 5H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,30 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, 1 α -H), 2,65 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, 1 β -H), 2,75 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 4 β -H), 3,05 (dd, 1H, $J = 18,2$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,64 (t-szerű m, 1H, 17 α -H), 7,27 (átfedő m, 2H, Ph-H³ és Ph-H⁵), 7,38 (átfedő m, 2H, 5'-H és 4''-H), 7,44 (átfedő m, 4H, Ph-H², Ph-H⁶, 3''-H és 5''-H), 7,97 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 28,6 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,5 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (C-4), 37,6 (C-12), 41,4 (C-1), 42,1 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,1 (C-17), 119,3 (C-5'), 127,0 (2C, C-2" és C-6"), 127,2 (C-2), 128,7 (C-4"), 128,8 (4C, C-3", C-5", 2C, Ph-C³ és Ph-C⁵), 130,1 (Ph-C² és Ph-C⁶), 134,0 (Ph-C⁴), 138,3 (Ph-C¹), 139,7 (C-1"), 149,7 (C-4'), 154,5 (C-6'), 157,1 (C-3) ppm; ESI-MS 512 [M + H]⁺.

6'-(3''-Hidroxifenil)-4'-(4'''-klórifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20k)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_{H} 0,73 (s, 3H, 18-H₃), 0,74 (s, 3H, 19-H₃), 0,81 (m, 1H), 0,91–1,00 (átfedő m, 2H), 1,06 (m, 1H), 1,23–1,47 (átfedő m, 6H), 1,59–1,79 (átfedő m, 5H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,29 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 α -H), 2,62 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 β -H), 2,71 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 4 β -H), 2,97 (dd, 1H, $J = 18,2$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,64 (t-szerű m, 1H, 17 α -H), 6,86 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, 4''-H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6''-H), 7,27 (átfedő m, 3H, 5''-H, Ph-H³ és Ph-H⁵), 7,47 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, Ph-H² és Ph-H⁶), 7,55 (s, 1H, 5'-H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 3''-H), 14,69 (s, 1H, Ph-OH) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,5 (C-15), 28,5 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,6 (C-10), 35,7 (C-8), 36,5 (C-4), 36,8 (C-12), 41,2 (C-1), 41,8 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 53,9 (C-9), 82,1 (C-17), 117,6 (C-6"), 118,6 és 118,7 (C-4" és C-5'), 118,9 (C-2"), 126,1 (C-5"), 127,2 (C-2), 129,0 (2C, Ph-C³ és Ph-C⁵), 130,0 (2C, Ph-C² és Ph-C⁶), 131,2 (C-3"), 134,5 (Ph-C⁴), 137,8 (Ph-C¹), 150,9 (C-4'), 153,7 (C-6'), 154,8 (C-1"), 160,3 (C-3) ppm; ESI-MS 528 [M + H]⁺.

4'-(4'''-Klórfenil)-6'-(piridin-2''-il)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20l)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,72 (s, 3H, 18- H_3), 0,74 (s, 3H, 19- H_3), 0,81 (m, 1H), 0,93–1,07 (átfedő m, 3H), 1,22–1,46 (átfedő m, 6H), 1,59–1,78 (átfedő m, 5H), 2,05 (m, 1H, 16 α -H), 2,32 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 α -H), 2,68 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 β -H), 2,75 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 4 β -H), 3,05 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,63 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, 17 α -H), 7,27 (m, 1H, 5''-H), 7,29 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, Ph- H^3 és Ph- H^5), 7,42 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, Ph- H^2 és Ph- H^6), 7,79 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, 4''-H), 8,02 (s, 1H, 5'-H), 8,40 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 3''-H), 8,64 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz, 6''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 28,6 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,5 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (C-4), 37,5 (C-12), 41,6 (C-1), 42,1 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,1 (C-17), 119,7 (C-5'), 121,2 (C-3''), 123,5 (C-5''), 128,7 (2C, Ph- C^3 és Ph- C^5), 129,0 (C-2), 130,2 (2C, Ph- C^2 és Ph- C^6), 133,9 (Ph- C^4), 137,0 (C-4''), 138,2 (Ph- C^1), 149,3 (C-6''), 150,0 (C-4'), 153,2 (C-6'), 156,5 és 156,7: C-2'' és C-3; ESI-MS 513 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4'-(4'''-Brómfenil)-6'-fenilpiridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20m)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,73 (s, 3H, 18- H_3), 0,74 (s, 3H, 19- H_3), 0,81 (m, 1H), 0,91–1,08 (átfedő m, 3H), 1,23–1,47 (átfedő m, 6H), 1,60–1,79 (átfedő m, 5H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,30 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, 1 α -H), 2,65 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, 1 β -H), 2,75 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 4 β -H), 3,05 (dd, 1H, $J = 18,2$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -H), 3,64 (m, 1H, 17 α -H), 7,21 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, Ph- H^2 és Ph- H^6), 7,38 (átfedő m, 2H, 5'-H és 4''-H), 7,44 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7,60 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, Ph- H^3 és Ph- H^5), 7,97 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 28,6 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,5 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (C-4), 37,6 (C-12), 41,4 (C-1), 42,1 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,1 (C-17), 119,2 (C-5'), 122,2 (Ph- C^4), 127,0 (2C, C-2'' és C-6''), 127,2 (C-2), 128,7 (C-4''), 128,8 (2C, C-3'' és C-5''), 130,4 (2C, Ph- C^2 és Ph- C^6), 131,8 (2C, Ph- C^3 és Ph- C^5), 138,8 (Ph- C^1), 139,6 (C-1''), 149,7 (C-4'), 154,6 (C-6'), 157,1 (C-3) ppm; ESI-MS 558 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4'-(4'''-Brómfenil)-6'-(3''-Hidroxifenil)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20n)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,73 (s, 3H, 18- H_3), 0,73 (s, 3H, 19- H_3), 0,80 (m, 1H), 0,91–1,00 (átfedő m, 2H), 1,05 (m, 1H), 1,23–1,47 (átfedő m, 6H), 1,59–1,80 (átfedő m,

5H), 2,07 (m, 1H, 16 α -H), 2,28 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 α -H), 2,62 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 β -H), 2,71 (dd, 1H, $J = 18,2$ Hz, $J = 12,3$ Hz, 4 β -H), 2,96 (dd, 1H, $J = 18,2$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,64 (m, 1H, 17 α -H), 6,86 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, 4''-H), 7,00 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, 6''-H), 7,21 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, Ph-H² és Ph-H⁶), 7,27 (t-szerű m, 1H, 5''-H), 7,54 (s, 1H, 5'-H), 7,62 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, Ph-H³ és Ph-H⁵), 7,74 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 3''-H), 14,68 (s, 1H, Ph-OH) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,5 (C-15), 28,5 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,6 (C-10), 35,7 (C-8), 36,5 (C-4), 36,8 (C-12), 41,2 (C-1), 41,7 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 53,9 (C-9), 82,1 (C-17), 117,5 (C-6''), 118,6 és 118,8 (C-4'' és C-5'), 118,9 (C-2''), 122,6 (Ph-C⁴), 126,0 (C-5''), 127,1 (C-2), 130,3 (2C, Ph-C² és Ph-C⁶), 131,2 (C-3''), 131,9 (2C, Ph-C³ és Ph-C⁵), 138,3 (Ph-C¹), 150,9 (C-4'), 153,7 (C-6'), 154,8 (C-1''), 160,3 (C-3) ppm; ESI-MS 574 [M + H]⁺.

4'-(4'''-Brómfenil)-6'-(piridin-2''-il)-piridino[2',3':3,2]-5 α -androsztán-17 β -ol (20o)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,73 (s, 3H, 18-H₃), 0,74 (s, 3H, 19-H₃), 0,81 (m, 1H), 0,91–1,00 (átfedő m, 2H), 1,05 (m, 1H), 1,23–1,47 (átfedő m, 6H), 1,59–1,79 (átfedő m, 5H), 2,06 (m, 1H, 16 α -H), 2,32 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 α -H), 2,69 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, 1 β -H), 2,75 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 4 β -H), 3,05 (dd, 1H, $J = 18,1$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 4 α -H), 3,64 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, 17 α -H), 7,23 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, Ph-H² és Ph-H⁶), 7,27 (m, 1H, 5''-H), 7,58 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, Ph-H³ és Ph-H⁵), 7,79 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, 4''-H), 8,02 (s, 1H, 5'-H), 8,39 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 3''-H), 8,64 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz, 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 28,6 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,5 (C-10), 35,8 (C-8), 36,8 (C-4), 37,5 (C-12), 41,6 (C-1), 42,1 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,1 (C-17), 119,6 (C-5'), 121,1 (C-3''), 122,1 (Ph-C⁴), 123,5 (C-5''), 128,9 (C-2), 130,5 (2C, Ph-C² és Ph-C⁶), 131,6 (2C, Ph-C³ és Ph-C⁵), 137,0 (C-4''), 138,7 (Ph-C¹), 149,3 (C-6''), 149,9 (C-4'), 153,2 (C-6'), 156,6 és 156,8: C-2'' és C-3; ESI-MS 559 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-5'-fenilizoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,77 (s, 3H, 18-H₃), 0,78 (s, 3H, 19-H₃), 0,89–1,03 (átfedő m, 3H, 9 α -H, 7 α -H és 14 α -H), 1,15 (m, 1H, 12 α -H), 1,25–1,51 (átfedő m, 5H, 15 β -H, 11 β -H, 6 β -H, 8 β -H és 16 β -H), 1,56–1,78 (átfedő m, 5H, 11 α -H, 5 α -H, 15 α -H, 6 α -H és 7 β -H), 1,89 (m, 1H, 12 β -H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,29 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, 1 α -H), 2,39 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 2,79 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4 α -

H), 2,86 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, 1β -H), 3,67 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17α -H), 7,40 (t-szerű m, 1H, $4''$ -H), 7,47 (t-szerű m, 2H, $3''$ -H és $5''$ -H), 7,81 (d-szerű m, 2H, $2''$ -H és $6''$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 25,7 (C-4), 29,2 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,3 (C-1), 35,9 (C-8), 36,4 (C-10), 36,8 (C-12), 41,4 (C-5), 43,0 (C-13), 51,0 (C-14), 54,0 (C-9), 82,0 (C-17), 110,5 (C-2), 126,2 (2C, C-2'' és C-6''), 128,9 (C-1''), 129,0 (2C, C-3'' és C-5''), 129,3 (C-4''), 161,1 (C-3), 163,3 (C-5') ppm; ESI-MS 392 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-5'-(4''-tolil)-izoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21b)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,77 (s, 3H, 18-H_3), 0,78 (s, 3H, 19-H_3), 0,88–1,03 (átfedő m, 3H, 9α -H, 7α -H és 14α -H), 1,15 (m, 1H, 12α -H), 1,25–1,51 (átfedő m, 5H, 15β -H, 11β -H, 6β -H, 8β -H és 16β -H), 1,55–1,78 (átfedő m, 5H, 11α -H, 5α -H, 15α -H, 6α -H és 7β -H), 1,89 (m, 1H, 12β -H), 2,08 (m, 1H, 16α -H), 2,27 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, 1α -H), 2,38 (dd, 1H, $J = 17,1$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 4β -H), 2,40 (s, 3H, $4''$ -CH₃), 2,78 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4α -H), 2,83 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, 1β -H), 3,67 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17α -H), 7,28 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, $3''$ -H és $5''$ -H), 7,61 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, $2''$ -H és $6''$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,0 (C-11), 21,6 ($4''$ -CH₃), 23,6 (C-15), 25,7 (C-4), 29,2 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,3 (C-1), 35,9 (C-8), 36,4 (C-10), 36,9 (C-12), 41,4 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,1 (C-9), 82,0 (C-17), 109,9 (C-2), 126,1 (2C, C-2'' és C-6''), 126,2 (C-1''), 129,7 (2C, C-3'' és C-5''), 139,5 (C-4''), 161,0 (C-3), 163,6 (C-5') ppm; ESI-MS 406 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-5'-(4''-metoxifenil)-izoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21c)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,77 (s, 3H, 18-H_3), 0,78 (s, 3H, 19-H_3), 0,88–1,03 (átfedő m, 3H, 9α -H, 7α -H és 14α -H), 1,15 (m, 1H, 12α -H), 1,25–1,48 (átfedő m, 5H, 15β -H, 11β -H, 6β -H, 8β -H és 16β -H), 1,57–1,77 (átfedő m, 5H, 11α -H, 5α -H, 15α -H, 6α -H és 7β -H), 1,89 (m, 1H, 12β -H), 2,08 (m, 1H, 16α -H), 2,26 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz, 1α -H), 2,37 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4β -H), 2,75–2,83 (átfedő dd és d, 2H, 4α -H és 1β -H), 3,67 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17α -H), 3,85 (s, 3H, $4''$ -OMe), 7,00 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $3''$ -H és $5''$ -H), 7,67 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $2''$ -H és $6''$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 11,9 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 25,7 (C-4), 29,2 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,3 (C-1), 35,9 (C-8), 36,4 (C-10), 36,9 (C-12), 41,4 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,1 (C-9), 55,5 ($4''$ -OMe), 82,0 (C-17), 109,1 (C-2), 114,5 (2C, C-3'' és C-5''),

121,8 (C-1"), 127,7 (2C, C-2" és C-6"), 160,4 (C-4"), 161,0 (C-3), 163,4 (C-5') ppm; ESI-MS 422 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-5'-(4''-fluorfenil)-izoxazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (21d)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,77 (s, 3H, 18-H₃), 0,79 (s, 3H, 19-H₃), 0,89–1,03 (átfedő m, 3H, 9α-H, 7α-H és 14α-H), 1,15 (m, 1H, 12α-H), 1,25–1,52 (átfedő m, 5H, 15β-H, 11β-H, 6β-H, 8β-H és 16β-H), 1,56–1,79 (átfedő m, 5H, 11α-H, 5α-H, 15α-H, 6α-H és 7β-H), 1,89 (m, 1H, 12β-H), 2,08 (m, 1H, 16α-H), 2,27 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz, 1α-H), 2,39 (dd, 1H, *J* = 17,3 Hz, *J* = 12,6 Hz, 4β-H), 2,79 (dd, 1H, *J* = 17,3 Hz, *J* = 5,3 Hz, 4α-H), 2,81 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, 1β-H), 3,67 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17α-H), 7,17 (t, 2H, *J* = 8,7 Hz, 3''-H, 5''-H), 7,71 (dd, 2H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 5,3 Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 25,6 (C-4), 29,2 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,3 (C-1), 35,9 (C-8), 36,4 (C-10), 36,8 (C-12), 41,4 (C-5), 43,0 (C-13), 51,0 (C-14), 54,0 (C-9), 82,0 (C-17), 110,2 (C-2), 116,2 (d, 2C, *J* = 21,9 Hz, C-3'' és C-5''), 125,2 (d, 1C, *J* = 3,4 Hz, C-1''), 128,2 (d, 2C, *J* = 8,4 Hz, C-2'' és C-6''), 161,2 (C-3), 162,5 (C-5'), 163,2 (d, *J* = 250,3 Hz, C-4'') ppm; ESI-MS 410 [M + H]⁺.

17β-Hidroxi-5'-(4''-klórfenil)-izoxazolo[3',4':3,2]-5α-androsztán (21e)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ_H 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,79 (s, 3H, 19-H₃), 0,89–1,04 (átfedő m, 3H, 9α-H, 7α-H és 14α-H), 1,15 (m, 1H, 12α-H), 1,26–1,50 (átfedő m, 5H, 15β-H, 11β-H, 6β-H, 8β-H és 16β-H), 1,56–1,79 (átfedő m, 5H, 11α-H, 5α-H, 15α-H, 6α-H és 7β-H), 1,90 (m, 1H, 12β-H), 2,08 (m, 1H, 16α-H), 2,27 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz, 1α-H), 2,40 (dd, 1H, *J* = 17,3 Hz, *J* = 12,6 Hz, 4β-H), 2,77–2,83 (átfedő dd és d, 2H, 4α-H és 1β-H), 3,67 (m, 1H, 17α-H), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,65 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 2''-H és 6''-H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ_C 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 25,7 (C-4), 29,2 (C-6), 30,8 (C-16), 31,3 (C-7), 35,4 (C-1), 36,0 (C-8), 36,4 (C-10), 36,9 (C-12), 41,5 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,1 (C-9), 82,0 (C-17), 110,9 (C-2), 127,4 (C-1''), 127,4 (2C, C-2'' és C-6''), 129,3 (2C, C-3'' és C-5''), 135,4 (C-4''), 161,2 (C-3), 162,4 (C-5') ppm; ESI-MS 426 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-5'-(4''-brómfenil)-izoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21f)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,78 (s, 3H, 19-H₃), 0,88–1,03 (átfedő m, 3H, 9 α -H, 7 α -H és 14 α -H), 1,15 (m, 1H, 12 α -H), 1,26–1,49 (átfedő m, 5H, 15 β -H, 11 β -H, 6 β -H, 8 β -H és 16 β -H), 1,56–1,72 (átfedő m, 4H, 11 α -H, 5 α -H, 15 α -H és 6 α -H), 1,77 (m, 1H, 7 β -H), 1,90 (m, 1H, 12 β -H), 2,09 (m, 1H, 16 α -H), 2,26 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, 1 α -H), 2,39 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 2,77–2,82 (átfedő dd és d, 2H, 4 α -H és 1 β -H), 3,67 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, 17 α -H), 7,60 (átfedő m, 4H, 3''-H, 5''-H, 2''-H és 6''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,1 (C-11), 23,6 (C-15), 25,7 (C-4), 29,2 (C-6), 30,8 (C-16), 31,3 (C-7), 35,4 (C-1), 36,0 (C-8), 36,4 (C-10), 36,9 (C-12), 41,5 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,1 (C-9), 82,1 (C-17), 111,0 (C-2), 123,7 (C-4''), 127,7 (2C, C-2'' és C-6''), 127,8 (C-1''), 132,3 (2C, C-3'' és C-5''), 161,2 (C-3), 162,4 (C-5') ppm; ESI-MS 470 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-5'-(furán-2''-il)-izoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,79 (s, 3H, 19-H₃), 0,85–1,02 (átfedő m, 3H, 9 α -H, 7 α -H és 14 α -H), 1,14 (m, 1H, 12 α -H), 1,25–1,52 (átfedő m, 5H, 15 β -H, 11 β -H, 6 β -H, 8 β -H és 16 β -H), 1,54–1,67 (átfedő m, 3H, 11 α -H, 5 α -H és 15 α -H), 1,73–1,76 (átfedő m, 2H, 6 α -H és 7 β -H), 1,89 (m, 1H, 12 β -H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,20 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 α -H), 2,36 (dd, 1H, $J = 17,2$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 2,76 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4 α -H), 2,93 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, 1 β -H), 3,66 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, 17 α -H), 6,52 (m, 1H, 4''-H), 6,78 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz, 3''-H), 7,55 (s, 1H, 5''-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 25,5 (C-4), 29,2 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 34,0 (C-1), 35,9 (C-8), 36,1 (C-10), 36,8 (C-12), 41,7 (C-5), 43,0 (C-13), 51,0 (C-14), 54,0 (C-9), 82,0 (C-17), 109,6 (C-4''), 110,3 (C-2), 111,8 (C-3''), 143,7 (C-5''), 144,7 (C-2''), 156,1 (C-3), 160,7 (C-5') ppm; ESI-MS 382 [M + H]⁺.

17 β -Hidroxi-5'-(tiofén-2''-il)-izoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21h)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H₃), 0,80 (s, 3H, 19-H₃), 0,88–1,03 (átfedő m, 3H, 9 α -H, 7 α -H és 14 α -H), 1,15 (m, 1H, 12 α -H), 1,25–1,50 (átfedő m, 5H, 15 β -H, 11 β -H, 6 β -H, 8 β -H és 16 β -H), 1,55–1,78 (átfedő m, 5H, 11 α -H, 5 α -H, 15 α -H, 6 α -H és 7 β -H), 1,89 (m, 1H, 12 β -H), 2,08 (m, 1H, 16 α -H), 2,18 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz, 1 α -H), 2,37 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4 β -H), 2,74–2,81 (átfedő dd és d, 2H, 4 α -H és 1 β -

H), 3,67 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17α -H), 7,15 (dd, 1H, $J = 4,9$ Hz, $J = 3,8$ Hz, $4''$ -H), 7,45 (átfedő m, 2H, $3''$ -H és $5''$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,1 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 25,6 (C-4), 29,2 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 34,7 (C-1), 35,9 (C-8), 36,4 (C-10), 36,8 (C-12), 41,6 (C-5), 43,0 (C-13), 51,0 (C-14), 54,0 (C-9), 82,0 (C-17), 109,9 (C-2), 125,9 (C-4''), 127,2 (C-5''), 127,9 (C-3''), 130,4 (C-2''), 159,4 (C-3), 161,0 (C-5') ppm; ESI-MS 398 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-5'-(piridin-2''-il)-izoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21i)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,78 (s, 3H, 18-H_3), 0,80 (s, 3H, 19-H_3), 0,89–1,04 (átfedő m, 3H, 9α -H, 7α -H és 14α -H), 1,15 (m, 1H, 12α -H), 1,25–1,52 (átfedő m, 5H, 15β -H, 11β -H, 6β -H, 8β -H és 16β -H), 1,56–1,69 (átfedő m, 3H, 11α -H, 5α -H és 15α -H), 1,73–1,84 (átfedő m, 2H, 6α -H és 7β -H), 1,88 (m, 1H, 12β -H), 2,08 (m, 1H, 16α -H), 2,32 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, 1α -H), 2,41 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 4β -H), 2,80 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 4α -H), 3,27 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz, 1β -H), 3,67 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, 17α -H), 7,25 (m, 1H, $5''$ -H), 7,78 (t-szerű m, 1H, $4''$ -H), 7,85 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $3''$ -H), 8,69 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, $6''$ -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,2 (C-18), 12,0 (C-19), 21,0 (C-11), 23,6 (C-15), 25,7 (C-4), 29,2 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 35,4 (C-1), 35,9 (C-8), 36,1 (C-10), 36,9 (C-12), 41,5 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,0 (C-17), 114,1 (C-2), 121,4 (C-3''), 123,3 (C-5''), 136,8 (C-4''), 148,6 (C-2''), 149,9 (C-6''), 161,6 (C-3), 162,1 (C-5') ppm; ESI-MS 393 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

17 β -Hidroxi-5'-metilizoxazolo[3',4':3,2]-5 α -androsztán (21j)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,74 (s, 3H, 18-H_3), 0,77 (s, 3H, 19-H_3), 0,82–1,01 (átfedő m, 3H, 9α -H, 7α -H és 14α -H), 1,11 (m, 1H, 12α -H), 1,24–1,53 (átfedő m, 5H, 15β -H, 11β -H, 6β -H, 8β -H és 16β -H), 1,57–1,67 (átfedő m, 4H, 11α -H, 5α -H, 15α -H és 6α -H), 1,74 (m, 1H, 7β -H), 1,86 (m, 1H, 12β -H), 1,94 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, 1α -H), 2,08 (m, 1H, 16α -H), 2,26–2,32 (átfedő dd és s, 4H, 4β -H és $5'$ - CH_3), 2,49 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, 1β -H), 2,70 (dd, 1H, $J = 17,3$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 4α -H), 3,65 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, 17α -H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,1 ($5'$ - CH_3), 11,2 (C-18), 11,8 (C-19), 20,9 (C-11), 23,6 (C-15), 25,6 (C-4), 29,2 (C-6), 30,7 (C-16), 31,3 (C-7), 33,2 (C-1), 35,9 (C-8), 36,2 (C-10), 36,8 (C-12), 41,8 (C-5), 43,0 (C-13), 51,1 (C-14), 54,0 (C-9), 82,0 (C-17), 110,2 (C-2), 161,4 (C-3), 163,8 (C-5') ppm; ESI-MS 330 $[\text{M} + \text{H}]^+$.