

17 β -Pirazolil és -pirazolinil szteroidok szintézise és szerkezetvizsgálata

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Iványi Zoltán
SZTE Kémia Doktori Iskola

Témavezetők:

Dr. Schneider Gyula
professor emeritus

Dr. Wölfling János
tanszékvezető egyetemi tanár



Szegedi Tudományegyetem

Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2012

Tartalomjegyzék

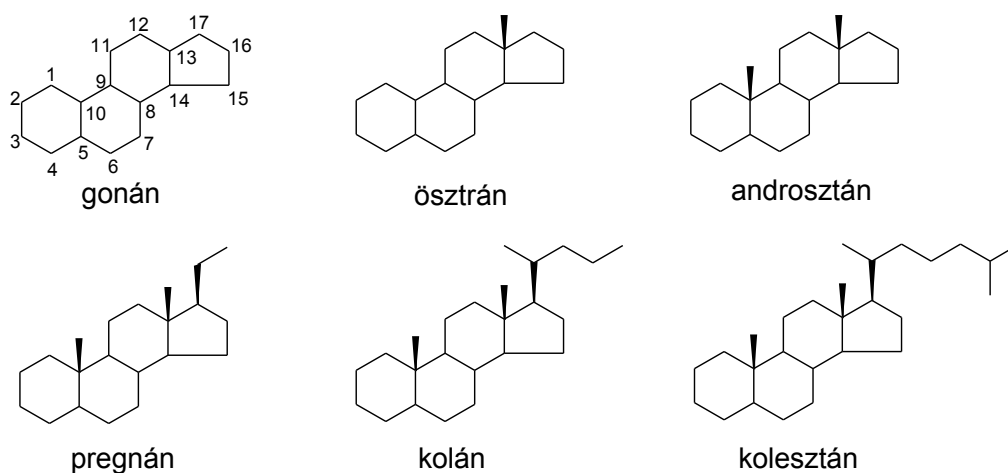
1. Bevezetés	5
2. Elméleti rész.....	6
2.1. Irodalmi előzmények.....	6
2.2. Célkitűzés	26
2.3. Kísérleti eredmények tárgyalása.....	27
2.3.1. Androszt-5-én és androszta-5,16-dién vázas pirazolok előállítása.....	27
2.3.2. Androszt-5-én és androszta-5,16-dién vázas metoxikarbonil pirazolok előállítása.....	38
2.3.3. 17 β -Pirazolinilandroszt-5-én származékok előállítása.....	42
2.3.4. A 3 β -hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-on, mint új szüntön ekvivalens előállítása és hidrazinnal végzett gyűrűzárási reakciója	52
2.3.5. A biológiai vizsgálatok eredményei	60
2.3.5.1. A C _{17,20} -liáz aktivitás gátlásának eredményei.....	61
2.3.5.2. Az antiproliferációs mérések eredményei	63
3. Általános kísérleti rész	68
4. Részletes kísérleti rész.....	69
4.1. Androszt-5-én és androszta-5,16-dién vázas pirazolok előállítása.....	69
4.1.1. 3 β -Hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-on (89) előállítása.....	69
4.1.2. 3 β -Hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-on (89) reakciója fenilhidrazinnal, vagy <i>p</i> -szubsztitutált fenilhidrazinnal	69
4.1.3. 3 β -Hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-on (89) reakciója 2,4-dinitrofenilhidrazinnal ecetsavas közegben.	71
4.1.4. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-fenil-, és <i>p</i> -szubsztitutált-fenil-3-pirazolil)androszt-5-én (128a-e), 3 β -acetoxi-17 β -(1-fenil-, és <i>p</i> -szubsztitutált-fenil-5-pirazolil)androszt-5-én (129a-e) (Általános előállítási módszer).....	72
4.1.5. 17 β -(1-Fenil-, és <i>p</i> -szubsztitutált-fenil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130a-e) és 17 β -(1-fenil-, és <i>p</i> -szubsztitutált-fenil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131a-e) (Általános előállítási módszer)	73
4.1.6. 3 β -Hidroxi-21-hidroximetilidénpregna-5,16-dién-20-on (90) előállítása	75
4.1.7. 3 β -Hidroxi-21-hidroximetilidénpregna-5,16-dién-20-on (90) reakciója fenilhidrazinnal, vagy <i>p</i> -szubsztitutált fenilhidrazinnal.	75

4.1.8. 17 β -(1-Fenil-, és <i>p</i> -szubsztituált-fenil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132a-e) Általános előállítási módszer).....	78
4.2. Androszt-5-én és androszta-5,16-dién vázas metoxikarbonil-pirazolok előállítása.....	79
4.2.1. 3 β -Hidroxi-21-metoxalil-pregn-5-én-20-on (134).	79
4.2.2. 3 β -Hidroxi-21-metoxalil-pregna-5,16-dién-20-on (135).	79
4.2.3. 3 β -Hidroxi-21-metoxalil-pregn-5-én-20-on és 3 β -hidroxi-21-metoxalil-pregna-5,16-dién-20-on (134, 135) reakciója fenilhidrazinnal, vagy <i>p</i> -szubsztitúált fenilhidrazinnal (általános módszer).	79
4.2.4. 17 β -(1-Fenil-, és <i>p</i> -szubsztituált-fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on és 17 β -(1-Fenil-, és <i>p</i> -szubsztituált-fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (általános előállítási módszer)	81
4.3. 17β-Pirazolinilandroszt-5-én származékok előállítása.....	83
4.3.1. A 3 β -hidroxi-21(<i>E</i>)-benzilidénpregn-5-én-20-on (142a), és <i>p</i> -szubsztituált származékainak (142b–f) előállítása (általános módszer)	83
4.3.2. A 3 β -acetoxi-17 β -(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én 5' <i>R</i> és 5' <i>S</i> epimereinek (145a, 146a) és ezek szubsztituált származékainak (145b–f, 146b–f) előállítása (általános módszer)	85
4.3.3. A 17 β -(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -acetát 5' <i>R</i> és 5' <i>S</i> epimereinek (145a, 146a) és ezek szubsztituált származékainak (145b–f, 146b–f) Zemplén szerinti dezacetilezése (általános módszer)	87
4.4. A 3β-hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-on (150), mint új szüntön ekvivalens előállítása és hidrazinnal végzett gyűrűzárási reakciója	89
4.4.1. A 3 β -acetoxipregn-5-én-20-on (56b) jodoform reakciója metanolban.....	89
4.4.2. A 3 β -acetoxipregn-5-én-20-on (56b) jodoform reakciója dioxánban	90
4.4.3. 3 β -Hidroxi-etikol-5-énsav (148a)	90
4.4.4. A 3 β -hidroxi-etikol-5-énsav metil észter (148b) cianmetilezési reakciója (3 β -hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-on (150) előállítása, A módszer)	90
4.4.5. A 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidén-pregn-5-én-20-on (89) reakciója hidroxilamin-hidrokloriddal	91
4.4.6. A 17 β -(5-izoxazolil)androszt-5-én-3 β -ol (94) gyűrűfelnyílási reakciója (3 β -hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-on (150) előállítása B módszer)	91
4.4.7. 17 β -[3(5)-Amino-5(3)-pirazolil]androszt-5-én-3 β -ol (151) előállítása.....	91

5. Biológiai hatásvizsgálatok.....	92
5.1. A C_{17,20}-liáz enzim aktivitás gátlásának meghatározása.....	92
5.2 Antiproliferációs mérések.....	93
6. Összefoglalás	94
7. Summary	96
8. Irodalomjegyzék.....	100
9. Köszönetnyilvánítás	105
Melléklet.....	106

1. Bevezetés

A szteroidok jelentős élettani hatású természetes szénvegyületek, csoportosításuk az élő szervezetben betöltött szerepük alapján történik. Így megkülönböztetünk szteroid alkoholokat, epesavakat, szteroid hormonokat (nemi hormonok, mellékvesekéreg hormonok, metamorfózis hormonok), szteroid alkaloidokat, szteroid szaponinokat, illetve szívre ható glikozidokat és varangymérgeket. A szteránvázis vegyületek alapváza a ciklopentano-perhidrofenantrén (gonán) váz, azonban további alapvázakat is megkülönböztetünk, ezek az ösztán, androsztán, pregnán, kolán, illetve kolesztán vázak (1. ábra):



1. ábra

A szteroidok kutatása a koleszterin szerkezetvizsgálatával a 19. században kezdődött. A szerkezetigazoló kísérleti munkák a 20. század elején kaptak döntő lendületet, amikor a szteránvázis vegyületek előállítására alkalmas totálszintetikus módszerek kidolgozására került sor. A természetben előforduló szteroidok szerkezetigazolása ezzel gyakorlatilag be is fejeződött. A napjainkban folyó kutatások egyik fő iránya a félszintetikus, totálszintetikus, illetve biomimetikus eljárások kidolgozása mellett a szteránvázis vegyületek módosítása. Ez egy sokrétű folyamat, amely a kiralitáscentrumok konfigurációjának megváltoztatásával [1–4], gyűrűfelnyílási [5] és gyűrűzárási reakciókkal [6–8], különböző funkciós csoportok, valamint heteroatomok beépítésével [9–13], illetve szteroid heterociklusok [14–20] előállításával járhat. A szteroidok módosításának gyakori célja olyan származékok előállítása, amelyek heterociklust tartalmaznak, ezáltal két, gyógyszerkémiai szempontból kiemelkedő

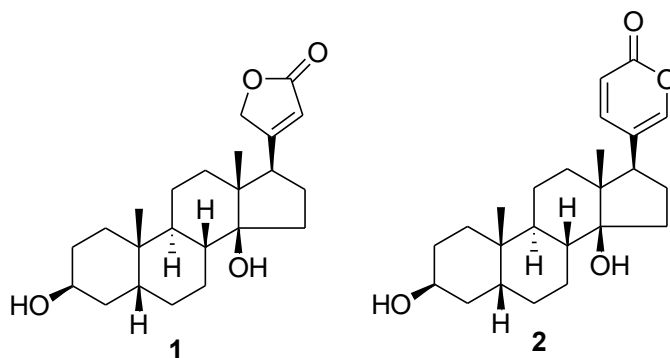
jelentőségű molekularész kombinációja valósítható meg. A várakozásnak megfelelően az ilyen hibrid szteroid heterociklusok számos képviselője fontos biológiai hatással rendelkezik [21–23].

Kísérleteink során a 17-*exo*-heterociklusos szteroidok néhány képviselőjének szintézisét valósítottuk meg, továbbá a citokróm P450-függő 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz (P450_{17 α}) enzimmel szemben mutatott gátló hatásukat, valamint az antiproliferatív aktivitásukat vizsgáltuk.

2. Elméleti rész

2.1. Irodalmi előzmények

A 17-*exo*-heterociklust tartalmazó szteroidok a természetben is megtalálhatók, jelentős képviselőik a C/D *cis*z gyűrűanellációt tartalmazó, glikozidjaik formájában előforduló, öt, illetve hattagú telítetlen laktongyűrűt tartalmazó vegyületek. A vegyületcsalád tagjai savas hidrolízissel cukorrészre, illetve a 17 β helyzetben heterociklust hordozó szteroidra, az aglikonra bomlanak. Az aglikonok, vagy más néven geninek erős mérgek, melyek szerkezetük alapján két csoportba oszthatók. Az öttagú laktongyűrűt tartalmazó geninek az úgynevezett kardenolidok, melyek jelentős képviselője a digitoxigenin (**1**), míg a hattagú gyűrűs varangymérgek, a bufogeninek jellemző képviselője a bufalin (**2**) (2. ábra):

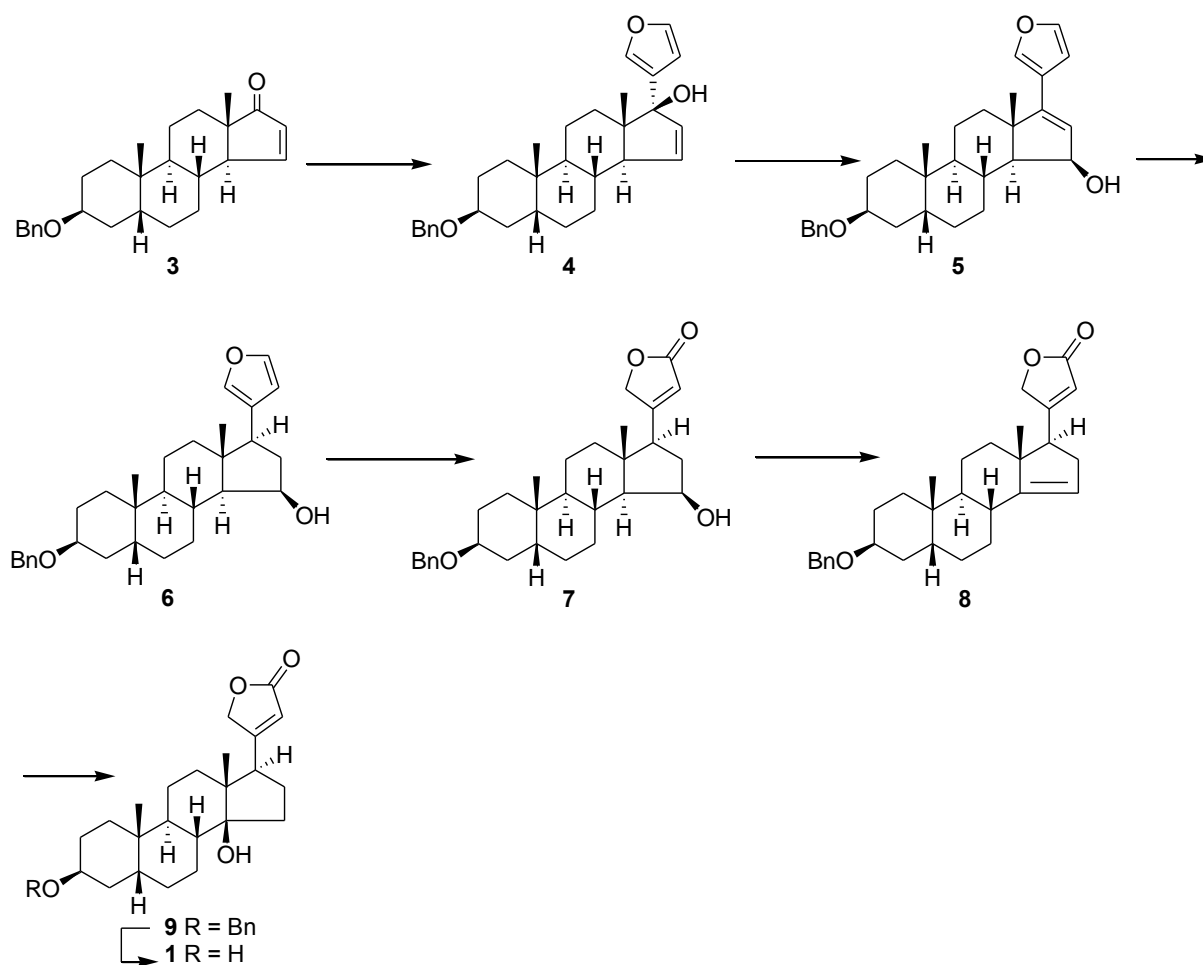


2. ábra

A szívre ható glikozidok növényekből nyert vizes kivonatának a szívmútra gyakorolt serkentő hatása régóta ismert a gyógyászatban, ugyanakkor a minimális terápiás (MTD) és a halálos dózisuk (LD) közti kis különbség miatt a túladagolásuk kockázata jelentős [24, 25]. Ez utóbbi jellemzőjük a kardiotóniás hatás mechanizmusának felderítésére, illetve előnyösebb terápiás tulajdonságokkal rendelkező kardenolid és bufadienolid származékok szintézisére

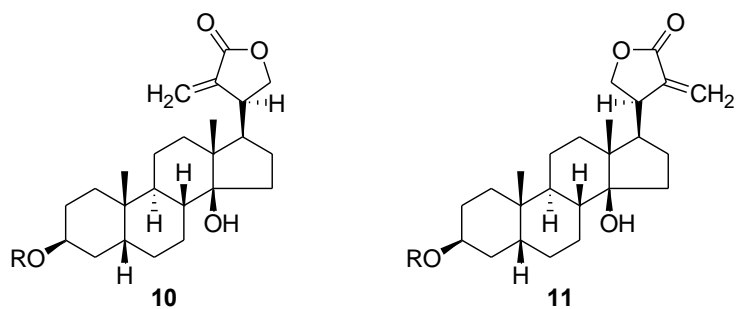
ösztönözte a kutatókat. A terápiás és a halálos dózis közti különbség kiszélesítésére elsőként a természetes eredetű glikozidok átalakítását kísérelték meg. *Repke* és munkatársai (20*R*)- és (20*S*)-dihydrodigitoxigenint állítottak elő a digitoxigenin (**1**) katalitikus hidrogénezésével. Ezeknek a vegyületeknek a biológiai aktivitása a kiindulási anyaghoz képest jelentősen lecsökkent [26, 27]. Ugyanez a kutatócsoport a digitoxigenin (**1**) és más természetes geninek laktongyűrűjének alkilezését valósította meg, azonban a Na/K-ATP-áz tesztek során ezeknek a származékoknak az aktivitása is alatta maradt a kiindulási anyagokénak [28].

A kutatások egy további lehetőségét a természetes aglikonok, valamint ezek származékainak 17-oxo szteroidokból történő szintézise jelentette. A *Wiesner* és munkatársai által kidolgozott szintézismódszer kulcslépése a 17β-furanil származékok előállítása, melyek szelektív oxidációja kardenolidokhoz, illetve módosított származékaikhoz vezet. A 3β-benziloxi-5β-androszt-15-én-17-ont (**3**) β-furanil-lítiummal reagáltatva egy 17β-hidroxi-17α-furanil származékot (**4**) kaptak, melyből több lépésben a digitoxigeninhez (**1**) jutottak [29–31] (3. ábra):

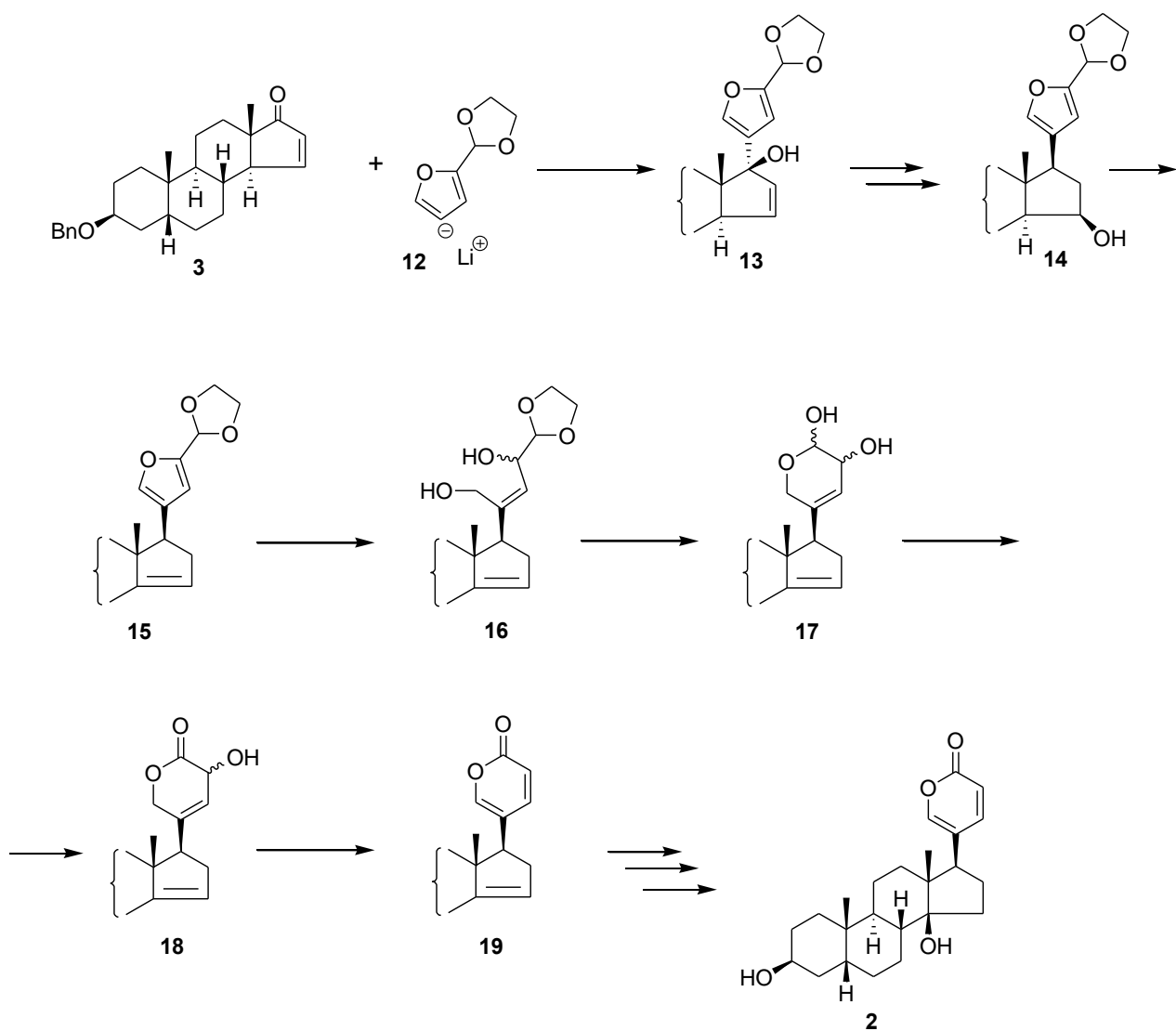


3. ábra

A szintézismódszer a módosított laktongyűrűs származékok szintézisére is alkalmasnak bizonyult [32]. A 22-metilénkardenolidok (**10**, **11**) esetén kimutatható volt az *Ehrlich ascites* ráksejtekkel szemben mutakozó antiproliferatív hatás, mely ezen vegyületek kardiotóniás tulajdonságát messze felülmúlta [33, 34] (4. ábra):



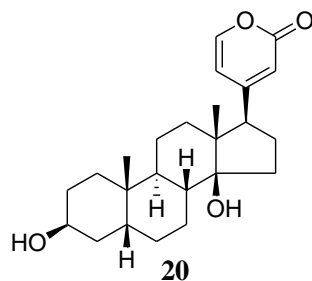
4. ábra



5. ábra

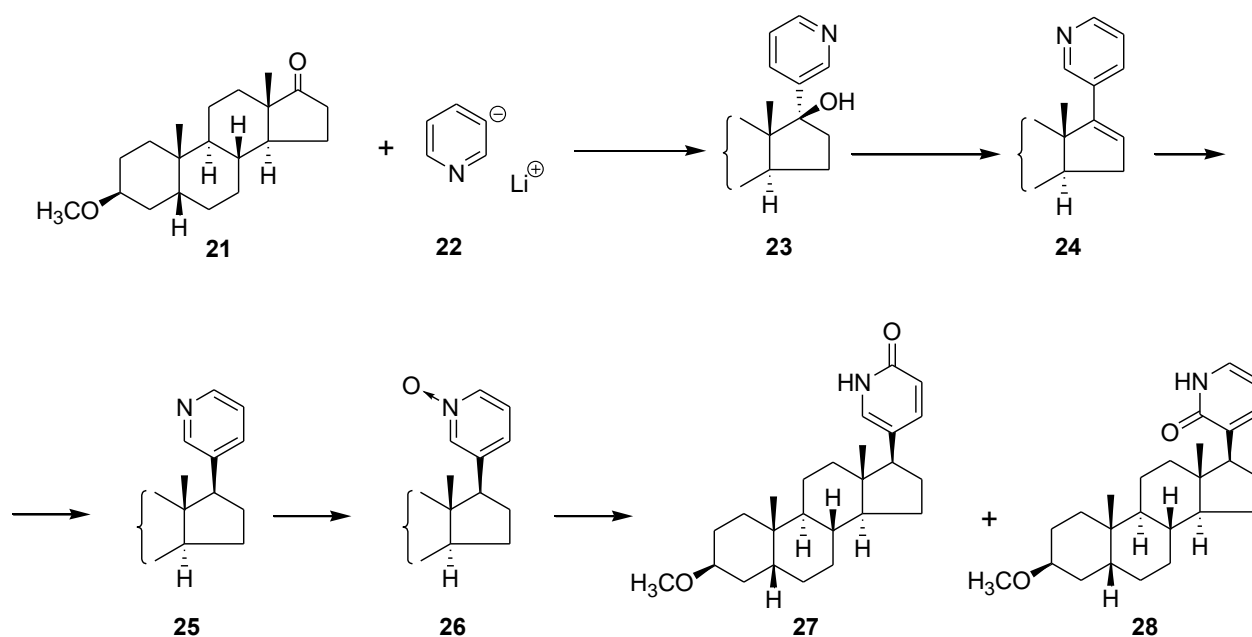
Ez volt az első olyan megfigyelés, amely során az *exo*-heterociklusos szerkezet módosítása a kardiotonias tulajdonság megváltozásán túlmenően újszerű biológiai hatást mutatott.

Wiesner és munkatársai a bufalin (**2**) és izomereinek hatékony szintézisét valósították meg [35–37] (5. ábra). A szintézis kiindulási anyaga a 3 β -benziloxi-5 β -androszt-15-én-17-on (**3**), melyet megfelelően szubsztituált furanil-lítiummal reagáltattak, majd a digitoxigenin szintéziséhez hasonló módon jutottak el a Δ^{14} -származékhoz (**15**), amelynek oxidációja, majd komplex fémhidriddel történő redukciója a furángyűrű felnyílásával epimer diol keveréket (**16**) eredményezett. Ennek enyhe savas hidrolízisével egy 17-piranozil származék (**17**) képződött. A vegyület (**17**) több lépésben bufalinhoz (**2**) vezetett. Hasonló szintézismódszerrel az α -izobufalinhoz (**20**) lehetett eljutni (6. ábra):



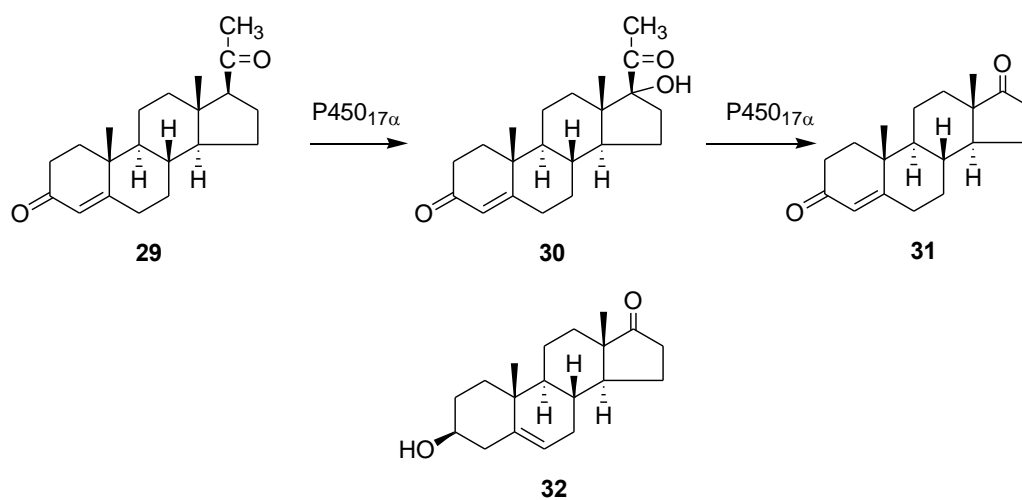
6. ábra

A kedvezőbb terápiás indexű kardenolid és bufadienolid analogonok iránti igény olyan további heterociklusos szteroidok szintézisét eredményezte, amelyekben az oxigénatomot más heteroatom helyettesíti. A nitrogént tartalmazó 17 β -piridinszármazékok a természetben előforduló bufadienolidok ammonolízisével is előállíthatók [38]. *Wicha* és munkatársai a 3-metoxi-5 α -androszt-17-onból kiindulva bufadienolid analogonokat (**27**, **28**) szintetizáltak [39]. A 3-piridillítiummal (**22**) történő reakciót a képződött terciér alkohol (**23**) dehidratálása követte, amely egy Δ^{16} telítetlen termékhez (**24**) vezetett. A kettős kötés hidrogénezésével, majd a piridingyűrű *m*-klórperbenzoesavval történő oxidációjával egy piridin-*N*-oxidhoz jutottak (**26**), amely ecetsav-anhidridben forralva regioizomer 17 β -piridonok keverékét szolgáltatotta (**27** és **28**) (7. ábra):



7. ábra

A Δ^{16} -(3'-piridil)-szteroidok előállításának további lehetősége a kiindulási 17-oxoszteoidból történő 17-*O*-enol-triflát, vagy vinil-jodid képzése, melyet egy Pd katalizált keresztkapcsolási reakcióban 3-piridil-diethylboránnal reagáltatnak [40]. A keletkezett termékekben (**27**, **28**) – szemben a természetben található analogonjaikkal – C/D *transz* gyűrűanelláció található. A biológiai vizsgálatok kimutatták, hogy ezen *exo*-heterociklusos szteroidok kardioprotéktív hatása elhanyagolható, ugyanakkor a szteroid hormonok bioszintézisének kulcsenzimeire gátló hatást fejtenek ki. Ezen kulcsenzimek egyike a citokróm P450-függő 17 α -hidroxiláz/C_{17,20}-liáz (P450_{17 α}) enzim is, amely egy kétlépéses folyamatot katalizál. Első lépésben a metilketon oldalláncú szteroid prohormonokat 17 α -hidroxi származékaikká alakítja, majd ezt követően a 17-es helyzetű oldallánc hasadása következik be. Ennek megfelelően tehát a progeszteronból (**29**) az enzim 17 α -hidroxiláz aktivitása révén 17 α -hidroxiprogeszteron (**30**) keletkezik, majd a C_{17,20}-liáz aktivitás eredményeként az androszténdionhoz jutunk (**31**). A folyamat a 3 β -hidroxi- Δ^5 -szteroidok sorában hasonló módon a dehidroepiandroszteronhoz (**32**) vezet [41, 42], (8. ábra).



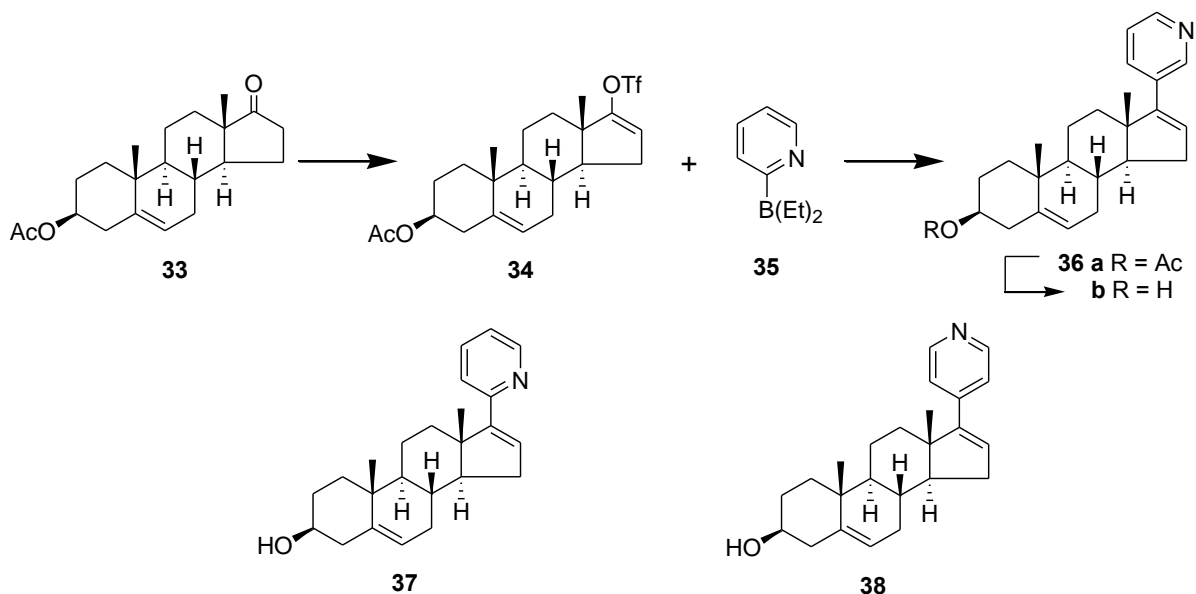
8. ábra

A képződő androszténdion (**31**) és dehidroepiandroszteron (**32**) preandrogén szteroidok, melyek jelentős szerepet játszanak az androgénfüggő betegségek, így a *benignus prostata hyperplasia* vagy a *prostata carcinoma* kialakulásában. A $\text{P450}_{17\alpha}$ enzim gátlása ezért kulcsfontosságú az említett betegségek gyógyszeres terápiájában [43, 44]. Megállapítható tehát, hogy a kardenolid analogonok kutatásának azon iránya, melynek során az oxigént, mint heteroatomot nitrogénatomra cserélték a 17-es helyzetű heterociklusban, végül androgénfüggő betegségek visszaszorítására alkalmas vegyületekhez vezetett, melyekben a C/D gyűrűk *transz* anellációjúak.

Az elmúlt két évtizedben számos olyan közlemény jelent meg, amely *17-exo*-heterociklusos szteroidok szintéziséről illetve $\text{P450}_{17\alpha}$ -gátló aktivitásáról számol be.

A *17-exo*-heterociklusos szteroidok előállításának módszereit alapvetően két csoportba oszthatjuk. Az alkalmazott szintézismódszerek egy jelentős csoportja esetén egy már meglévő heterociklust építenek be a szteránváz 17-es helyén egy megfelelő kapcsolási reakcióval, míg más esetekben a szteroidmolekula adott térhelyzetű 17-es oldalláncát alakítják át, majd az így kapott terméket alkalmas reagenssel heterociklussá zárják.

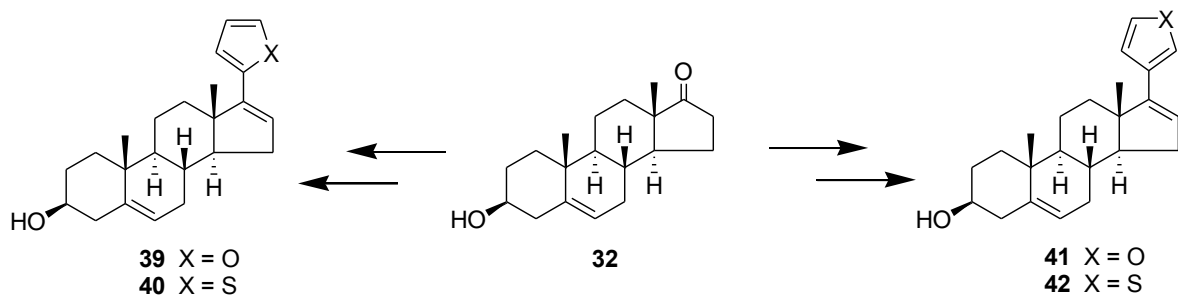
Az első csoportba tartoznak a kardenolid és a bufadienolid analogonoknak a 3. és 7. ábrán bemutatott szintézismódszerei. További példákat jelentenek a **34** enol-triflátból kiinduló, 9. ábrán bemutatott szintézisek, melyekkel *Potter* és munkatársai az abirateront (**36b**), illetve annak 2'-piridil illetve 4'-piridil regioizomereit (**37** és **38**) állították elő, és összevetették azok $\text{P450}_{17\alpha}$ -gátló aktivitását [44].



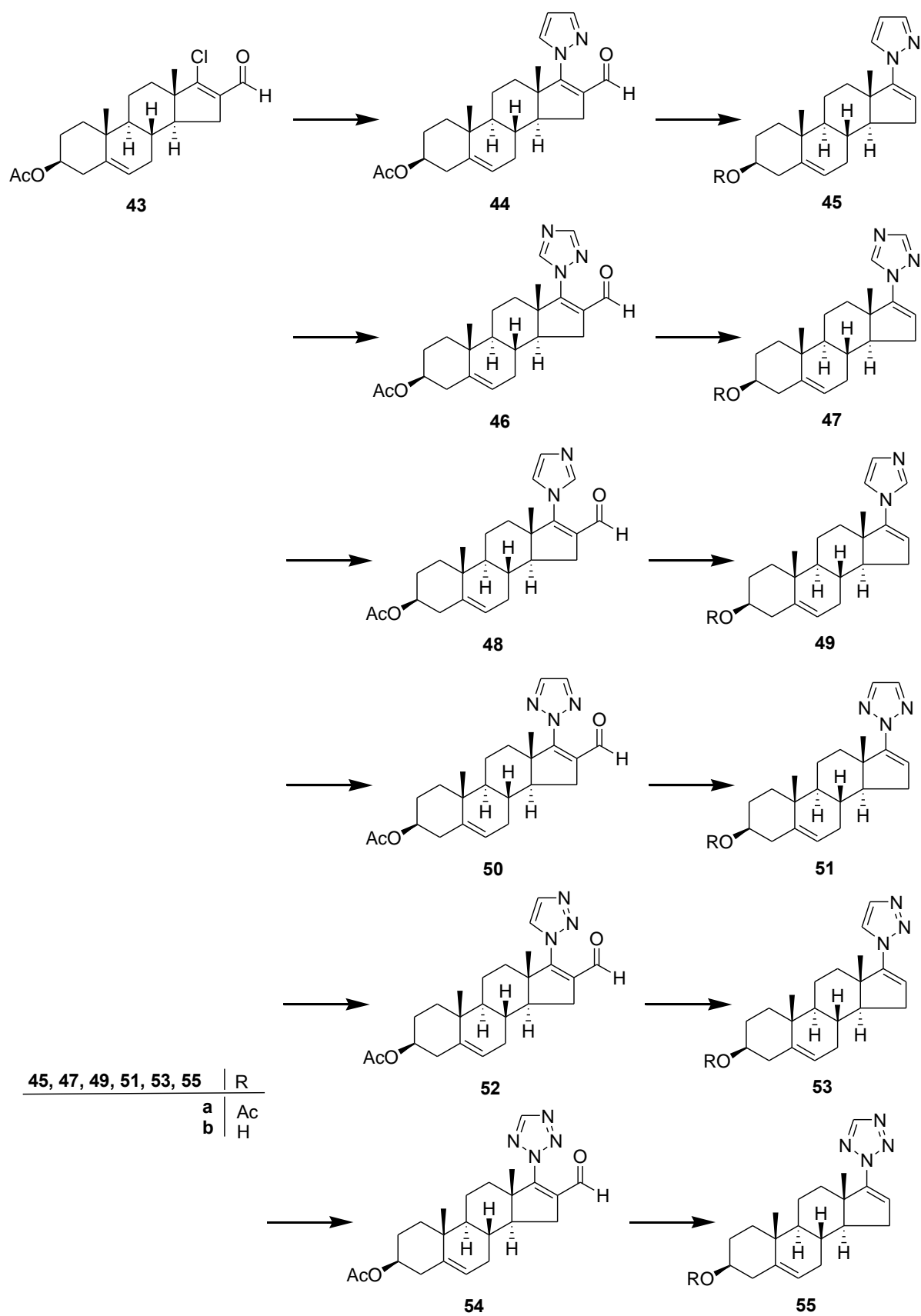
9. ábra

Eredményeik alapján megállapították, hogy a három előállított regioizomer heterociklusos szteroid közül az abirateron (3'-piridil származék) (**36b**) volt a leghatásosabb, míg a 4'-piridil izomer (**38**) mutatta legkevésbé ezt az eredményt. Kísérleteikben az előbbi vegyület Δ^{16} helyzetű kettős kötésének redukciója szelektív módon a 17β -(3'-piridil)androszt-5-én-3 β -olhoz vezetett, mely az előanyagához képest csökkent enzimgátló aktivitást mutatott.

Peet és munkatársai 17-furanil- (**39**, **41**) és 17-tiofenil-androsztadiéneket (**40**, **42**) szintetizáltak. A reakciók kiindulási anyaga a dehidroepiandroszteron (**32**), melyet a Wiesner és munkatársai [45, 46] által a kardenolidok szintézisének kidolgozott módszerrel, 2-furanil-lítiummal, illetve 2-tiofenil-lítiummal reagáltattak. Ezt követően a kapott termékből vízkihasítási reakcióval a 3 β -hidroxi-17-(2'-furanil)-androszta-5,16-diénhez (**39**), illetve a 3 β -hidroxi-17-(2'-tiofenil)-androszta-5,16-diénhez (**40**) jutottak [47]. A megfelelő 3'-furanil és 3'-tiofenil származékokat, azaz a **39** és **40** regioizomereit (**41**, **42**) azonos kiindulási anyagból 3-furanil-lítiummal, illetve a 3-tiofenil-lítiummal végzett átalakítással nyerték (10. ábra):



10. ábra



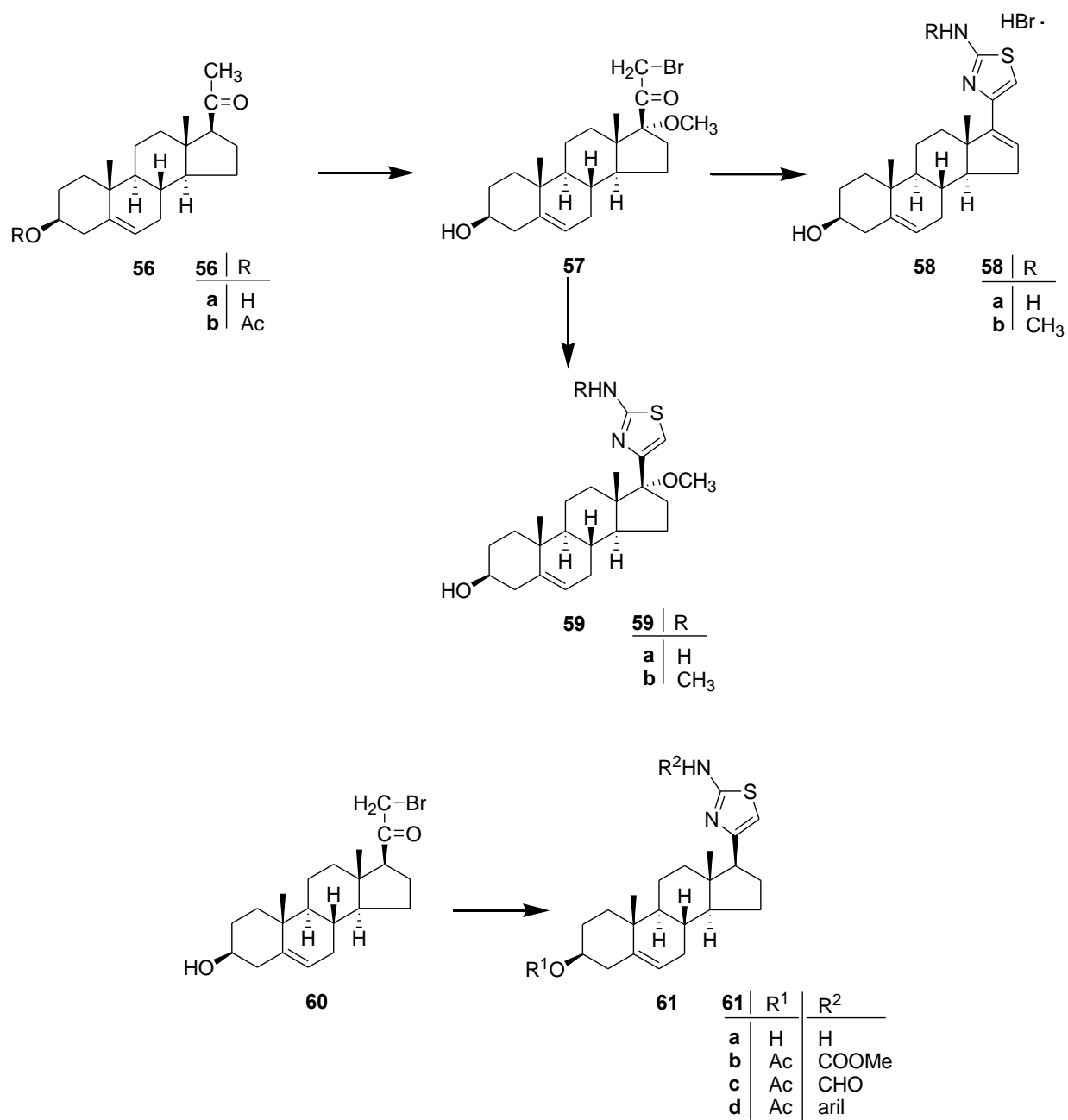
11. ábra

Brodie és munkatársai új típusú, a D gyűrűben telítetlen 17-azolil szteroidokat (**44–55**) állítottak elő a 3 β -acetoxi-17-klór-16-formilandroszta-5,16-diénből (**43**) kiindulva. A vegyületet különböző, *N*-tartalmú heterociklusos nukleofilekkel dimetil formamidban reagáltattak [48] (11. ábra). A szintézis kulcsintermediere a 17-klór-16-formil vegyület (**43**), amely a 3 β -acetoxiandroszt-5-énből *Vilsmeyer-Haack* reakcióval volt előállítható. A szubsztitúciós reakcióban aktiváló szerepet betöltő 16-formilcsoportot a szintézis utolsó lépésében, *Wilkinson* katalizátorral végzett dekarbonilezéssel eltávolították. A szintézis jelentősége, hogy számos olyan heterociklusos androszta-5,16-dién származékot sikerült így a szerzőknek előállítaniuk, amelyeknél a korábbiakkal ellentétben a heterociklus nem a szén-, hanem a nitrogénatomon keresztül kapcsolódik a szteránvázhoz. Hasonló módszerrel *Njar* és munkatársai 1*H*- és 2*H*-17-indazolil izomerek keverékéhez jutottak, melyet oszlopkromatográfiásan szétválasztottak. A vegyületek 3-as helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó származékai *Oppenauer* oxidációval Δ^4 -3-ketoszteroidokká voltak átalakíthatók [49].

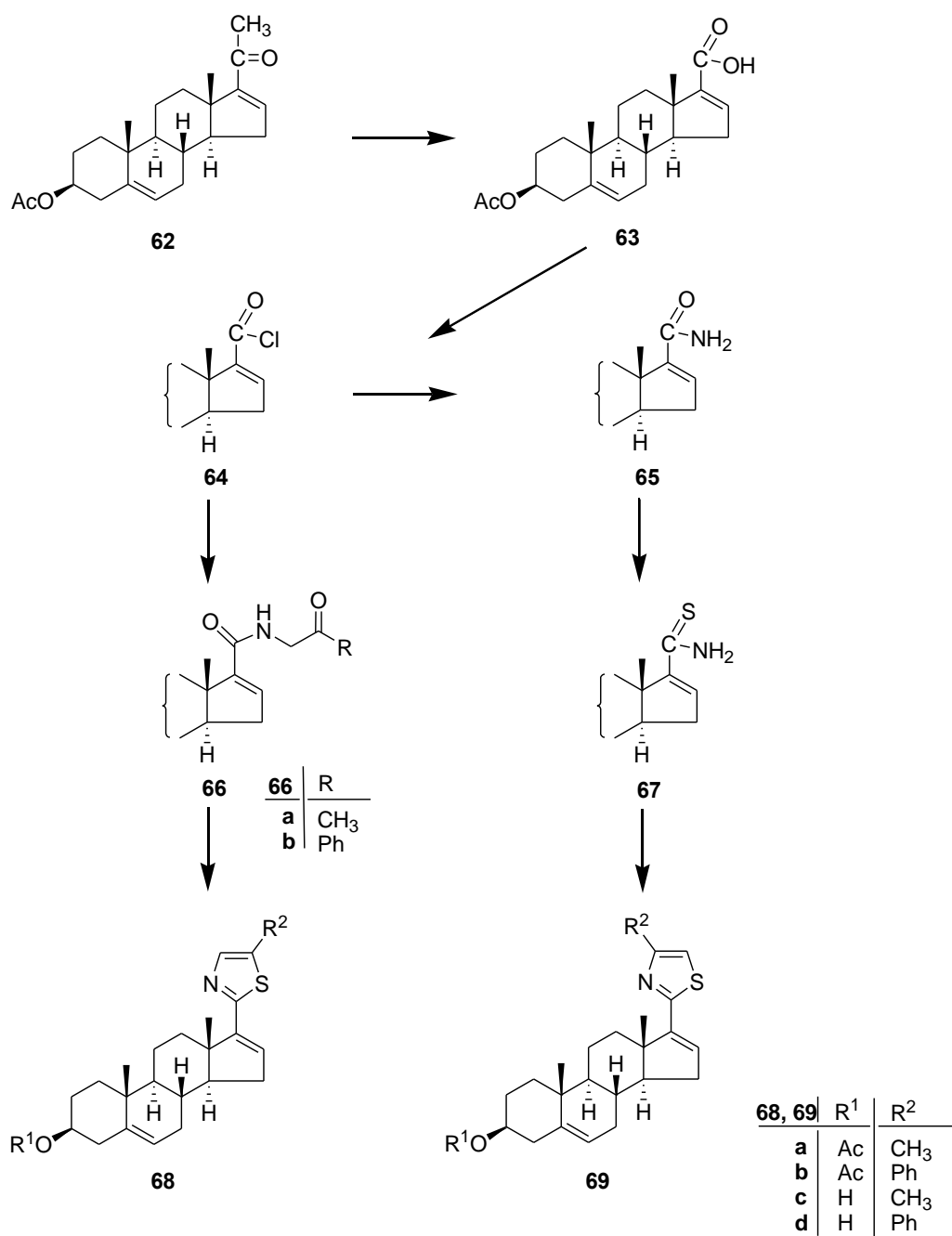
A szintézismódszerek másik csoportját jelenti a 17-es oldallánc módosítását követő gyűrűzárási reakció, melyre számos példa található. A 12. ábrán látható eljárás során a 3 β -hidroxipregn-5-én-20-ont (**56a**) metanolban, CuBr₂-dal reagáltatva egy 21-bróm-17 α -metoxiszteroidot (**57**) állítottak elő. Az így nyert szüntön ekvivalenst tiokarbamiddal, illetve annak *N*-metil szubsztituált származékával reagáltatva 17-tiazolil származékokat (**58a,b** és **59a,b**) kaptak [47] (12. ábra). Hasonló származékokat (**61b–d**) korábban *Drasar* és munkatársai szintetizáltak [50, 51].

Tiazolgyűrűt tartalmazó *exo*-heterociklusos szteroidok előállításának egy másik módja regioizomerek előállításának lehetőségét is magában foglalja [52]. A szintézis első lépése egy 17-karbonsavnak, a 3 β -acetoxi-etioladiénsavnak (**63**), mint szüntön ekvivalensnek a pregnenolon-acetátból (**62**) haloform reakcióval történő előállítása. A 3 β -acetoxi-etioladiénsavat (**63**) ezt követően savkloriddá (**64**) alakítják. A szintézisút ezen a ponton elágazik, az 5'-tiazolilandroszténekhez (**68a–d**) a megfelelő β -keto-amid származékok (**66a–d**) P₄S₁₀ jelenlétében végzett gyűrűzárásával lehetett eljutni, amelyeket *Gabriel* szintézissel aminoaceton és 2-aminoacetofenon alkalmazásával állítottak elő. A 4'-szubsztituált tiazolok (**69a–d**) előállításához a **64** savkloridot egy másik kulcsintermedierré, a 17-savamid (**65**) származékká alakították, melyből *in situ* 17-tiosavamidot (**67**) képeztek P₄S₁₀-el, majd ezt brómacetonnal gyűrűvé zárták. Az eljárás kulcsintermediereinek felhasználásával 17-oxazolil származékok előállítására is lehetőség nyílt. Az előállított 17-tiazolil és 17-oxazolil szteroidok

hatásos P450_{17α} enzim inhibitoroknak bizonyultak, míg a megfelelő 3β-acetoxi származékaik nem mutattak számottevő aktivitást (13. ábra).

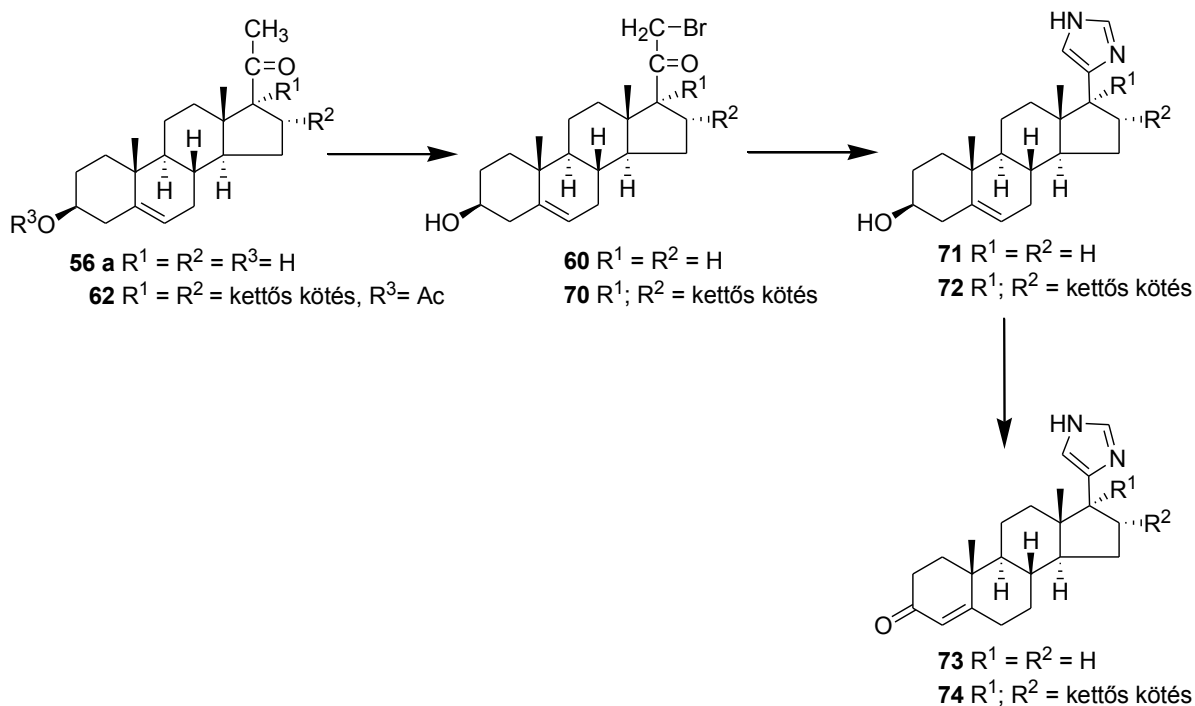


12. ábra



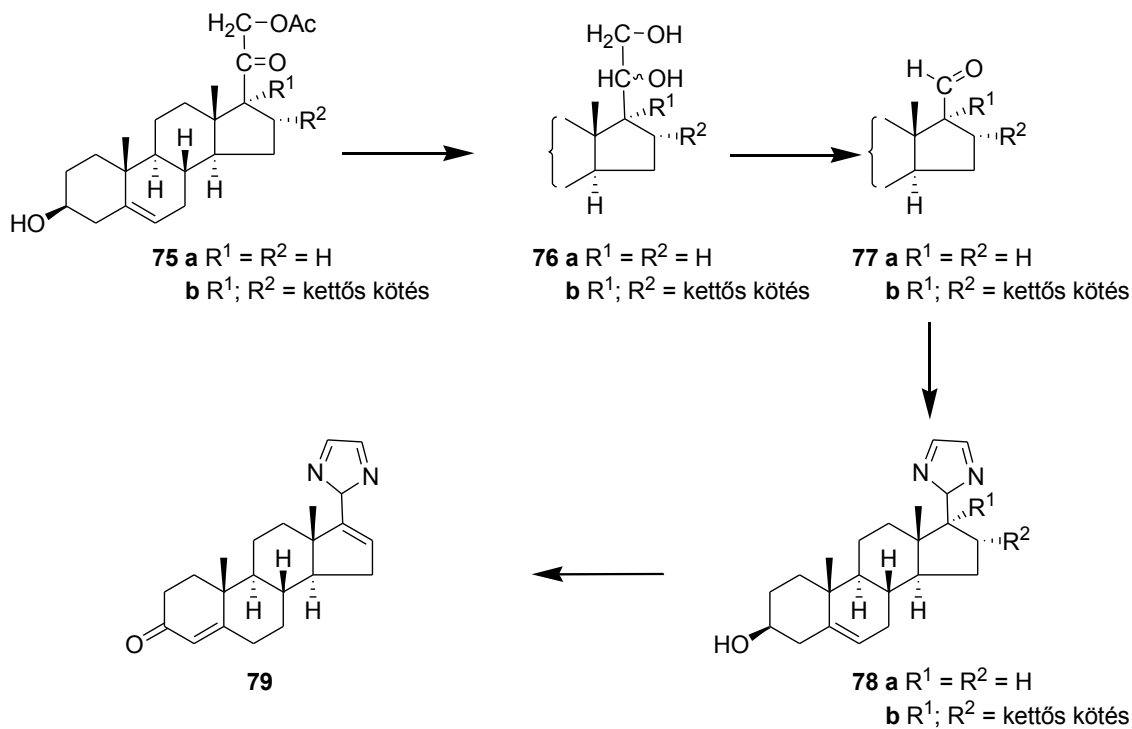
13. ábra

Brodie és kutatócsoportja 17-imidazolilandrosterán származékok szintézisét valósította meg [53]. Pregnenolonból (**56a**) kiindulva első lépésben a 21-brómpregna-5,16-dién-3 β -olt (**60**) állítottak elő, majd ennek formaldehiddel és ammónium-hidroxiddal forró etanolban végzett kondenzációs reakciója a 4'-imidazolil származékhoz vezetett (**71**) (14. ábra):



14. ábra

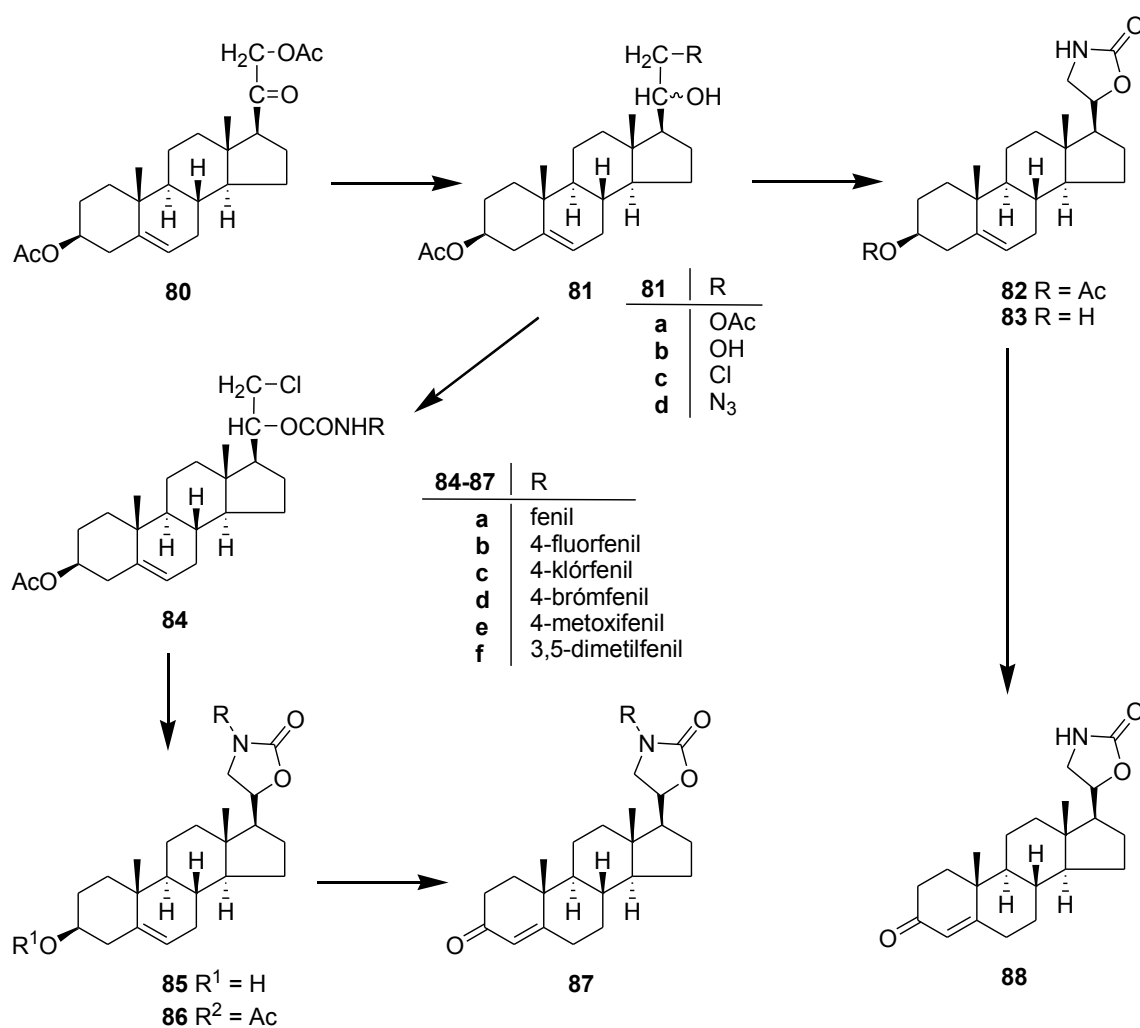
Pregnenolon-acetátból (**62**) kiindulva a D gyűrűben telítetlen 4'-imidazolil terméket (**72**) kapták. A szerzők a 21-acetoxipregnenolon, és a 21-acetoxipregnenolon felhasználásával 2'-imidazolil származékokat (**78a** és **b**), a **71** és **72** izomereit is előállították [53] (15. ábra):



15. ábra

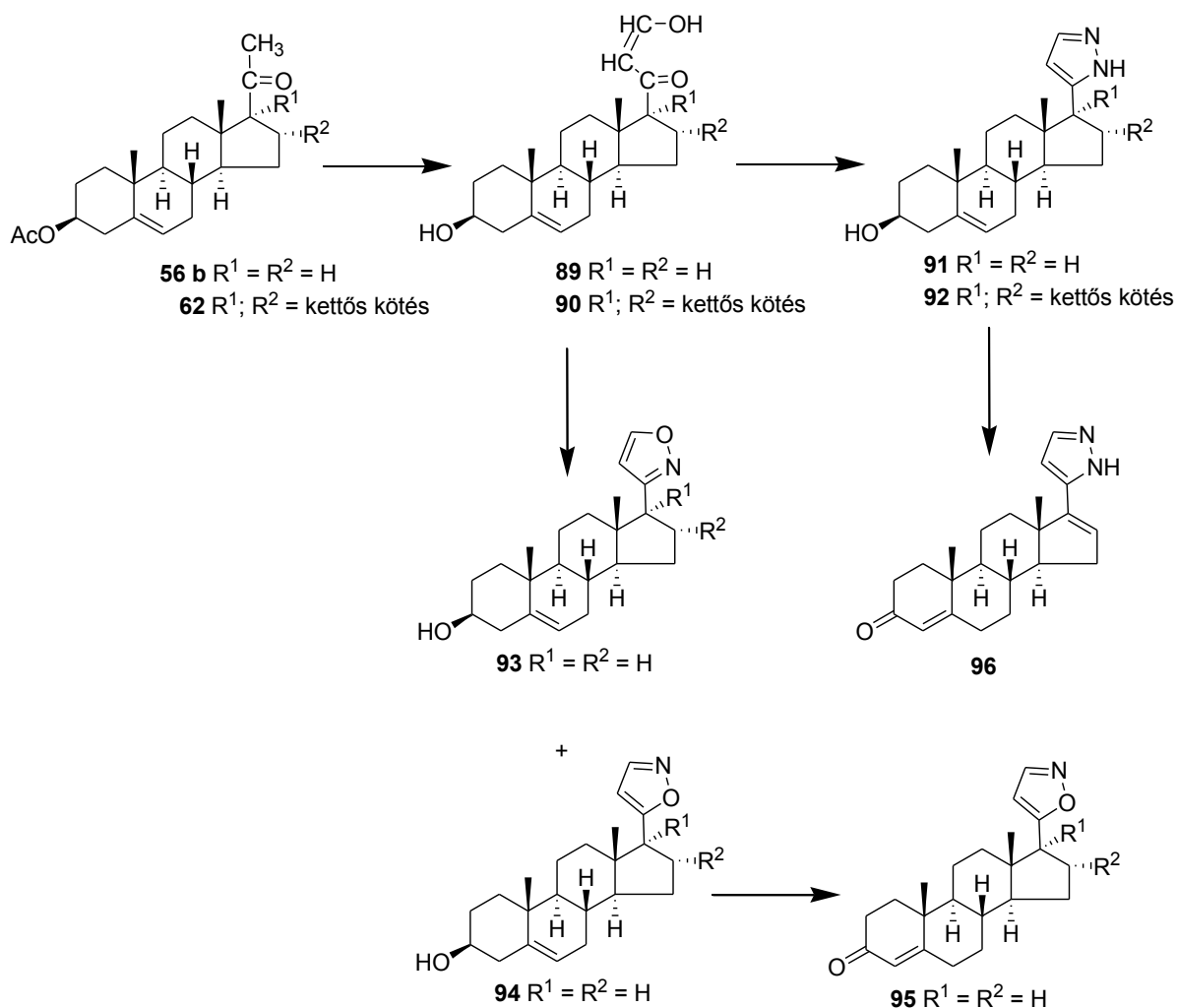
A 21-acetoxiketont (**75a** és **b**) ez esetben LiAlH_4 -del redukálva $20R$ és $20S$ konfigurációjú vicinális diolok keverékéhez (**76a** és **b**) jutottak. Az izomerek elválasztása nélkül a keveréket NaIO_4 -tal oxidálták, amelynek eredménye egy 20-aldehid (**77a, b**) keletkezése.

Ez utóbbi vegyület glioxállal és ammónium-hidroxiddal végzett gyűrűzárása a 2'-imidazolil származékot (**78a, b**) szolgáltatta. Az előállított vegyületek megfelelő Δ^4 -3-ketoszteroid származékait (**73, 74, 79**) Oppenauer oxidációval állították elő. A 21-acetoxipregnenolon 3-acetátja (**80**) a kiindulási anyaga egy, a kutatócsoportunkban korábban kidolgozott szintetikus eljárásnak, mely 17-oxazolidonil-szteroidokat eredményezett [54] (16. ábra):



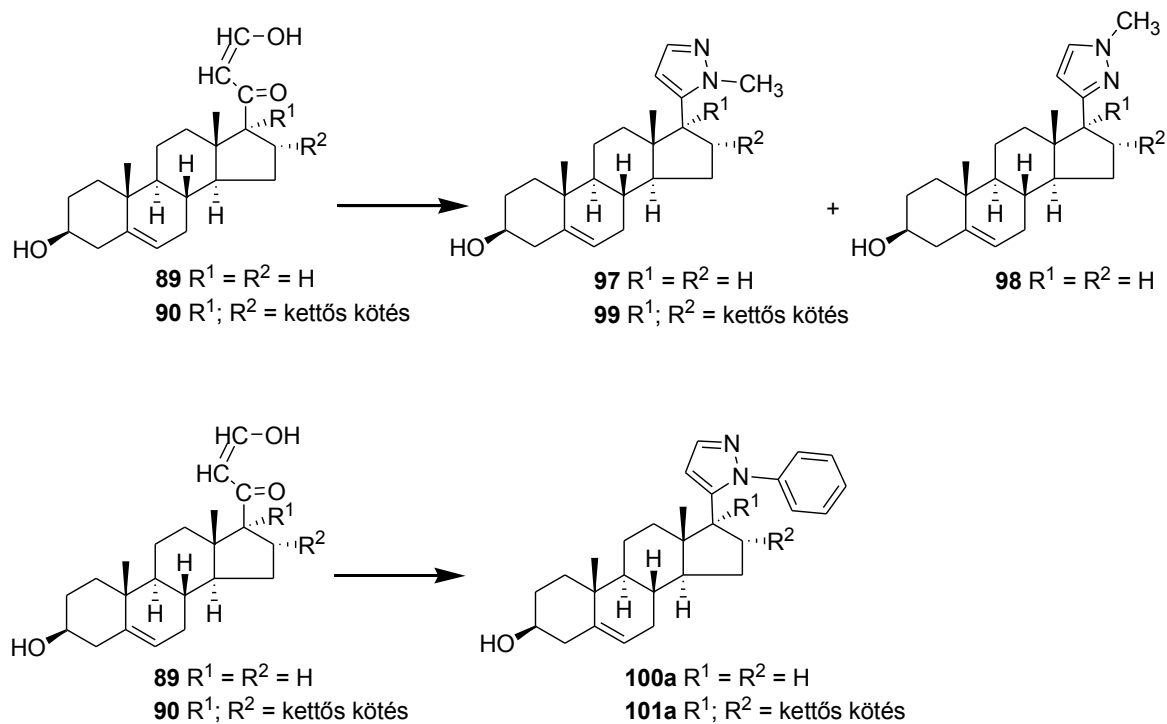
16. ábra

A **80** vegyület KBH_4 -del végzett redukciója vicinális diolok 20β és 20α epimereinek keverékéhez (**81b**) vezetett, melyek oszlopkromatográfiás módszerrel elválaszthatónak bizonyultak. A főtermék, a 20β epimer 21-es helyzetében történt szelektív dezacetilezést követően a kialakult 21-OH funkciót az *Appel* reakció kísérleti körülményei között klórra cseréltük. A 3β -acetoxi-21-klórmethylpregn-5-én- 20β -olt (**81c**) ezután fenil-izocianáttal, illetve annak szubsztituált származékaival reagáltatva, majd az így kapott vegyületeket (**84a–f**) nátrium-metilát jelenlétében gyűrűvé zárva a **86a–f** oxazolidonil androszténekhez jutottunk. A **81d** azidovegyületet trifenilfoszfán jelenlétében CO_2 -dal reagáltatva a megfelelő szubsztituálatlan oxazolidonil szteroid képződött (**83**). A gyűrűzárt 3-acetátok hidrolízise 3-hidroxi származékokat (**85a–f**, **83**) eredményezett, melyek *Oppenauer* oxidációja új típusú Δ^4 -3-ketoszteroidokhoz (**87a–f**, **88**) vezetett.

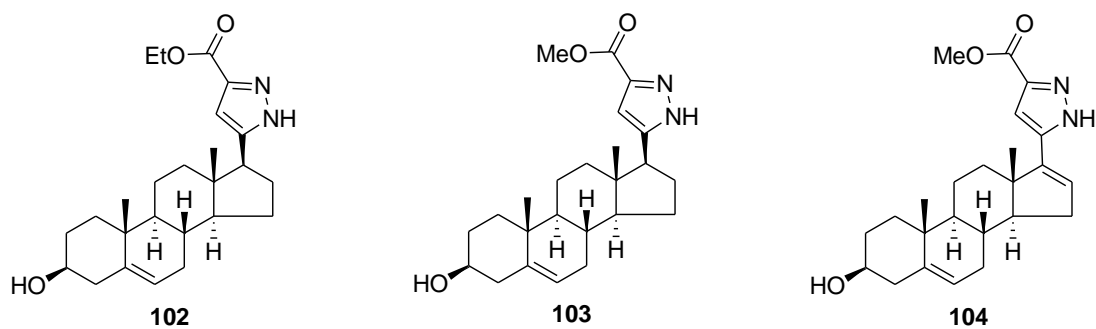


17. ábra

A Doorenboos és Milewich által közölt, a 17. ábrán látható eljárás további példája a pregnenolonból kiinduló lánchosszabbítási, majd gyűrűzárási reakcióknak [55].



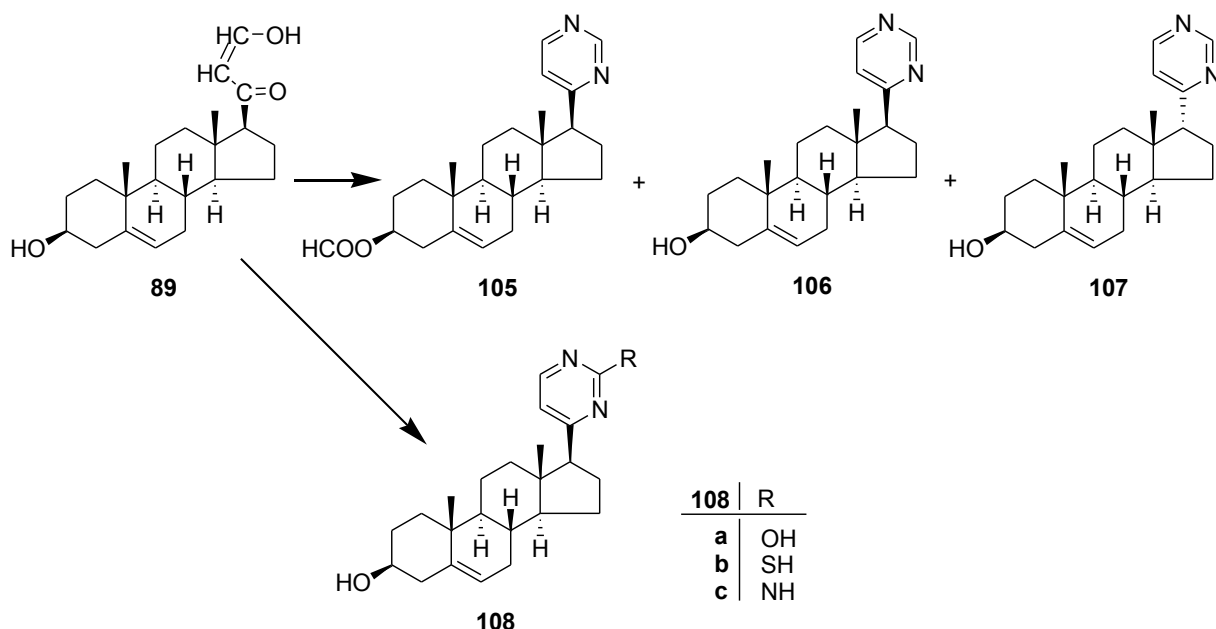
18. ábra



19. ábra

A szintézis során szüntön ekvivalensként a 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-ont (**89**) alkalmazták, melyet etil-formiáttal végzett *Claisen* kondenzációval állítottak elő. Ezt követően a **89** vegyületet hidroxil-aminnal illetve hidrazin-hidráttal reagáltatva 17-izoxazolil (**93**, **94**) illetve 17-pirazolil (**91**, **92**) származékokhoz jutottak. A szubsztituált hidrazinokkal végzett gyűrűzárási reakció során elméletileg regioizomer pirazolok képződnek, azonban a fenilhidrazinnal végzett szintézis esetében csak a megfelelő 17 β -(1-fenil-5-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (**100a**) képződését tapasztalták (18. ábra). A 3-pirazolil származékot csak a metilhidrazinnal végzett ciklizáció során izolálták (**98**), azonban a D gyűrűben telítetlen szüntön ekvivalens (**90**) ugyanezen reagenssel csak az 5-pirazolil izomert (**99**) eredményezte. Később *Brodie* és csoportja is elvégezte a **89** és **90** vegyületek néhány gyűrűzárási reakcióját, majd vizsgálták a keletkezett vegyületek liázgátló aktivitását [53]. Az 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregna-5,16-dién-20-on (**90**) fenilhidrazinnal történő reakciója esetében is csak az 5-pirazolil származékot (**101a**) izolálták egyedüli terméként. *Hodková* és munkatársai pirazolgyűrűn karbetoxi-csoporttal szubsztituált androszt-5-én-3 β -ol (**102**) [56], míg *Chengjie* és munkatársai a megfelelő metoxikarbonil származékokat állították elő (**103**, **104**) [57] (19. ábra) hasonló szintézismódszerekkel.

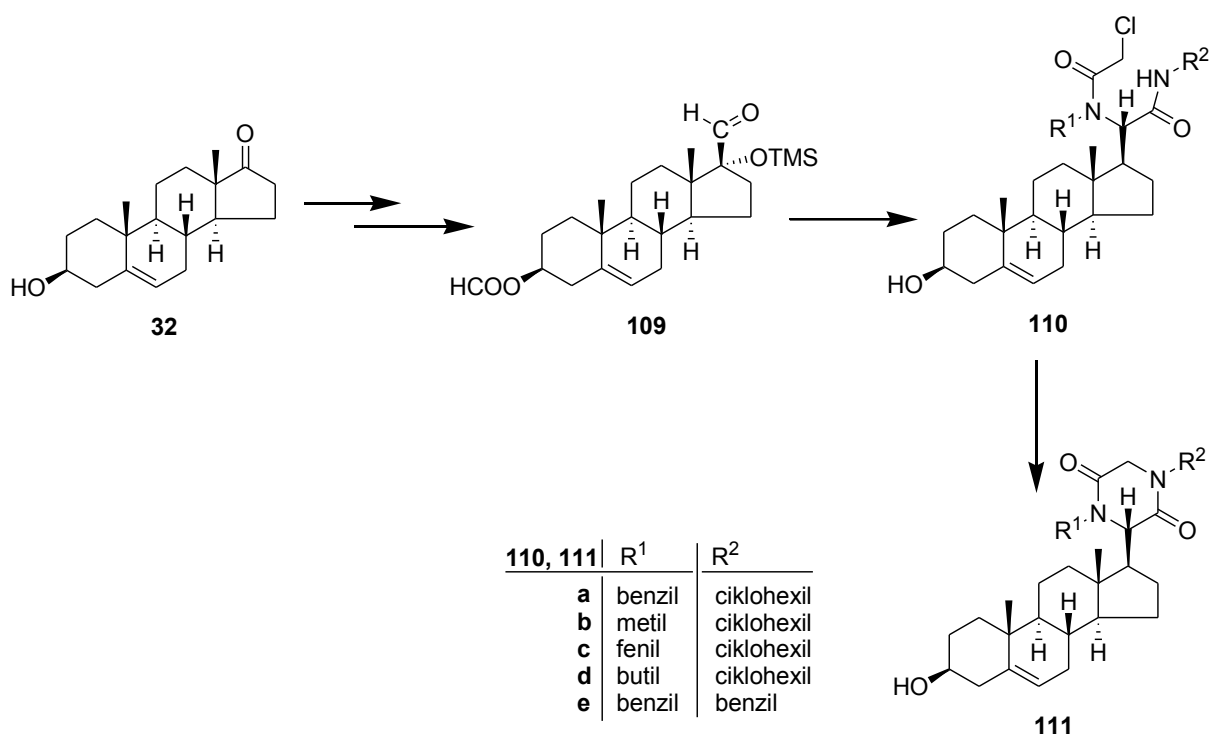
Az öttagú heterociklust tartalmazó szteroidok szisztematikus előállítása és biológiai vizsgálatai mellett az egyéb tagszámú gyűrűk kialakítására is találhatunk irodalmi példákat.



20. ábra

Kínai kutatók a **89** szünton ekvivalensből 17-pirimidil-szteroidokat állítottak elő, valamint vizsgálták a heterociklus térhelyzetének a C_{17,20}-liáz inhibitor aktivitásra gyakorolt hatását [58] (20. ábra). A **89** vegyületet formamiddal reagáltatva a **105**, **106** és **107** pirimidil származékok keverékéhez jutottak. A 17 α -helyzetű heterociklus kialakulását egy 17,20-énamin köztiterméket feltételezve magyarázták. Az etanolban karbamiddal, tiokarbamiddal vagy guanidinnal végrehajtott analóg szintézisek 2'-hidroxi-, 2'-merkaptó-, és 2'-aminopirimidil androszténeket (**108a–c**) eredményeztek.

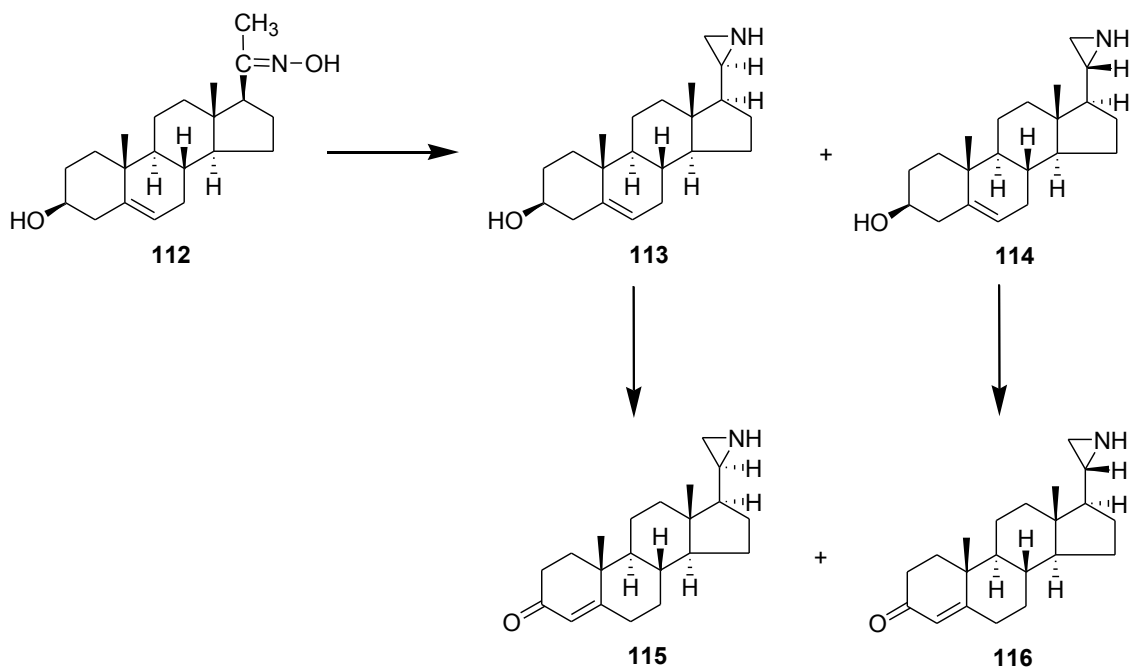
A hattagú, két nitrogénatomot tartalmazó rendszerek szintézisének másik példája az androszt-5-én vázas diketopiperazinok előállítása, melyet *Bruttomesso* és munkatársai valósítottak meg [59]. A szintézis kulcsintermediere egy 17 β -formil (**109**) származék, melynek szubsztituált aminokkal és izonitrilekkel valamint 2-klórecetsavval végzett négykomponensű *Ugi* reakciói sztereoszelektív módon a megfelelő 1,4-diszubsztituált (3*S*) diketopiperazinil származékokat (**111a–e**) eredményezték.



21. ábra

A 17-*exo*-heterociklusos szteroid körében háromtagú gyűrűs származékok is ismertek. *Njar* és munkatársai a (20*S*)- és (20*R*)-21-aziridinilpregn-5-én-3 β -ol (**113** és **114**) szintézisét valósították meg [60] (22. ábra). A pregnenolonból képzett 20-oxim (**112**) LiAlH₄-del végzett

redukciója a **113** és **114** epimerek keverékéhez vezetett a *Tzikas* és munkatársai által leírt szintézis alapján [61]. Az epimereket *N,O*-diacetyl származékaik formájában kromatográfiásan elválasztották, majd lúgos hidrolízist követő *Oppenauer* oxidációval a (20*S*)- és (20*R*)-21-aziridinilpregn-4-én-3-onhoz (**115**, és **116**) jutottak. Az előállított 3β-hidroxi- illetve Δ⁴-3-ketoszteroidok epimerei között jelentős különbség mutatkozott a liázgátló aktivitás mérés során.



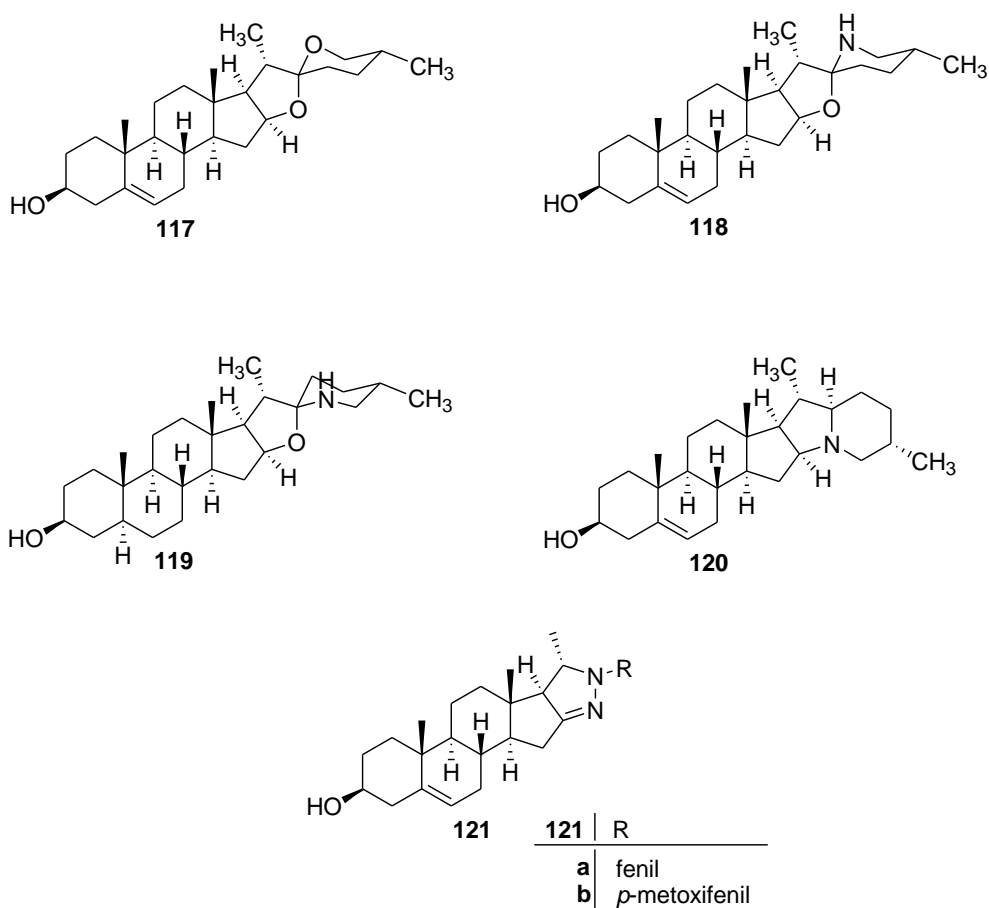
22. ábra

A heterociklust tartalmazó szteroidok másik terápiai alkalmazási lehetőségét az utóbbi időben széles körben kutatott antiproliferatív aktivitásuk adja. A proliferációgátlási mérésekben legtöbbször vizsgált természetes szteroid az E-F spiroketál gyűrűrendszert tartalmazó dioszenin (**117**). Ezt a természetben előforduló vegyületet, valamint származékait több humán ráksejtvonalon, így AU565 [62], K562 [63], HEL [64], HT-29 [65], M4Beu [66] sejtvonalakon, valamint osteosarcoma 1547 sejteken [67] is vizsgálták. Két rokon vegyület, a szolaszodin (**118**) és a tomatidin (**119**) jelentős gátlást mutatott a HeLa, MCF-7 and HT-29 sejtvonalakon [68].

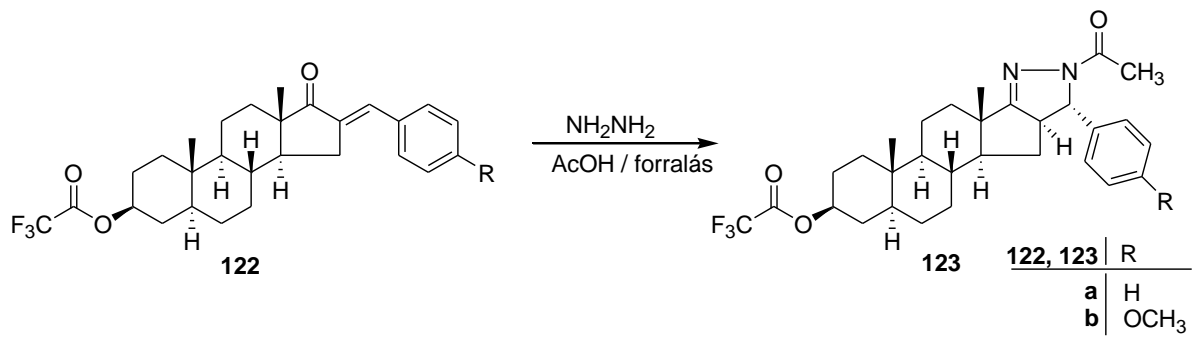
Az A gyűrűben laktám (tiolaktám) szerkezeti elemet tartalmazó szteroidok, továbbá B gyűrűs laktonok szintézisére és antiproliferatív aktivitásnak mérésére szintén találhatunk irodalmi példákat [69, 70]. Kutatócsoportunkban korábban olyan D-gyűrűhöz kondenzált

pirazolin szerkezeti elemet tartalmazó androsztének (**121a, b**) szintézisét dolgozták ki, amelyek a szolanidin (**120**) analogonjainak tekinthetők, és amelyek jelentős gátlást mutattak a HL-60 humán leukémia sejtekkel szemben [71]. *Amr* és munkatársai hasonló szerkezetű pirazolinilandrosztán származékokat állítottak elő (**123a, b**), és antiandrogén hatásukat is vizsgálták [72]. Az irodalomban rendelkezésre állnak továbbá 17 β -pirazolinil androsztén származékok szintézisére és antiproliferatív hatására vonatkozó kísérleti adatok is [73].

Bár a megfelelő heteroaromás rendszerek, a 17 β -pirazolinilandrosztének antiproliferatív hatása ismeretlen az irodalomban, a nem szteránvázás pirazolok biológiai aktivitásáról számos közlemény jelent meg [74–78]. Az *exo*-heterociklusos szteroidok antiproliferatív tulajdonságainak vizsgálatát a szívre ható glikozidok tumorsejtekre kifejtett szelektív hatása igazolja [79, 80].



23. ábra



24. ábra

2.2. Célkitűzés

Az irodalmi előzmények ismeretében megállapíthatjuk, hogy az *exo*-heterociklusos szteroidok számos képviselője rendelkezik kedvező élettani hatással. Így nem meglepő, hogy a szintetikus kutatások jelentős része irányul a szteránvázis heterociklusok sztereo- és regioizomereinek előállítására, valamint a biológiai aktivitásuk meghatározására. Munkánk fő célja az volt, hogy a szteránvázon olyan oldallánckiépítési, majd gyűrűzárási reakciókat valósítsunk meg, melyek 17-pirazolilandroszténeket és 17-pirazolilandrosztadiéneket, valamint 17-pirazolinilandroszténeket eredményeznek. A felsorolt vegyületek esetén lehetőség kínálkozik a reakciók regio- és sztereokémiai irányítottságának tanulmányozására. További célunk volt a gyűrűzárási reakciókban esetlegesen képződő izomerek kromatográfiás elválasztása, NMR spektroszkópiai módszerekkel történő azonosítása, valamint fizikai állandóik és biológiai aktivitásuk összehasonlítása. A szintetikus munkában a pregnenolonból, illetve pregnadienolonból kialakított szüntön ekvivalensek hidrazinnal, valamint annak szubsztituált származékaival végrehajtott reakcióit kívántuk vizsgálni, a termékek azonosítására ^1H és ^{13}C , valamint 2D NMR spektrumaik felvételét terveztük. Az elválasztott és azonosított termékek biológiai aktivitásának vizsgálatára elsősorban P450_{17 α} enzimgátlási tesztek, valamint antiproliferációs mérések elvégzését tűztük ki célul.

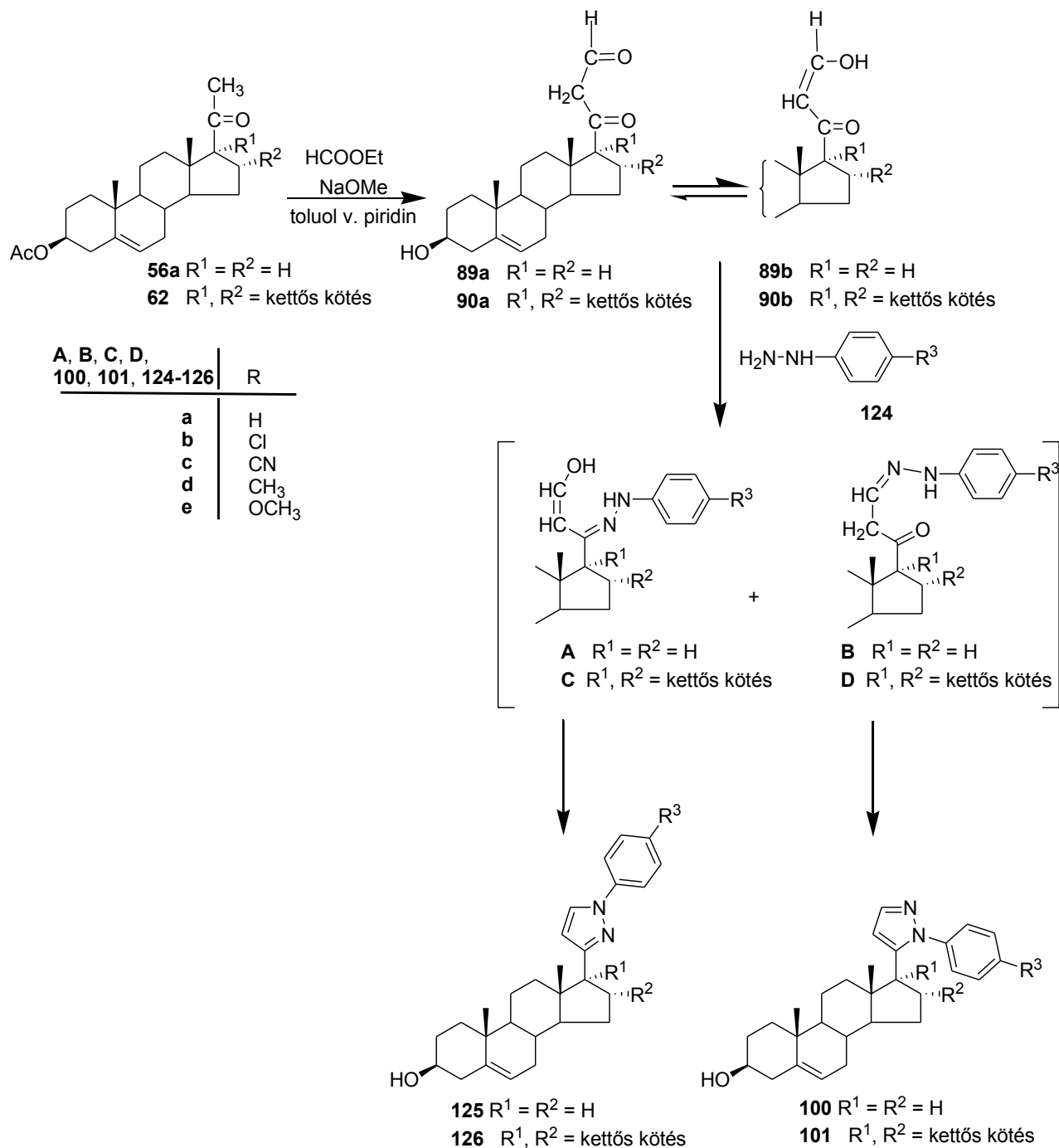
2.3. Kísérleti eredmények tárgyalása

2.3.1. Androszt-5-én és androszta-5,16-dién vázas pirazolok előállítása

Szubsztituált pirazolok előállításának széles körben alkalmazott módja az 1,3-dikarbonil funkciót tartalmazó vegyületek, és hidrazinszármazékok reakciója. Megfelelően szubsztituált kiindulási anyagok esetén ebben a reakcióban két regioizomer keletkezésére van elméleti lehetőség [81]. A reakciót *Doorenbos* és *Milewich* 17 β -pirazolilszteroidok szintézisére alkalmazta [55]. A szintézis során a 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-ont (**89**) reagáltatták hidrazinnal, illetve annak szubsztituált származékaival. A metilhidrazinnal végzett reakció során 1-metil-3-pirazolil- (**98**), és az 1-metil-5'-pirazolilandrosztén (**97**) származékok képződtek, míg a fenilhidrazinnal történő reakció során csupán az 5-pirazolil izomer (**100a**) keletkezését észlelték, melynek azonosítására szerkezetbizonyító szintézist is végeztek. Az eljárást a megfelelő D gyűrűben telítetlen szünton ekvivalenssel, a 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregna-5,16-dién-20-onnal (**90**) elvégezve azt tapasztalták, hogy a metilhidrazinnal végzett kondenzációs reakció is az 5-pirazolil izomert adta egyedüli termékként (**99**). *Brodie* és munkatársai később megismételték a vegyületek előállítására vonatkozó szintéziseket, és a Δ^{16} -sorban az 1-metil-3-pirazolil terméket is izolálták, azonban a megfelelő fenilhidrazinnal végzett reakció esetükben is csak az 5-pirazolil származékot eredményezte (**101a**) [53].

Kísérleteink során a 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-ont (**89**) a 3 β -acetoxipregn-5-én-20-onból (**56b**) etil-formiáttal, nátrium-metilát jelenlétében végzett *Claisen* kondenzációval állítottuk elő [55]. A **89** szünton ekvivalens enol-oxo tautóméria folytán mind a 21-formil-20-on, (**89a**), mind a 21-hidroximetilidén-20-on formában (**89b**) jelen lehet. A *Doorenbos* és *Milewich* által közölt, deuterokloroformban mért ^1H NMR spektrum a **89b** forma túlnyomó többségét valószínűsíti az egyensúlyi elegyben, míg savas közegben (deuterált ecetsavban mérve) a dikarbonil (**89a**) forma is jelentős mennyiségben kimutatható [55]. Az 1,3-keto-aldehid funkciót tartalmazó vegyület számos, a karbonil-csoport jellemző reakcióit adó reagenssel szemben nagyfokú reaktivitást mutat, ilyen módon alkalmas 17-pirazolil [53, 55, 56, 57], -izoxazolil [53, 55] és -pirimidil szteroidok [58] előállítására. Az általunk alkalmazott szintézisekben a **89**-et ecetsavban, különbözően szubsztituált fenilhidrazin származékokkal reagáltattuk. Az *exo*-heterociklusos szteroidok előállítására vonatkozó korábbi vizsgálataink azt mutatták, hogy a fenilcsoport, valamint a *p*-szubsztituált fenilcsoport számos esetben beleszól a ciklizációs folyamatokba. Ezzel egyidejűleg a biológiai hatásban is szubsztituens-függőség mutatkozik [12, 82]. Ezen korábbi tapasztalatok

alapján azt kívántuk megvizsgálni, hogy a fenilhidrazin szubsztituált származékaival (**124b–e**) végzett gyűrűzárási reakciók valamelyikében az 5'-pirazolilandro sztének (**100b–e**) mellett megjelennek-e a 3-pirazolil (**125b–e**) izomerek (25. ábra):



25. ábra

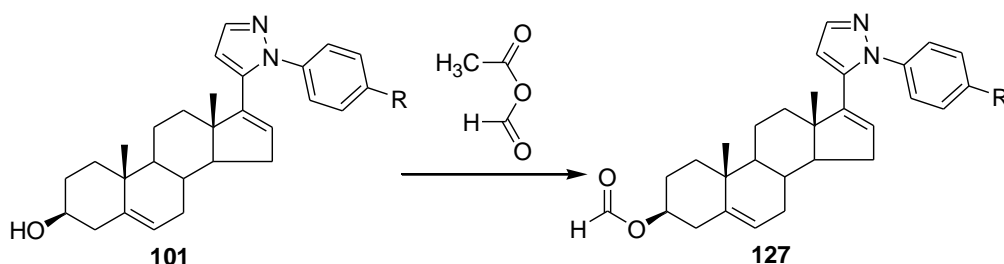
A 17β -(1-fenil-5-pirazolil)androszt-5-én- 3β -ol (**100a**) előállítására leírt átalakítás megismétlésekor 6 mmol szteroid ecetsavas oldatát 1,1 ekvivalens fenilhidrazin (**124a**) jelenlétében, szobahőmérsékleten, 24 órán át reagáltattunk. Azt találtuk, hogy az alkalmazott kísérleti körülmények között, az irodalmi megfigyelésekkel ellentétben két termék képződik. Az általunk alkalmazott vékonyréteg-kromatográfiás futtatószer: (A) esetében mintegy 0,1-0,2 R_f érték különbség mutatkozott ezen két termék között, melyek megfelelő oldószer-elegyekkel szilikagél oszlopon jól elválaszthatók voltak egymástól. Ezek közül polárisabb anyag az NMR vizsgálatok alapján a 17β -(1-fenil-5-pirazolil)androszt-5-én- 3β -olnak (**100a**) bizonyult, és fizikai állandói az irodalomban leírtakkal megegyeztek. A kevésbé poláris anyagot NMR spektrumai alapján 17β -(1-fenil-3-pirazolil)androszt-5-én- 3β -olként (**125a**) azonosítottuk. Amennyiben az átalakítást fenilhidrazin-hidroklorid jelenlétében végeztük, úgy a reakció előrehaladtával a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat újabb két, kevésbé poláris folt megjelenését mutatta. Kromatográfiás szétválasztásuk, fizikai állandóik meghatározása alapján az elsődlegesen keletkezett regioizomerek acetilezett származékainak (**128a**, **129a**) bizonyultak. A másodlagos reakció visszaszorítására az átalakításainkat kálium-acetáttal pufferelt ecetsavban végeztük, ilyen körülmények között acetileződés nem volt megfigyelhető.

A fenilhidrazin *p*-szubsztituált származékaival (**124b–e**) végzett reakciókat szintén ecetsavban, kálium-acetáttal pufferelt közegben hajtottuk végre, a reagenseket hidrokloridjaik formájában adtuk a reakcióelegyhez. Azt tapasztaltuk, hogy az elektront vonzó szubsztituensek közül a *p*-Cl ($-I_s > +K$) és a *p*-CN ($-I_s ; -K$) a keletkezett két regioizomer közül a polárisabb izomerek képződését (**100b**, **c**) segítették. Az elektront küldő szubsztituensek közül a *p*-OCH₃ ($-I_s < +K$) a kevésbé poláris izomer (**125e**) mennyiségét növelte [83].

Amennyiben oldószerként diklórometánt választottunk, és BF₃·OEt₂-tal katalizáltuk az átalakulásokat, úgy a regioizomerek aránya eltolódott, és jelentősen megnőtt a kevésbé poláris 3-pirazolil izomerek mennyisége (**125a–e**). A regioizomerek fajlagos forgatási értékeinek meghatározásánál egy sajátos tendencia jellegű szabályszerűséget figyeltünk meg. Azt tapasztaltuk, hogy az erősebben poláris regioizomerek (**100a–e**) negatívabb értékeket (-128 és -133 között) mutattak a kevésbé polárisokkal (-47 és -63 között) szemben. Mivel a 3β -hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek egy része kloroformban nehezen oldhatóan bizonyult, így a könnyebb kezelhetőség és NMR spektroszkópiai azonosítás érdekében a 17β -pirazolilandroszt-5-ének 3β -acetátjait is előállítottuk (**128a–e**, **129a–e**) (27. ábra).

Kísérleteinket kiterjesztettük a megfelelő androszta-5,16-dién vázas *N*-aril pirazolok előállítására (**101**, **126**). A szteránváz D gyűrűjének 16-os helyzetében elhelyezkedő kettős kötés az irodalmi előzmények alapján várhatóan növeli az *exo*-heterociklusos szteroidok C_{17,20}-liáz gátló aktivitását [47, 53, 84]. *Potter* és munkatársai vizsgálták a kettős kötés hatását 17-piridilandrosztén regioizomerek esetén. Azt találták, hogy a kettős kötés csak a 3'-piridil izomer esetén növelte a vegyület C_{17,20}-liáz gátló aktivitását [44]. Megállapítható tehát az is, hogy egy adott *exo*-heterociklus szteroid regioizomereinek biológiai aktivitására különböző hatást fejt ki az új kettős kötés bevezetése. A tervezett kísérletekben továbbá arra is választ kerestünk, hogy az említett szerkezeti elemet hordozó szünton ekvivalens gyűrűzárási reakcióiban is megjelennek-e a korábban megfigyelt regioizomerek. A szintézisek első lépése tehát a megfelelő Δ^{16} -kettős kötéssel hordozó dikarbonil vegyület, a 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregna-5,16-dién-20-on (**90**) előállítása volt. Ez utóbbi nehézségét az jelenti, hogy a kiindulási anyagként használt pregnadienolon 20-as karbonilcsoportja és a 16-helyzetű kettős kötése egy α,β -telítetlen keton rendszert alkot, melyen a bázisként használt Na-metilát *Michael*-addíciója következhet be. Ennek elkerülésére a pregnadienolon-acetátot (**62**) egy irodalmi leírás [56] alapján piridinben, alacsony hőmérsékleten etil-formiáttal reagáltatva a kívánt szünton ekvivalenshez (**90**) jutottunk, melyet a megfelelő telített dikarbonilhoz hasonlóan különböző fenilhidrazin származékokkal (**124a–e**) reagáltattunk [85]. Eleinte a korábban alkalmazott módszert követve a 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregna-5,16-dién-20-ont (**90**) is kálium-acetáttal pufferezt ecetsavas közegben reagáltattuk fenilhidrazin-hidrokloriddal, ekkor a reakciót vékonyrétegen követve három új folt jelent meg. A nyers termékelegyet megfelelő eluenselegyekkel szilikagél oszlopon választottuk szét. A legpolárisabb termék a ¹H és ¹³C NMR spektruma alapján a 17-(1-fenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (**101**) volt, ez tekinthető a reakció fő termékének. A vékonyréteg lapon középső foltként jelentkező termék az irodalomban ismeretlen 17-(1-fenil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -olnak (**126**) bizonyult, azonban az említett körülmények között csak kis mennyiségben képződött. A leginkább apoláris terméket a 3 β -formiloxi-17-(1-fenil-5-pirazolil)androszta-5,16-diénként (**127a**) azonosítottuk. A vegyület képződésének lehetséges magyarázata, hogy a kiindulási anyag (**90**), a reakció körülményei között retro-*Claisen* kondenzációt szenved, és ezáltal az ecetsavas közegben egy vegyes anhidrid (hangyasav-ecetsav-anhidrid) képződik. Ez utóbbi vegyület a reakcióelegy fő termékével hangyasav-észtert (**127a**) képez. Egy összehasonlító kísérlet során a **101a**-t általunk előállított hangyasav-ecetsav vegyes anhidriddel reagáltatva **127a**-val azonos termékhez jutottunk. Az

1,3-dikarbonilok amin nukleofilok jelenlétében történő retro-*Claisen* kondenzációja nem ismeretlen az irodalomban, bár az ott leírt reakció magas hőmérsékletet igényel [86].



101, 127	R
a	H
b	Cl
c	CN
d	CH ₃
e	OCH ₃

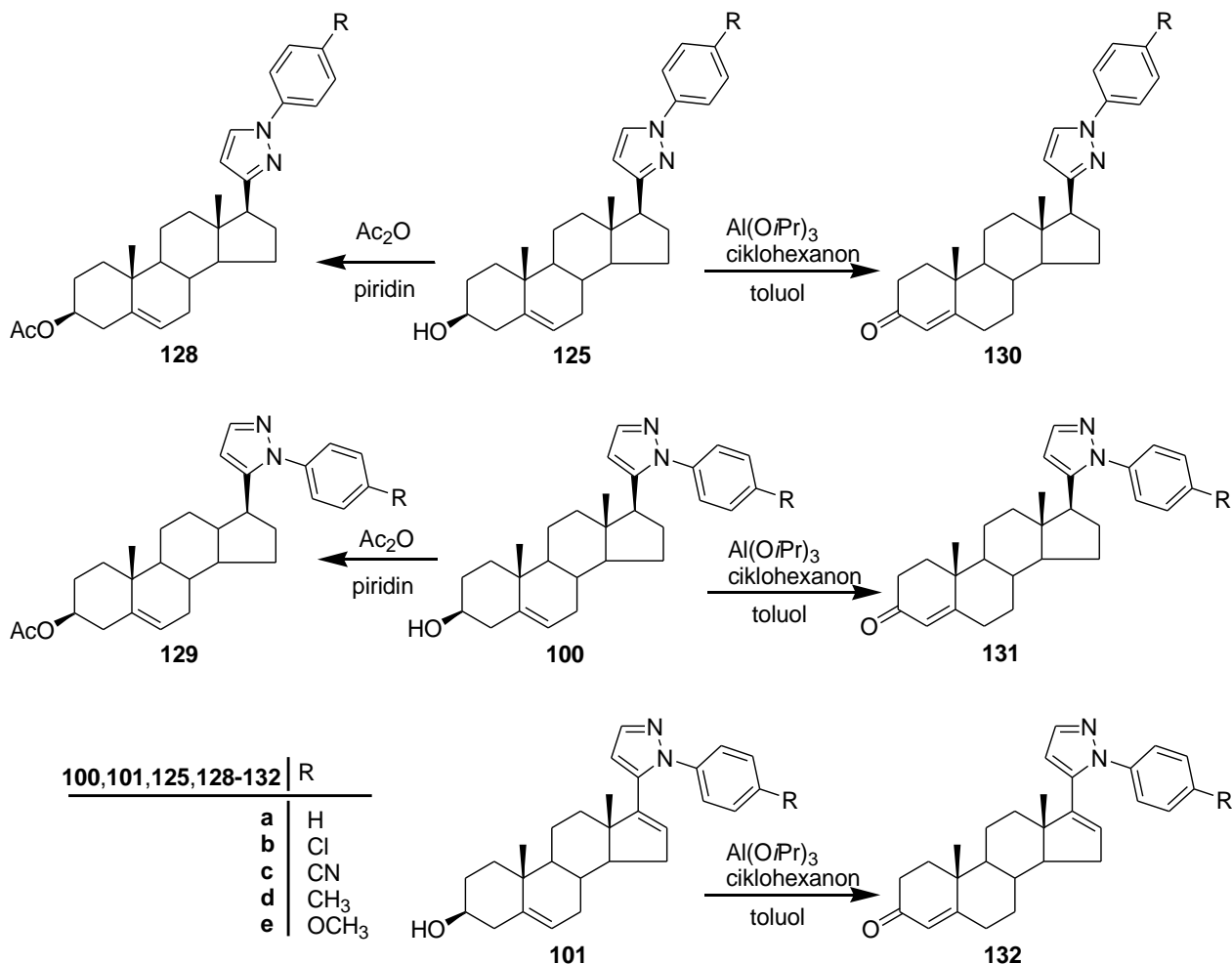
26. ábra

A szubsztituált fenilhidrazin származékokkal (**124b–e**) végzett átalakítások során megfigyelhető volt, hogy a Δ^{16} -származékok esetén a pufferelt közegben végzett reakciók kisebb mennyiségű 3-pirazolil regioizomerhez vezettek, mint a megfelelő 17 β -sorban végzett szintézisek. Az említett 3 β -formiloxi származékok minden esetben képződtek (**127a–e**). A **126a–e** vegyületek képződésének elősegítésére a már korábban alkalmazott Lewis savval katalizált előállítási módszert alkalmaztuk (B módszer). Ekkor azt tapasztaltuk, hogy a **126a–e** vegyületek mennyisége kis mértékben nőtt a termékelegyben, azonban az 5-pirazolokra vonatkozó hozamok csökkentek. A diklórmétánban vezetett reakciók során a reakcióelegyek alján sötétbarna anyagkiválás volt tapasztalható, amely etil-acetátban illetve acetonban oldhatatlannak bizonyult. Ezt a terméket a továbbiakban nem jellemeztük.

Az androszta-5,16-dién vegyületsorban keletkezett pirazol regioizomereket (**126a–e**, **101a–e**) szilikagél oszlopon végzett kromatográfiával szintén minden szubsztituált származék esetben el tudtuk választani egymástól. A fajlagos forgatási értékeknél korábban tapasztalt tendenciák ez esetben is megfigyelhetők voltak: az erősebben poláris regioizomerek (**101a–e**) negatívabb értékeket mutattak (-54 és -42 között) a kevésbé polárisakkal (**126a–e**) szemben (-30 és -11 között).

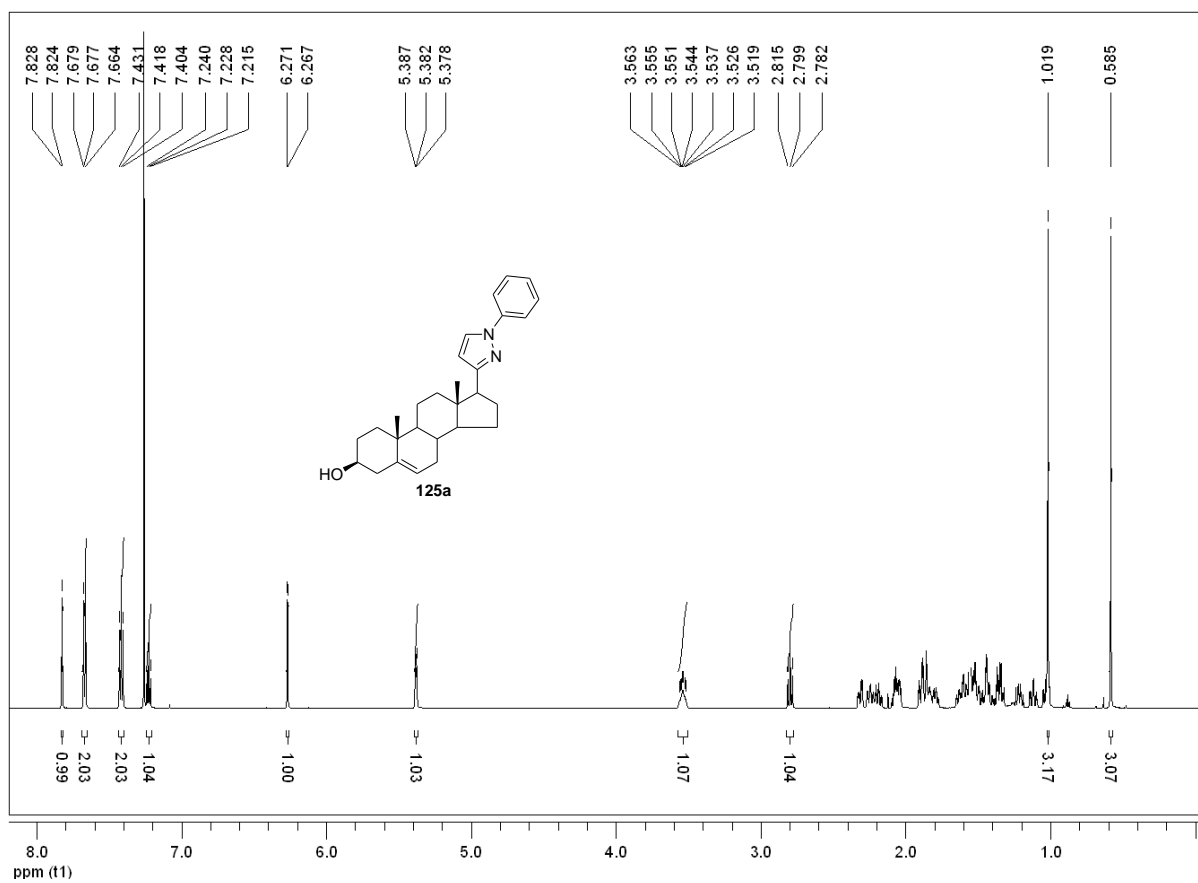
A **125a–e**, **100a–e** és **101a–e** 3 β -hidroxil funkciós csoportot tartalmazó termékek *Oppenauer* oxidációja Δ^4 -3-ketoszteroidokat eredményezett, melyekben a heterociklusok az átalakítás során változatlanul megmaradtak. A folyamat során az 5-ös helyzetű kettős kötés

átvándorol az A gyűrű 4-es helyzetébe. A folyamat hajtóereje a 4-es kettős kötés és a 3-as helyzetű oxocsoport közötti konjugációs kölcsönhatás kialakulása. A keletkezett termékek azonosítására ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópai módszereket alkalmaztunk. Mind a ^1H , mind a ^{13}C NMR mérések igazolták a heterociklus kiépülését.

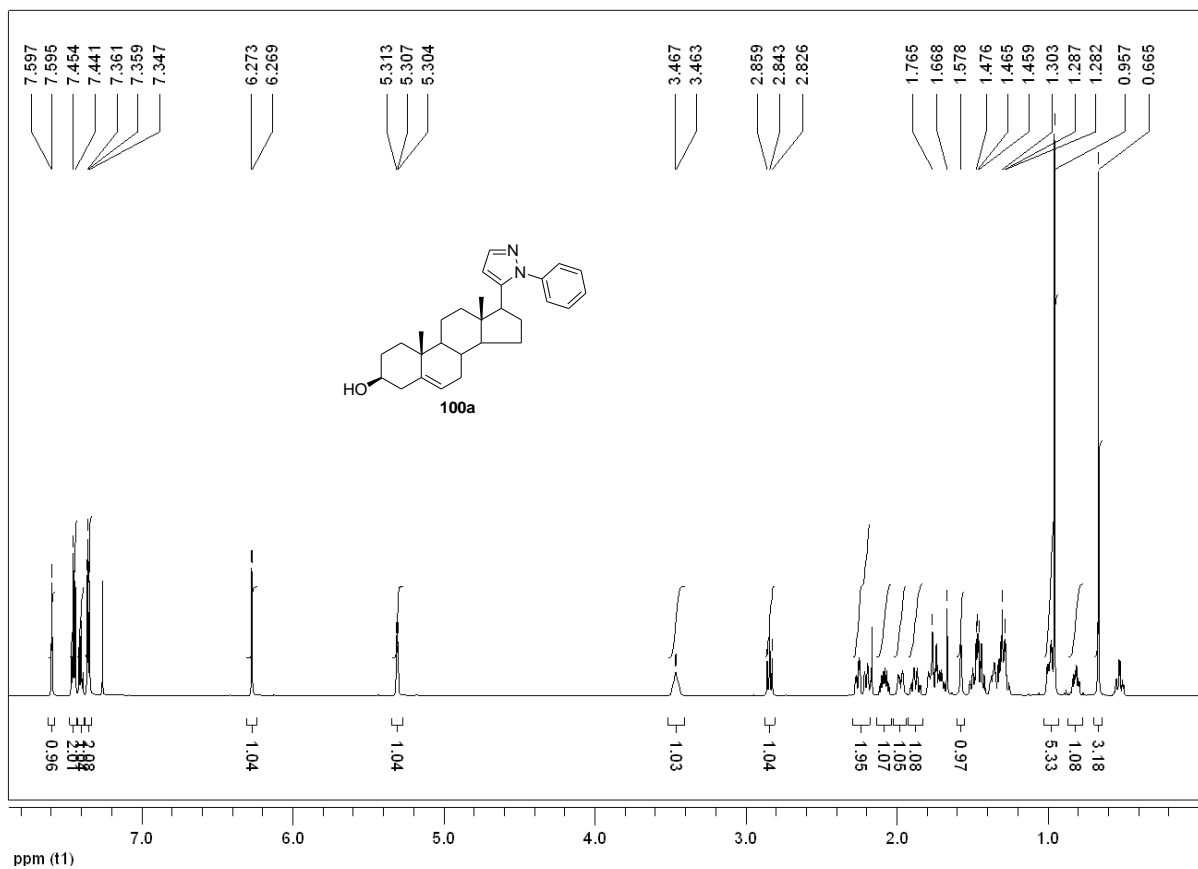


27. ábra

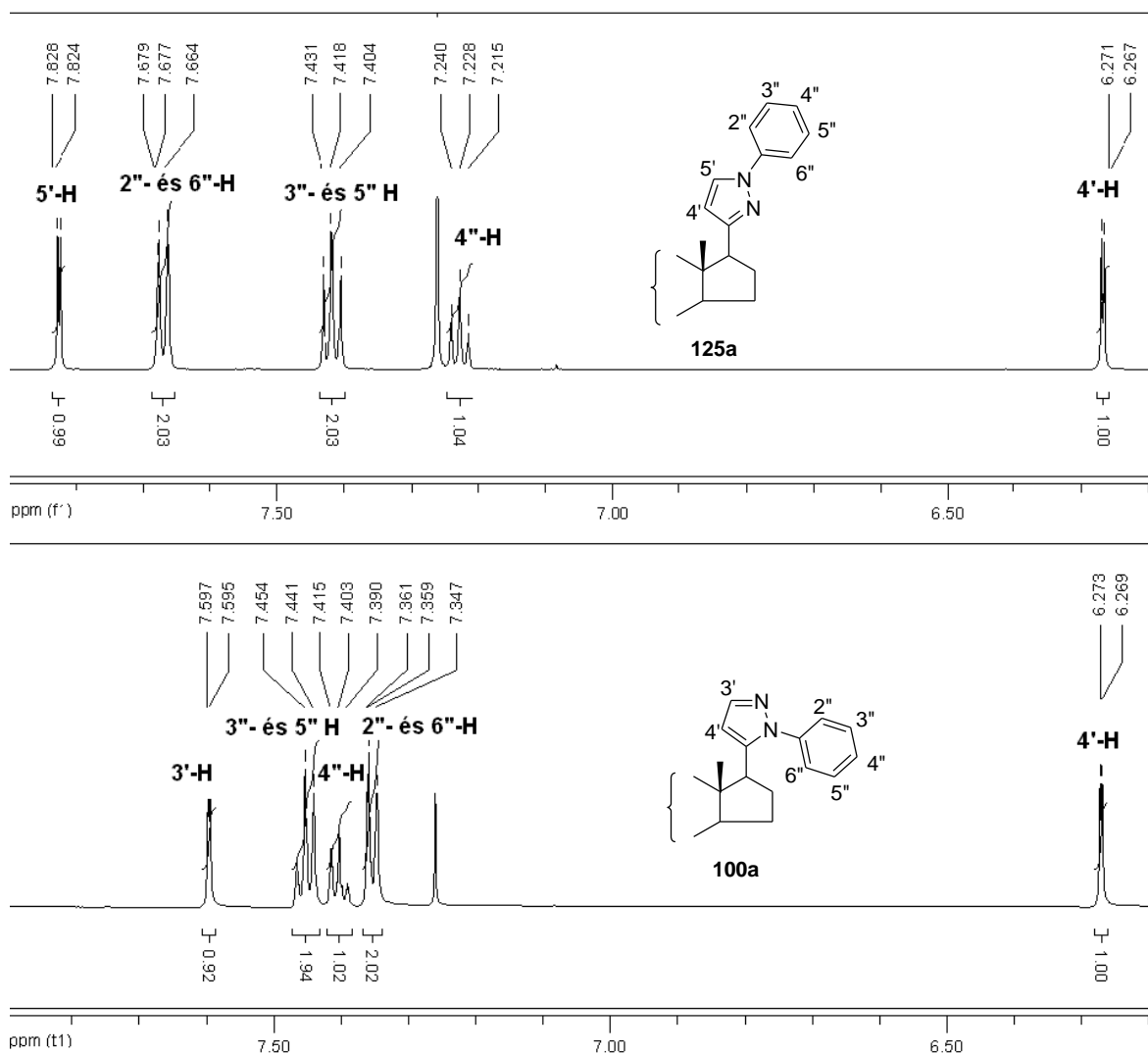
A ^1H NMR spektrumokon a heteroaromás gyűrű protonjai többnyire dublett felhasadással jelentkeznek az aromás tartományban, és jól elkülönülnek egymástól. A 4' helyzetű protonok minden esetben kisebb eltolódású jelet adnak, mint az 5' (**125a–e** esetén) (28. ábra), illetve a 3' helyzetűek (**100a–e**) (29. ábra). A ^{13}C spektrumokban az említett hidrogénekhez kapcsolódó szénatomok jelei, valamint a pirazolgyűrű harmadik, kvaterner szénatomja szintén megfigyelhető. A C-4' jele mindkét vegyületsorban 106 ppm körül jelenik meg, míg a **125a–e** vegyületek esetén a C-5' 127 ppm-nél, a **100a–e** sorozatban a C-3' jel pedig 139 ppm kémiai eltolódásnál figyelhető meg. Mind az ^1H , mind a ^{13}C NMR spektrumok aromás tartományában megjelennek továbbá a fenilcsoporthoz, illetve a *p*-szubsztituált fenilcsoporthoz rendelhető jelek.



28. ábra

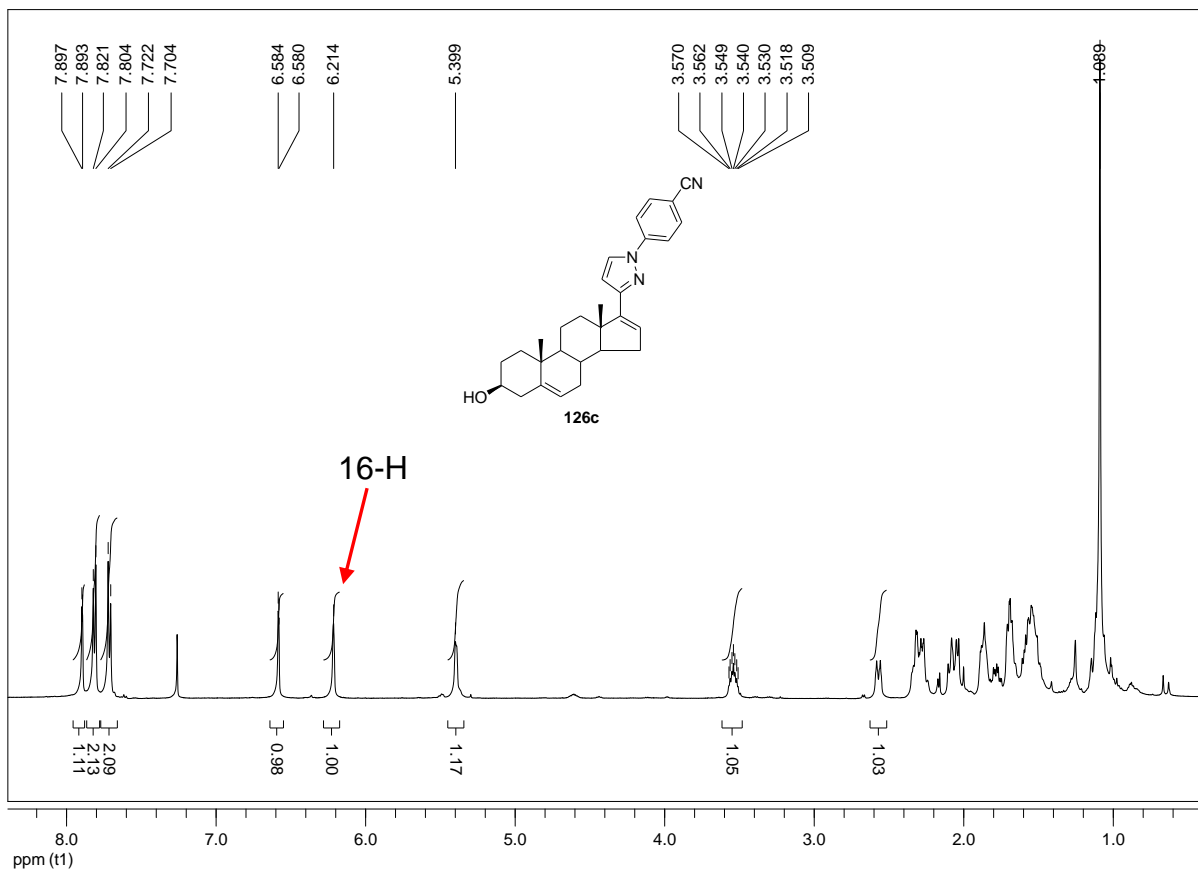


29. ábra

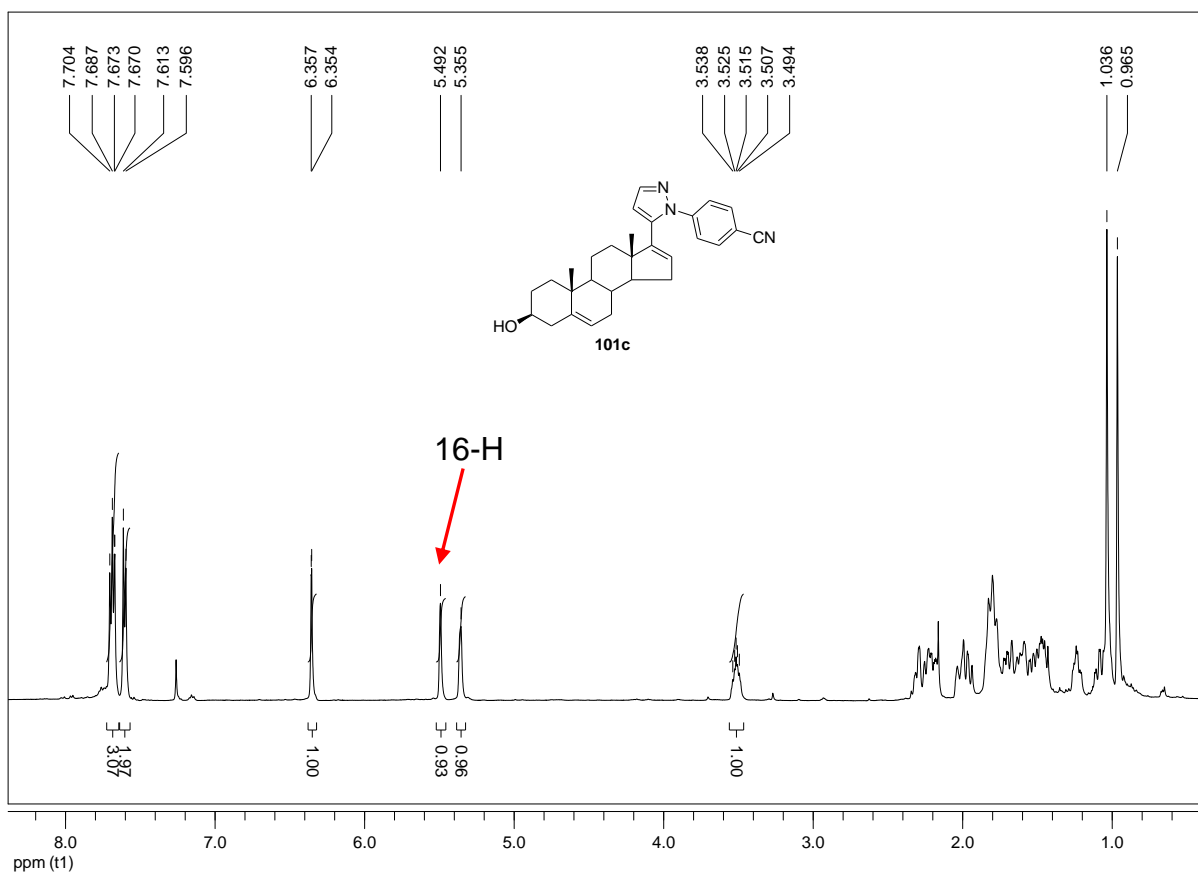


30. ábra

Az NMR spektroszkópai mérések nem csak a gyűrűzárási reakció lejátszódását igazolták, hanem olyan kémiai eltolódásbeli különbségekre is rávilágítottak, amelyek alapján a regioizomerek szerkezetbizonyítása megvalósítható volt. Az izomerek (**125a–e** és **100a–e**) ¹H NMR spektrumait összevetve a legszembetűnőbb különbség, hogy a 3-pirazolok (**125a–e**) 5'-H jele minden szubsztituált származék esetében nagyobb kémiai eltolódást mutat, mint az 5-pirazolok (**100a–e**) esetén a megfelelő 3'-H (30. ábra). A jelenség lehetséges magyarázata, hogy a **125a–e** izomerek esetén az 5'-H-hez közelebbi nitrogénhez kapcsolódó fenilcsoport mágneses anizotróp effektusa az 5'-H kémiai eltolódását megnöveli. Hasonló eltolódásbeli különbség nem szteránvázis *N*-fenilpirazolok regioizomerei esetén ismert az irodalomban [76]. A 4'-H jele ugyanakkor kevésbé függ a fenilcsoport helyzetétől, hiszen ez a proton egy távolabbi szénatomon helyezkedik el. Az említett különbségek a ¹³C NMR spektrumok megfelelő jeleinél (C-3', C-5') is megfigyelhetők.



31. ábra



32. ábra

A Δ^{16} vegyületsorban (**126a–e**, **101a–e**) a pirazol gyűrű jelei szintén az említett különbségeket mutatják, eltolódásértékeik összemérhetők a megfelelő telített származékok (**125a–e**, **100a–e**) heteroaromás jeleivel. Mindezek mellett megfigyelhető továbbá a telítetlen D gyűrűre jellemző 16-os helyzetű proton jele a kettős kötéses tartományban, azonban ennek kémiai eltolódásában is jelentős különbség mutatkozik a 3- és az 5-pirazolil vegyületsorok között. A **101a–e** esetében a 16-H az 5,34 és 5,49 ppm közötti tartományon jelenik meg, a **101a**, **101d** esetében átfed a B gyűrű kettős kötésének 6-H jelével. A **126a–e** spektrumain azonban a 16-H jel jóval nagyobb, ~6.17 ppm körüli értéknél jelentkezik. (A 16-H jelét a 31. és 32. ábrákon bejelöltük). A két vegyületsor szerkezetének lényeges különbsége, a fenilcsoport helyzete nagy valószínűséggel a C-16, C-17, C-3'(5'), C-4' atomok által meghatározott diéderes szögre is hatással van. Az **101a–e** esetén a fenilcsoport és a szteránváz közti sztérikus kölcsönhatás miatt a pirazolgyűrű kifordul a D-gyűrű síkjából, így a 16-os kettős kötés és a pirazolgyűrű konjugációja nem teljes, ellentétben a 3-pirazolokkal (**126a–e**), ahol az említett sztérikus okok nem jelentkeznek.

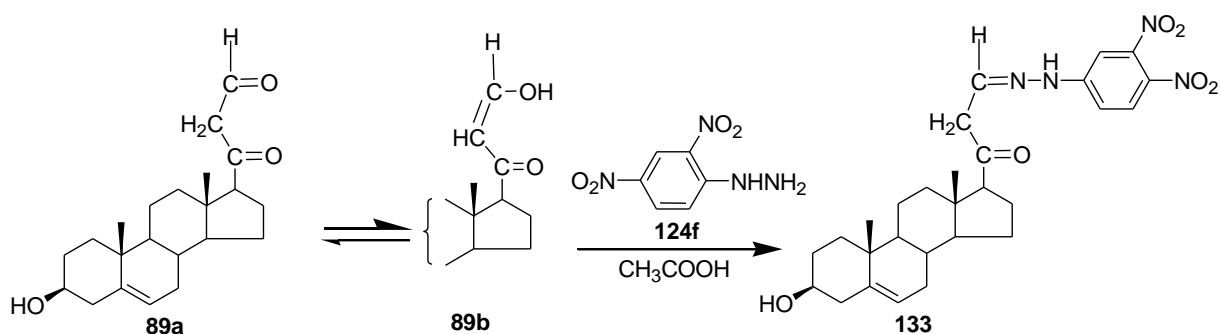
A **127a–e** vegyületek formiloxi csoportjának meglétét az ^1H NMR spektrumok 8,03 ppm-nél, valamint a ^{13}C spektrumok 160,6 ppm-nél megfigyelhető jele igazolja. A csoport 3-as helyzetét jelzi a 3-H jel kémiai eltolódásának megnövekedése a **101a–e** 3 β -hidroxil származékokhoz képest.

Az előállított Δ^4 -3-ketoszteroidok (**130a–e**, **131a–e**, **132a–e**) spektrumainak aromás tartománya teljes mértékben megfeleltethető a 3 β -hidroxil előanyagokénak. A 4-es helyzetű kettős kötés 5,7 ppm körül jelentkezik a ^1H NMR spektrumokon, a 3-as oxocsoport bizonyítéka a 200 ppm körül megjelenő ^{13}C NMR jel.

A regioizomerek képződését, illetve mennyiségi arányaik szubsztituensfüggését a következők szerint magyarázhatjuk. Az irodalmi megállapítások szerint az 1,3-dikarbonil funkciót tartalmazó kiindulási anyagok (**89**, **90**) 21-es helyzetű, azaz láncvégi karbonil csoportja a reaktívabb, bár ezen szüntön ekvivalensek főként a 21-hidroximetilidén formában fordulnak elő ecetsavas közegben (**89b**, **90b**) [53, 55], továbbá a fenilhidrazin -NH₂-csoportja tekinthető nukleofilebbnek. A reagens *p*-helyzetű elektronküldő szubsztituensei az NH₂-csoportjának nukleofilítást megnövelik, ezért az a 20-as helyzetű karbonil szénatomon is támad, és ebben az esetben jelentős lehet a 3-pirazolil izomerek (**125a–e**, **126a–e**) mennyisége. Az elektronvonzó szubsztituensek ugyanakkor lecsökkentik a reagens nukleofilítást, ezáltal a **89** illetve a **90** a kisebb mennyiségben jelen lévő 1,3-dikarbonil formájának (**89b**, **90b**) láncvégi karbonilcsoportjával lép reakcióba. Ezért az említett esetekben csak kevés 3-pirazolil izomer képződik. Ugyanakkor a **90** esetében a 16-os kettős

kötéssel kialakuló konjugációs kölcsönhatás csökkenti a 20-as helyzetű karbonilcsoport reaktivitását, ezáltal a nukleofil reagens támadása számára ez a csoport kevésbé lesz kedvező. Ezzel megmagyarázhatjuk, hogy az androsztadién származékok esetében az 5-pirazolok nagyobb arányban képződnek (**126a–e**).

Néhány nem szteránvázás 1,3-dikarbonil vegyület szubsztituált hidrazinokkal végzett reakciója esetén egy dihidroxipirazolidin átmeneti termék jelenlétét igazolták [81]. Elvégzett kísérleteink esetén azonban a megfelelő monohidrazon köztermékeket (**A**, **B**, **C**, **D**) sem zárhatjuk ki. Ez utóbbiak meglétét az erősen elektronvonzó szubsztituenseket tartalmazó 2,4-dinitrofenilhidrazinnal végzett gyűrűzárási reakció indokolja, amely esetén sikerült a megfelelő 22-monohidrazon származékot (**133**) izolálnunk. A szteránvázás 1,3-dikarbonil vegyületek monohidrazon képződésére további példa a 16-hidroximetilidén-13 α -androszt-5-én-17-on 2,4-dinitrofenilhidrazinnal végzett reakciójának terméke [87].



33. ábra

További kísérletek során megállapítottuk, hogy ecetsavas közegben, néhány csepp tömény sósav hozzáadásával szintén meg lehet növelni a 3-pirazolil izomer arányát, amelyből arra következtethetünk, hogy a *Lewis* és *Brønsted* savak (ez utóbbiak protonálás révén) azonos hatást fejtenek ki a *Lewis* savak esetében vizsgált gyűrűzárási reakcióra.

2.3.2. Androszt-5-én és androszta-5,16-dién vázas metoxikarbonil pirazolok előállítása

A D gyűrűben telített, valamint a 16-os helyzetben kettős kötést tartalmazó 17-(1-aril-3-pirazolil) (**125a–e**, **126a–e**) és 17-(1-aril-5-pirazolil) (**100a–e**, **101a–e**) származékok előállítása után a pirazolgyűrűn metoxikarbonil-csoportot tartalmazó szteroidokat állítottuk elő. Hasonló szerkezeti elemet tartalmazó nem szteránvázas vegyületekről igazolták, hogy antiproliferatív hatásuk jelentős [74, 78].

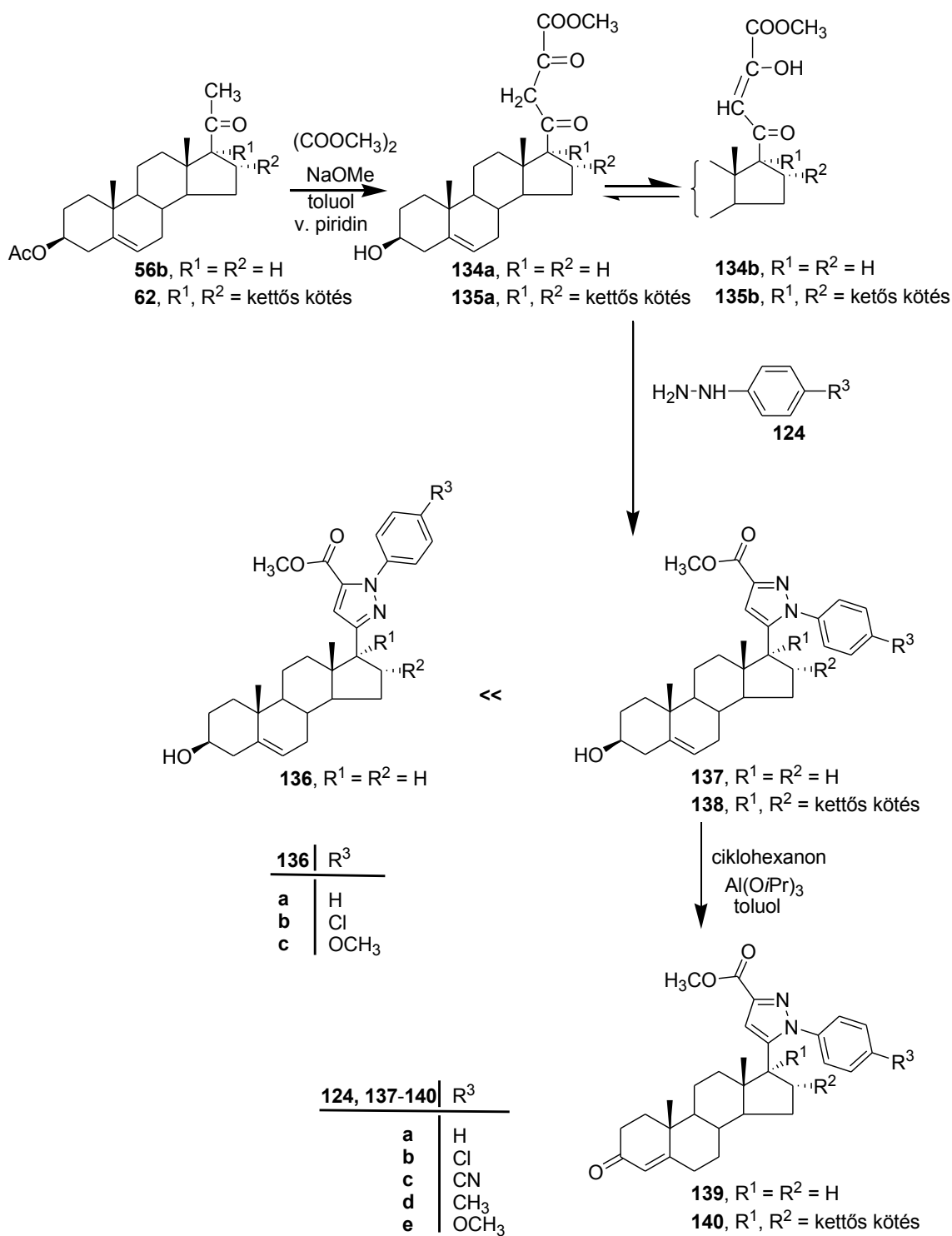
A megfelelő szüntön ekvivalensek ez esetben a 3 β -hidroxi-21-metoxalil-pregn-5-én-20-on (**134**), illetve a 3 β -hidroxi-21-metoxalil-pregna-5,16-dién-20-on voltak (**135**). A **89** vegyületnél alkalmazott előállítási módszerhez hasonlóan a 3 β -acetoxipregn-5-én-20-on (**56b**) dimetil-oxaláttal, nátrium-metilát jelenlétében végzett *Claisen* kondenzációja csaknem kvantitatív termeléssel vezetett a kívánt 3 β -hidroxi-21-metoxalil-pregn-5-én-20-onhoz (**134**). A megfelelő telítetlen származék előállítása során (**135**) azonban ismét nehézséget jelentett a metilát-ion 16-os kettős kötésre történő *Michael* addíciójának lehetősége. Ennek elkerülésére a *Pelc* és *Hodková* által leírt szintézismódszert [56] kiterjesztettük a 3 β -hidroxi-21-metoxalil-pregna-5,16-dién-20-on **135** előállítására is. Azonos kísérleti körülmények alkalmazása mellett nátrium-metilát és dimetil-oxalát piridines oldatához **62**-t hozzáadva **135**-höz jutottunk. Ezt követően az előállított szüntön ekvivalensek fenilhidrazinnal (**124a**), illetve szubsztituált fenilhidrazinokkal (**124b–e**) végzett gyűrűzárási reakcióit valósítottuk meg.

Az elvégzett vizsgálatok során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

(1) az újonnan szintetizált előanyagok gyűrűzárási reakciói esetén is megjelennek-e a korábbi kísérletekben megfigyelt pirazol regioizomerek?

(2) amennyiben képződnek az említett izomerek, az oldallánc metoxikarbonil-csoportjának szterikus, illetve elektronikus effektusai hogyan befolyásolják ezek arányát?

A D gyűrűben telített **134** származék kálium-acetáttal pufferelt ecetsavban végzett gyűrűzárási reakcióinál azt tapasztaltuk, hogy a képződött izomerek aránya a metoxikarbonil-csoportot nem tartalmazó **125a–e** és **100a–e** vegyületekével összehasonlítva jelentősen eltolódott a polárisabb termékek felé, melyeket NMR spektroszkópiával a 17 β -(1-fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3 β -olként (**137a**) valamint a megfelelő szubsztituált származékaiként azonosítottunk (**137b–e**).



34. ábra

A korábban $BF_3 \cdot OEt_2$ -katalízissal végzett B módszer a **134** esetében nem változtatta meg jelentősen a puffereelt ecetsavas módszernél tapasztalt termékarányt, ezért ezt az eljárást a többi származéknál nem alkalmaztuk. A megfelelő Δ^{16} -telítetlen metoxikarbonil szüntron ekvivalens (**135**) a gyűrűzárási reakciói regioszelektívnek tekinthető módon vezettek a

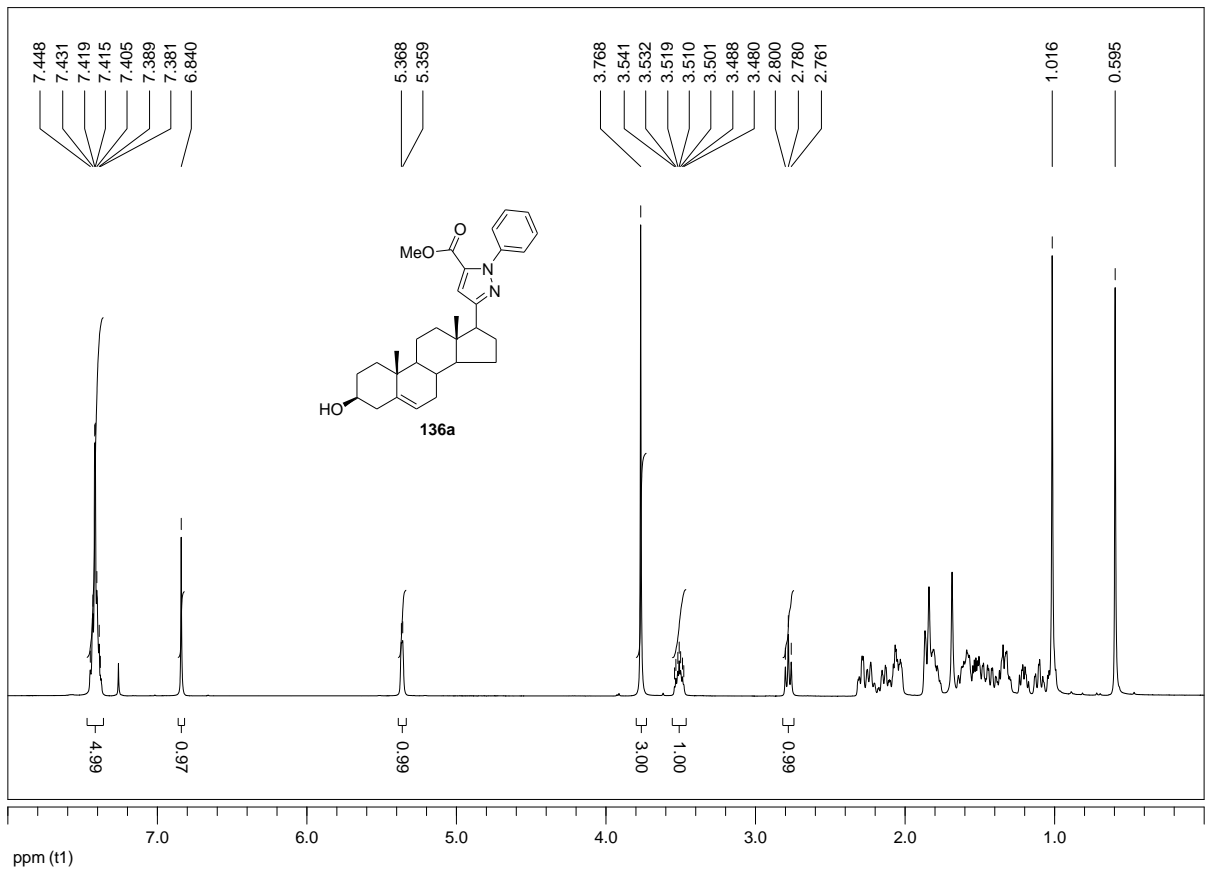
polárisabb izomer keletkezéséhez (**138a–e**), mivel az apolárisabb 3-pirazolok ez esetben olyan kis mértékben képződtek, hogy ezeket az általunk alkalmazott kromatográfiás módszer segítségével nem sikerült izolálni.

A jelenség lehetséges magyarázata, hogy a **134** és **135** kiindulási anyagok metoxikarbonil-csoportjának elektronvonzó tulajdonsága megnöveli a 22-es helyzetű karbonilcsoport elektrofilitását. Ennek következménye, hogy a fenilhidrazin NH₂-csoportjának a gyűrűzárás irányát meghatározó nukleofil támadása ezen a szénatomon könnyebben megy végbe, ezáltal az 5-pirazolil regioizomer kerül túlsúlyba a termékelegyben. A **135** vegyület esetén a metoxikarbonil-csoportnak a 22-es szénatom elektrofilitására gyakorolt hatása mellett a kettős kötés korábban tárgyalt hatása is érvényesül, és ezek együttes eredményeként a gyűrűzárási reakciók regioszelektív módon vezetnek a megfelelő 3-metoxikarbonil-5-pirazolil izomerekhez (**138**).

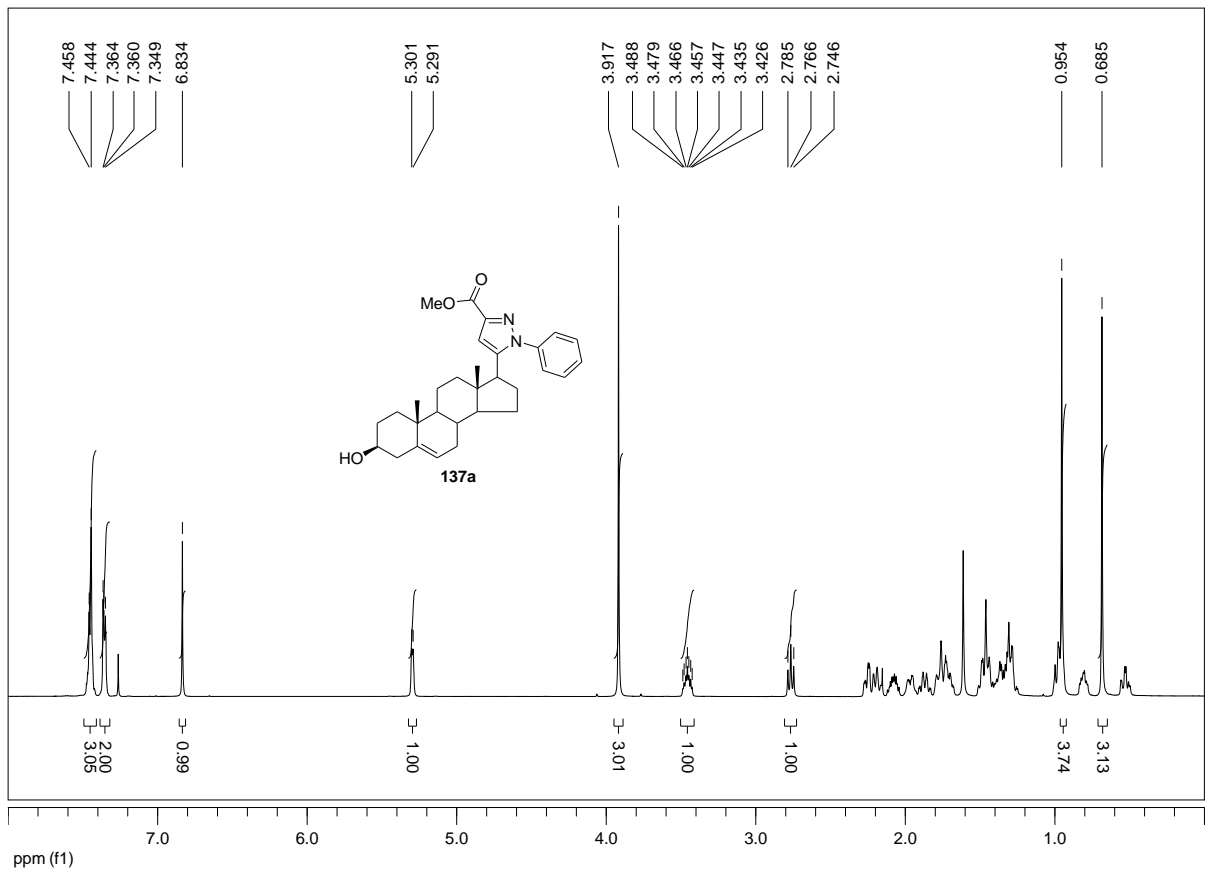
Az **137a–e** és **138a–e** vegyületeket a korábbiakhoz hasonlóan *Oppenauer* oxidációval alakítottuk át a megfelelő Δ^4 -3-ketoszteroid származékaikká (**139a–e**, **140 a–e**). A gyűrűzárási reakciók lejátszódását ezeknél a származékoknál is NMR spektroszkópiával igazoltuk.

Az **136a–c** és **137a–e** vegyületek ¹H és ¹³C NMR spektrumai a metoxikarbonil-csoportot nem tartalmazó pirazolokhoz (**125a–e**, **100a–e**) hasonló képet mutatnak. A vegyületek spektrumain továbbá megjelenik a metoxikarbonil-csoport jele, amely az 5-pirazolil származékok (**137a–e**) esetén 3,91 ppm körül, míg az előállított 3-pirazolil izomereknél (**136a–c**), 3,77 ppm-nél jelenik meg. Ez a különbség szintén a fenilcsoport anizotróp effektusával magyarázható. További különbséget mutat a ¹³C NMR spektrumok összehasonlításakor a pirazolgyűrű C-4' jele, amely a 3-pirazolil sorban (**136a–c**) 111–112 ppm körül, míg a megfelelő 5-pirazolil származékoknál (**137a–e**) 106–108 ppm-nél figyelhető meg, ugyanakkor a 4'-H jele nem mutat jellemző eltérést a két vegyületsort összehasonlítva. Az észtercsoport karbonil szénének jele 3-pirazolil származékoknál (**136a–c**) 160, míg ezek **137a–e** regioizomerei esetében 163 ppm-nél jelentkeznek.

A D gyűrűben telítetlen metoxikarbonil vegyületeknél (**138a–e**) továbbá megjelennek a 16-os kettős kötés jelei mind a ¹H mind a ¹³C NMR spektrumokon, a 16-os proton jele a *p*-tolil és *p*-metoxi származékoknál (**138d**, **138e**) átfed az 5-ös helyzetűével.



35. ábra



36. ábra

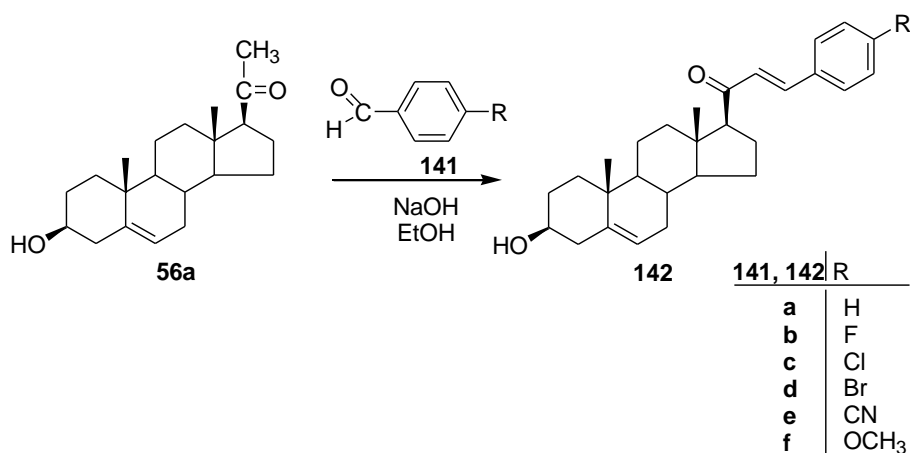
2.3.3. 17 β -Pirazolinilandroszt-5-én származékok előállítása

A pirazolgyűrűt tartalmazó származékok szintézisét követően olyan exo-heterociklusos szteroidokat állítottunk elő, amelyek a szteránváz 17-es helyzetében részlegesen telített heterociklust, a pirazolból levezethető pirazolingyűrűt tartalmaznak. A célvegyületek esetén a korábbiakkal ellentétben a fenilcsoport a heterociklushoz szénatomon keresztül kapcsolódik.

Pirazolinok előállítására számos szintézislehetőség kínálkozik [88]. *Pelc* és *Hodková* 17 β -pirazolinil-szteroidokat állított elő a 17 β -[3(5)-pirazolil]androszt-5-én-3 β -ol (**91**) platina-oxid katalízissel végzett részleges hidrogénezésével [56].

Banday és munkatársai a 3 β -hidroxi-benzilidénpregn-5-én-20-onból és szubsztituált származékaiból (**142a**, **142b**, **142f**) kiinduló szintézissel állítottak elő androsztánvázis pirazolinokat. A reakcióikat ecetsavban végezték, és reagensként hidrazin-hidrátot használtak [73]. Bár elvben a reakció során androszt-5-én vázas pirazolinok 5'*R* és 5'*S* epimereinek képződésére van lehetőség, a szerzők erről nem tesznek említést.

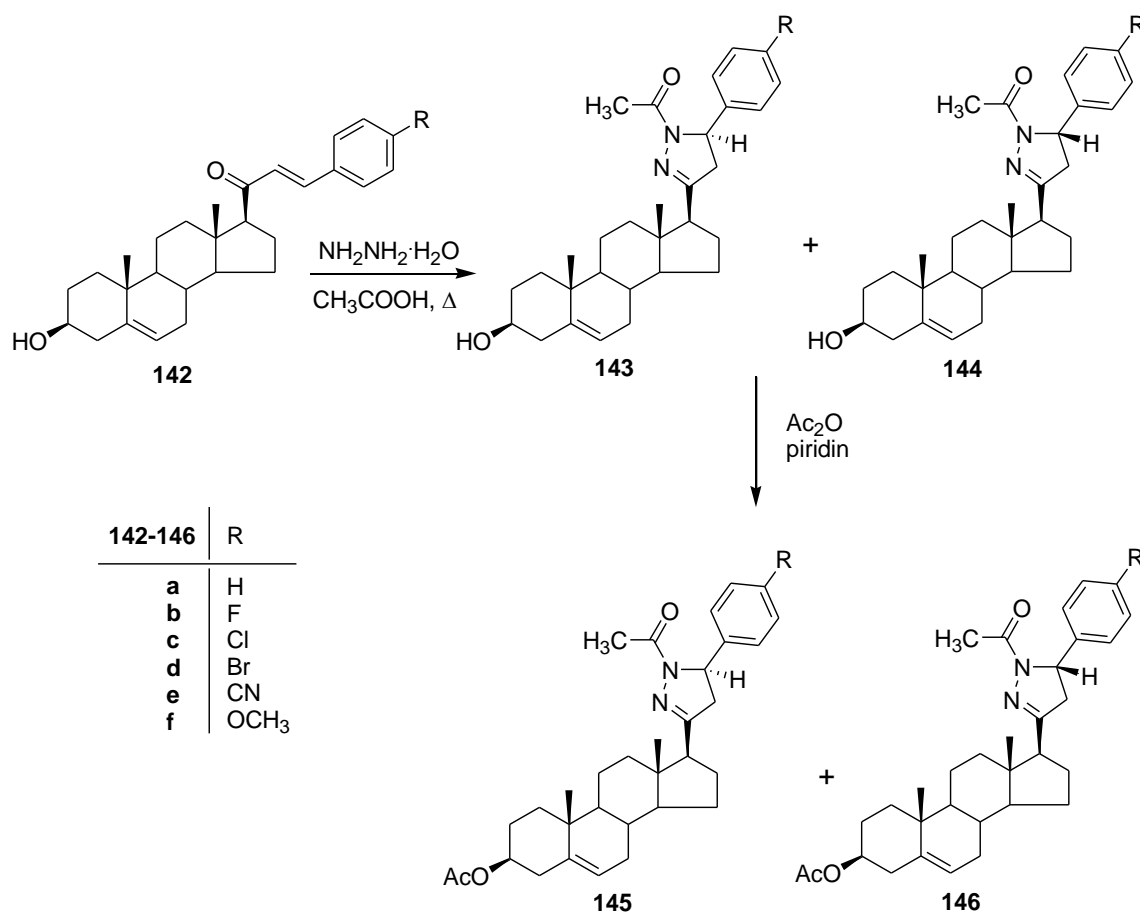
A reakciót az irodalomban leírtak szerint megismételtük, hogy a gyűrűzárás sztereokémiai irányítottságát, illetve az esetlegesen képződő izomerek fizikai tulajdonságait és biológiai aktivitását megvizsgáljuk. A szintézis első lépése ez esetben is a pregnenolon (**56a**) oldalláncának átalakítása volt, melyet a *Banday* és munkatársai által leírtak szerint [89] etanolban, NaOH katalízissel *p*-helyzetben különbözőképpen szubsztituált aromás aldehidekkel (**141a–f**) reagáltattunk. A reakció szobahőmérsékleten 12 óra alatt végbement, és jó hozammal kaptuk a 3 β -hidroxi-21-benzilidénpregn-5-én-20-ont (**142a**), illetve a fenilcsoporton *p*-szubsztituált származékait (**142b–f**) (37. ábra):



37. ábra

A reakcióelegy feldolgozása és az acetonból történő átkristályosítás után végzett vékonyréteg-kromatográfiai ellenőrzés szerint az előállított termékek megfelelő tisztaságúak voltak, kromatográfálást nem igényeltek. Az előállított vegyületek szerkezetét ^1H és ^{13}C NMR spektrumaik segítségével igazoltuk. Az NMR mérések egyik fő célja a kondenzációs reakcióban újonnan keletkező 21-es helyzetű kettős kötés geometriájának megállapítása volt, amely *transz* (*E*) geometriájúnak bizonyult. Az **142a** vegyület előállítására vonatkozó szakirodalomban [89] ugyan nem említik a 21-es helyzetű kettős kötés *E/Z* izomériájának szerkezetbizonyítását, azonban *Shan* és munkatársai a $3\alpha,7\alpha,11\alpha$ -trihidroxi-pregn-5-en-20-onból szubsztituált benzaldehidekkel történő aldol-kondenzációval szintén olyan benzilidén származékokhoz jutott, amelyekben a 21-es kettős kötés *transz* (*E*) geometriájú [90].

A továbbiakban az előállított α,β -telítetlen karbonil funkciót tartalmazó származékok (**142a-f**) ecetsavban, hidrazin-hidráttal történő gyűrűzárási reakcióját valósítottuk meg (38. ábra):



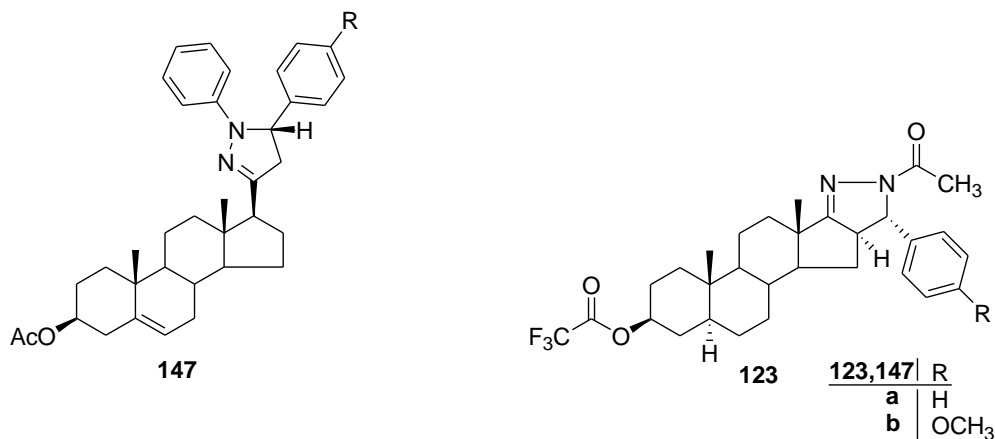
38. ábra

A szintézis során azt tapasztaltuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékleten a feleslegben alkalmazott hidrazin-hidráttal nem mutatott jelentős átalakulást. Forralással azonban 2 óra alatt valamennyi származék esetében teljes átalakulást értünk el. Amennyiben a reakció követéséhez használt vékonyréteg-kromatográfiás technikánál *terc*-butil-metil-étert használtunk eluensként, megállapítható volt, hogy a reakció két termék keletkezéséhez vezetett. A vékonyréteglapon megjelenő két folt közül az alsó – a polárisabb termékhez tartozó – bizonyult intenzívebbnek, ez a jelenség szintén minden származék esetében megfigyelhető volt [91].

Tapasztalataink azt mutatták, hogy a szilikagél oszlopon végzett elválasztás csak a *p*-ciano származék (**143e**, **144e**) esetén járt részleges sikerrel. A vékonyréteg-kromatográfiánál eredménnyel alkalmazott *terc*-butil-metil-éter az oszlopon végzett elválasztás során túl poláris eluensnek bizonyult, ennek hexánnal történő polaritáscsökkentése azonban a termékek elválasztás közben történő kikristályosodásának veszélyét vonta maga után. A megoldás végül a nyers termékegyekből, piridin és ecetsav-anhidrid keverékével képzett 3 β -acetátok (**145a–f**, **146a–f**) oszlopkromatográfiás elválasztása volt, ez az eljárás minden származék esetén sikeresnek bizonyult.

Az elválasztott acetátokat ezt követően *Zemplén* szerinti dezacetilezéssel visszaalakítottuk a 3 β -hidroxi származékokká (**143a–f**, **144a–f**). Az elválasztott termékek szerkezetét a kiindulási vegyületekéhez hasonlóan NMR spektroszkópiával bizonyítottuk. A mérések alapján a nagyobb mennyiségben keletkezett, polárisabb termékek az (5'*S*)17 β -(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -ol (**144a**) és szubsztituált származékai (**144b–f**) míg a kisebb mennyiségű, kevésbé poláris termékek ezek (5'*R*) epimerei (**143a–f**). Az elválasztás előtti termékegyekből végzett ¹H NMR spektroszkópiai mérések alapján megállapítható volt, hogy az epimerek aránya (5'*R* / 5'*S* = 1:2), függetlenül attól, hogy a különbözőképpen szubsztituált kiindulási anyagok közül melyikkel végezzük a gyűrűzárási reakciót. A nyers termékegyek vizsgálata azt is igazolta, hogy a pirazolingyűrű NH-csoportjának acetileződése még az ecetsavas reakcióelegyben végbement. Ez tehát nem az elválasztás érdekében, ecetsav-anhidriddel végzett acetilezés eredménye.

A szakirodalomban a szteránvázis vegyületekkel végzett hasonló reakciók bizonyos esetekben sztereoselektív módon játszódnak le. *Catsoulacos* és *Stassinopoulou* [92] a 3 β -acetoxi-benzilidénpregn-5-én-20-ont, valamint a *p*-helyzetben metoxicsoportot tartalmazó származékát etanolban forralva savkatalízis alkalmazásával fenilhidrazinnal reagáltatták (39. ábra):

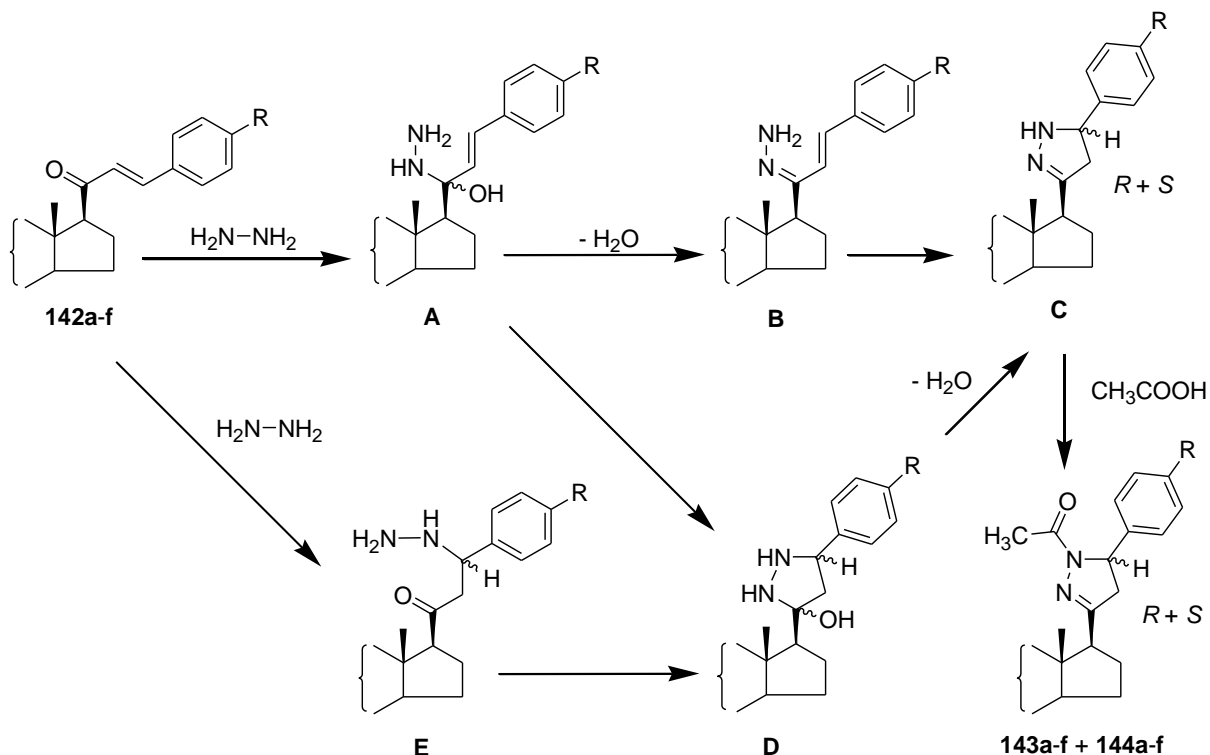


39. ábra

A reakció eredményeképpen olyan 1,5-difenilpirazolin származékokat nyertek (**147a, b**), amelynek újonnan kialakult 5' aszimmetriacentruma *S* konfigurációjú volt, és amely vegyület egyedüli termékként keletkezett a reakció során. A szerzők a gyűrűzárási reakció nagyfokú sztereoselektivitására nem adnak részletes magyarázatot. Feltételezik viszont, hogy a reakciómechanizmus kezdeti lépése a kiindulási benzilidén vegyület 20-hidrazonjának képződése. Ennek a köztiterméknek az előállítására és izolálására tett kísérleteik azonban – melyek etanolban, de savkatalízis nélkül történtek – nem vezettek eredményre.

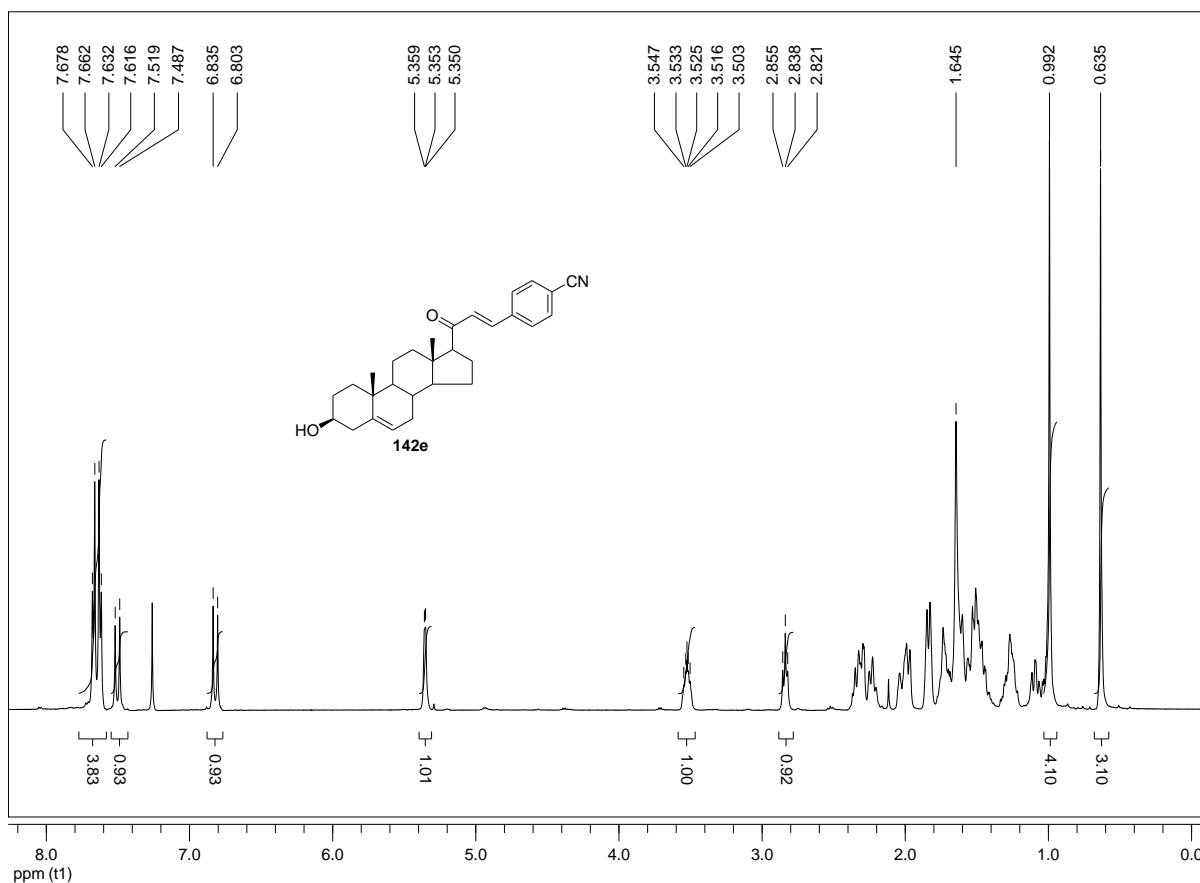
Amr és munkatársai a 3 β -trifluoroacetoxi-16(*E*)-fenil-metilén-5 α -androsztán-17-ont hidrazin-hidráttal reagáltatva azt tapasztalták, hogy a gyűrűzárási reakció során csak egyetlen diasztereomer keletkezik (**123a**) [72] (39. ábra). A megfelelő *p*-metoxi származék esetén hasonló következtetésre jutottak (**123b**). A *D* gyűrűhöz kondenzált pirazolin gyűrűben a keletkező új kiralitáscentrumok konfigurációját (16*R*, 5'*S*) NMR spektroszkópiai mérésekkel igazolták.

A **143a–f** és **144a–f** epimerek képződésére a telítetlen ketonok és hidrazinszármazékok reakciójára vonatkozó irodalmi adatok alapján az alábbi mechanizmusokat tételezhetjük fel. A legelterjedtebb mechanizmus-elképzelés szerint a reakció első lépése a hidrazin nitrogénjének támadása a karbonilcsoportra [72, 88, 92]. Az általunk vizsgált rendszer esetén a 20-as karbonilcsoporton végbemenő nukleofil támadás iránya (az ábrázolt konformáció esetén) függhet a 18-as anguláris metilcsoport szterikus hatásától, ennek következtében a kialakuló új kiralitáscentrum konfigurációjára az említett β térállású metilcsoport aszimmetrikus indukciót gyakorol (40. ábra).



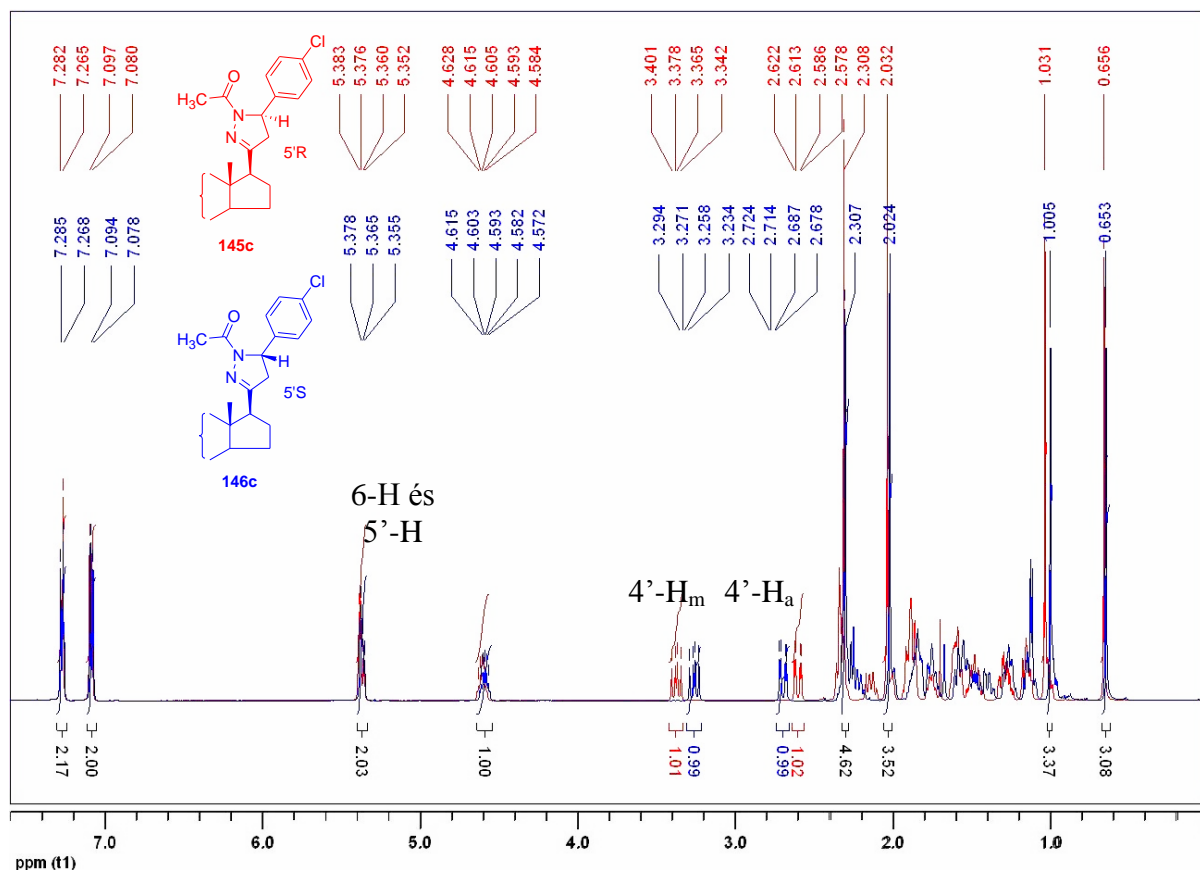
40. ábra

Amennyiben a reakció az **A-B-C** úton halad, úgy a vízkilépéssel járó **B** hidrazon kialakulása során az említett kiralitáscentrumot elveszítjük, így az már nem gyakorol hatást a gyűrűzárás során újonnan kialakuló aszimmetriacentrum konfigurációjára. Az epimerek arányában minden esetben megfigyelt különbség a hidroxipirazolidin (**D**) átmeneti terméken keresztül haladó **A-D-C** reakcióutat valószínűsíti. Ennek során a C-20 kiralitáscentrum a gyűrűzárás során megmarad, így a kettős kötés egyik oldala a *Michael* addíció szempontjából kedvezményezetté válik. Ilyen módon tehát az általunk vizsgált rendszerben (**142a-f** vegyületeknek a 40. ábrán bemutatott konformációja esetén) a hidrazin nitrogénje nagyobb valószínűséggel támad a kedvezményezettebb α oldalról, és ez a gyűrűzárás során az 5'S termék túlsúlyát eredményezi. A reakció mechanizmusára vonatkozó irodalmi megállapítások alapján egyes esetekben a *Michael*-addíció megelőzheti a karbonil szénatomon történő hidrazonképzést. Ennek megfelelően az **E-D-C** reakcióút is vezethet a **143a-f** és **144a-f** termékek képződéséhez, azonban ezt olyan esetekben figyelték meg, amikor a reakcióelegyhez katalitikus mennyiségű piperidint adtak [88].



41. ábra

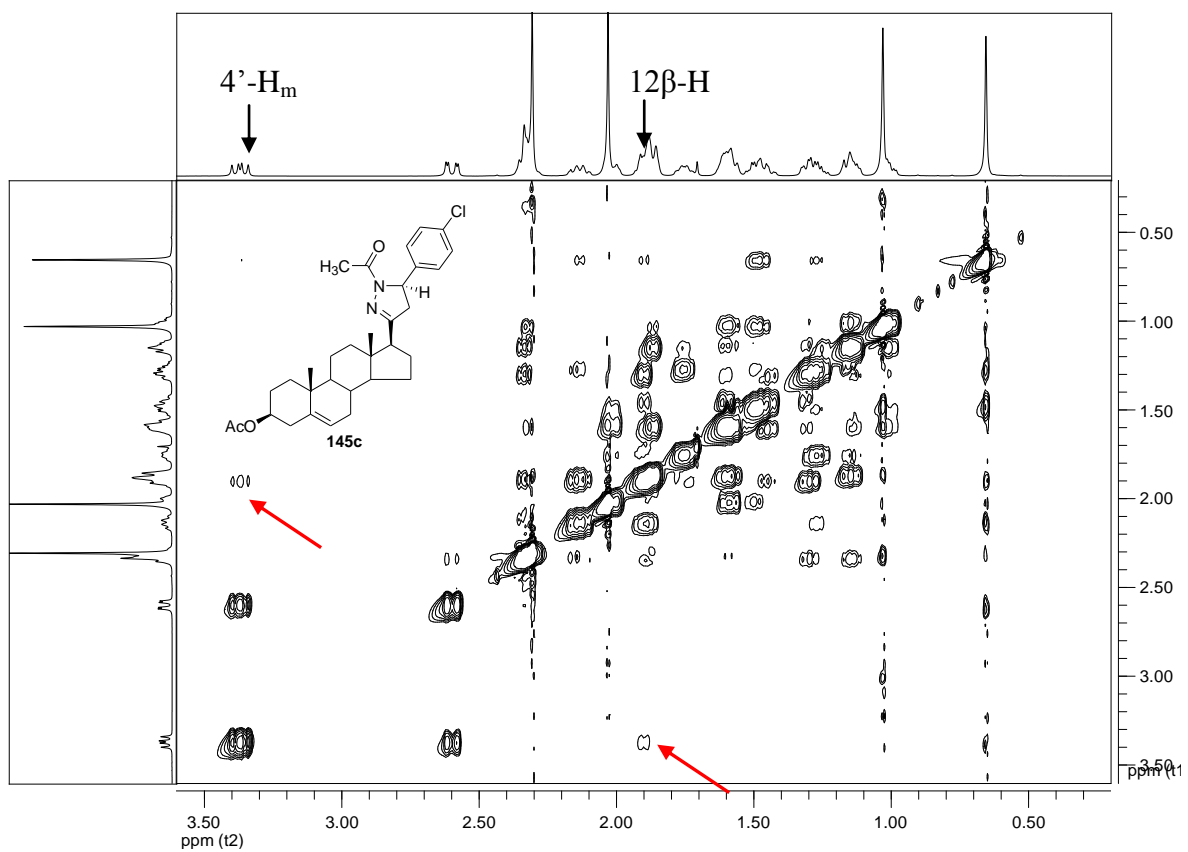
A 21-benzilidénpregn-5-én vegyületek (**142a–f**) szerkezetbizonyítását ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiával végeztük. A mérések egyik fő célja a kondenzációs reakcióban újonnan keletkező 21-es helyzetű kettős kötés geometriájának megállapítása volt. A ¹H NMR spektrum kettős kötésekre jellemző tartományában a 6-os H jele látható, azonban a fenilcsoporttal konjugációban lévő 21-es helyzetű kettős kötés protonjainak jeleit ennél nagyobb ppm értékeknél találjuk (41. ábra). Ezen egymással csatoló protonokra utaló dublettek a *p*-CN származék (**142e**) esetén különülnek el legjobban a fenilcsoport jeleitől (6,82 és 7,50 ppm-nél). A csatolási állandó az 500 MHz-es készüléken mért spektrum esetén 16,0 Hz, amely transz helyzetű protonokra jellemző, ilyen módon tehát a kettős kötés *E* geometriáját bizonyítottuk. A már említett fenilcsoport protonjainak jeleit – a *p* helyzetű szubsztituenstől függően – 6,89 és 7,68 ppm között találjuk. A ¹³C NMR spektrumban 21-es helyzetű kettős kötés (C-21: 124–130 ppm, C-22: 139–141) valamint az aromás gyűrű szénatomjainak jelei (114–164 ppm) a megfelelő eltolódás tartományban jelennek meg. A spektrum további jellegzetessége a 199,9 ppm-nél megfigyelhető kvaterner C atom jele, amely a 20-as helyzetű karbonilcsoporthoz rendelhető.



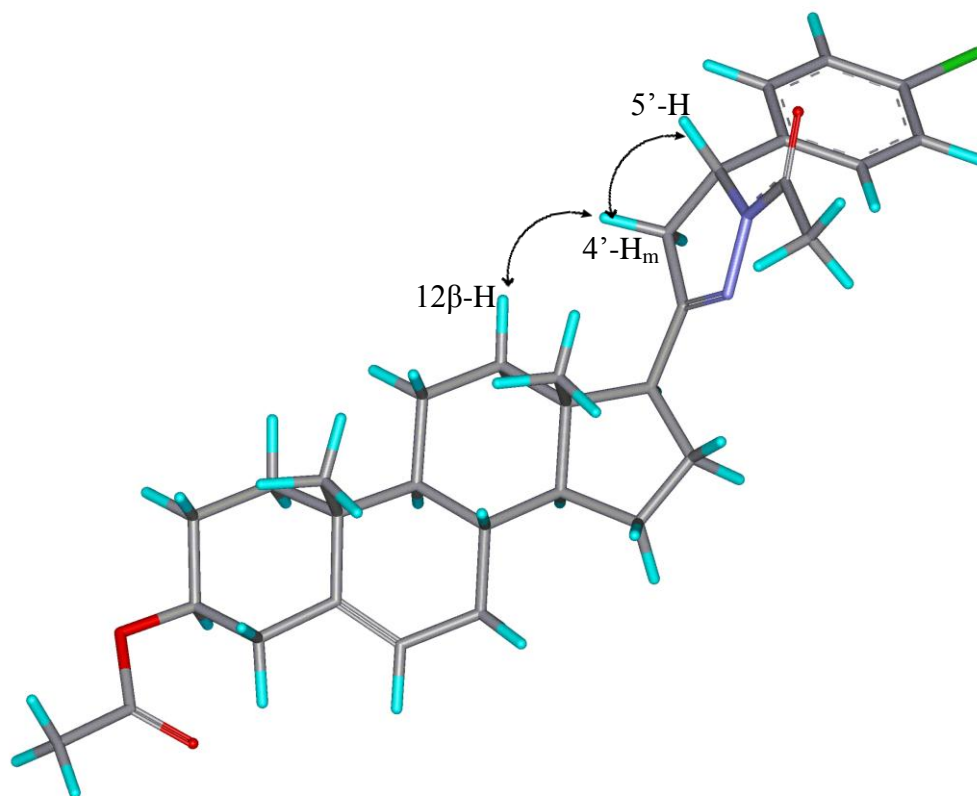
42. ábra

A 17 β -pirazolinil szteroidok (**145a–f**, **146a–f**) ^1H NMR spektrumában a gyűrűzárás lejátszódását a 21- és 22-helyzetű jelek eltűnése, valamint 3 új proton jel igazolja, melyek a fenilsubstitúált pirazolinok AMX spinrendszert alkotó protonjainak megfelelő spektroszkópiai képet mutatnak. A 2,59 és 3,42 ppm között található 4'-CH₂ protonok kémiai eltolódásai karakterisztikus különbséget mutatnak a két epimer sorozatban (**145a–f**, **146a–f**) (42. ábra). A két jel egyike (H_a) 2,61 ppm körül jelenik meg az 5'R epimerek spektrumán, és 2,72 ppm körül az 5'S sorozatban, míg a másik 4'-CH₂ proton (H_m) ~3,37 ppm-nél jelentkezik az 5'R, és ~3,27-nél az 5'S epimerek esetén. A harmadik, 5'-helyzetű pirazolin proton mindkét sorozatban 5,7 ppm körül jelentkezik. Az **145a–f** és **146a–f** vegyületek spektrumán az *N*-acetyl származékok metilcsoportjára utaló szingulett 2,3 ppm-nél figyelhető meg. A 3-as acetyl csoport protonjai 2,02 ppm-nél jelennek meg. A pirazolingyűrű szénatomjaihoz a ^{13}C spektrumok ~46, 59 és 159 ppm eltolódású jeleit rendelhetjük hozzá.

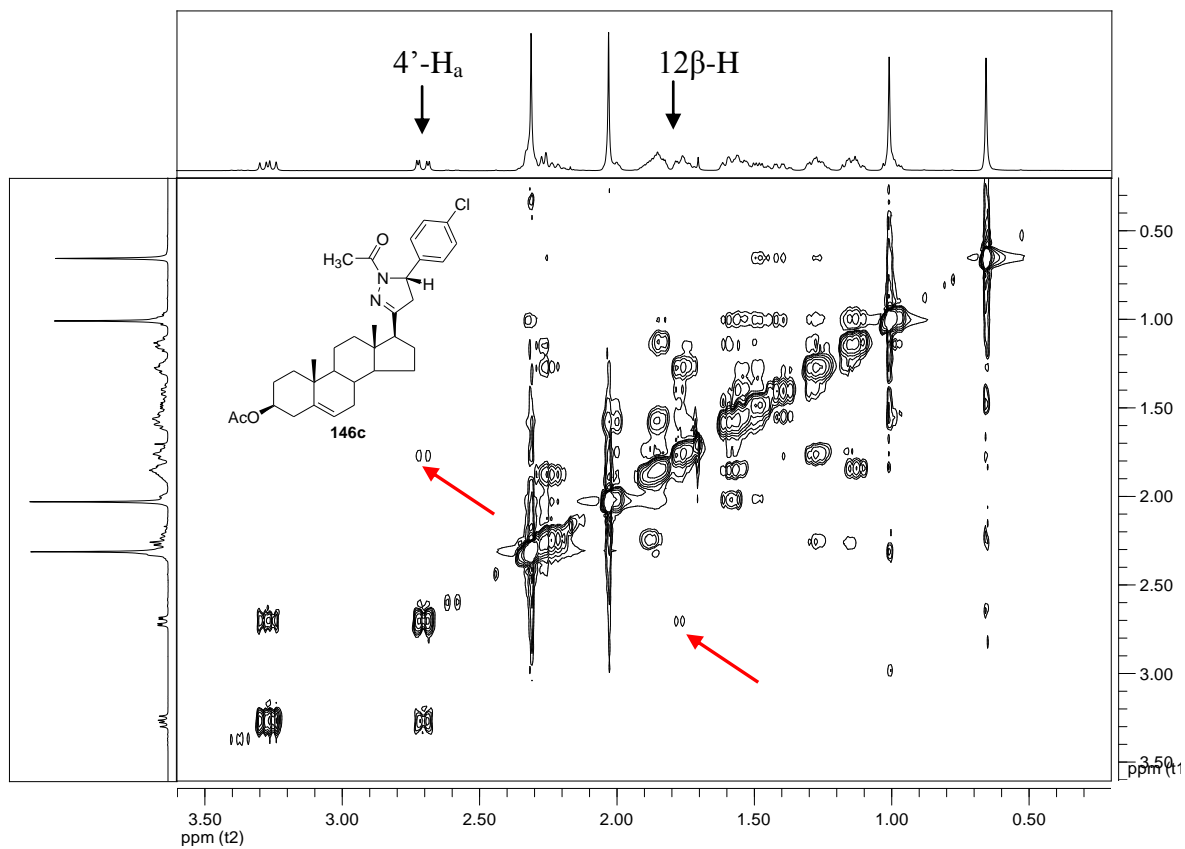
Az 5'-helyzetű kiralitáscentrum konfigurációjának meghatározásához a 2D NMR spektroszkópia különböző módszereit (HSQC, COSY, NOESY) alkalmaztuk. Első lépésként a HSQC és COSY spektrumban a megfigyelhető keresztcsúcsok segítségével elvégeztük az epimerek ^{13}C spektrumának teljes hozzárendelését a **145c** és **146c** vegyületek esetén.



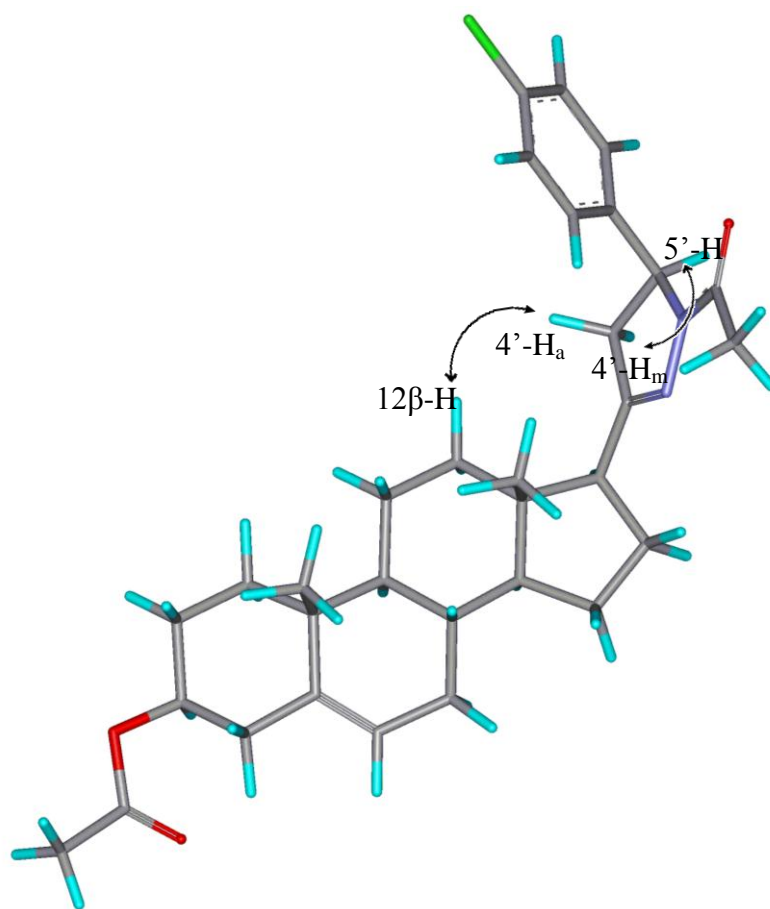
43. ábra



44. ábra



45. ábra



46. ábra

Ezt követően az izomer termékek térbeli szerkezetének azonosításához a NOESY spektrumokat használtuk fel, melyek kinagyított részlete a 43. és a 45. ábrán látható. A legfontosabb megfigyelés ezek esetében az, hogy mindkét izomernél a C gyűrű 12-es szénatomjának β térállású protonja és pirazolingyűrű 4' metilénsoportjának egyik protonja keresztcsúcsot ad (nyilakkal jelölve). Ez a jelenség – a 18-as metilcsoport sztérikus hatását figyelembe véve – a két epimernél a 44. és 46. ábrán jelölt konformációk esetén állhat elő.

Az 5'R epimer esetén a nagyobb eltolódású 4'-H_m, míg az 5'S epimernél a kisebb eltolódású 4'-H_a proton adja az említett keresztcsúcsot. Az asszignáció során megállapítottuk, hogy mindkét epimer esetében a 4' protonok közül a fenilcsoporttal azonos térállású a kisebb kémiai eltolódású (H_a), így a vázhoz – annak 12 β protonjához – térben közelebbi helyzetű 4' protonhoz képest az 5' szénatom konfigurációja meghatározható. Az 5'R epimer esetén a 12 β protonhoz közelebb kerülő 4'-H_m proton illetve az 5'-H a pirazolin gyűrű azonos oldalán található, ezek között szintén keresztcsúcsot figyelhetünk meg a NOESY spektrumban, míg az 5'S epimer esetén a váztól távolabbi 4' proton ad keresztcsúcsot az 5' helyzetűvel.

Megállapítható tehát, hogy a nagyobb mennyiségben keletkezett, polárisabb termékek az 5'S (**146a–f**), míg a kisebb mennyiségű kevésbé poláris termékek az 5'R epimerek (**145a–f**).

2.3.4. A 3 β -hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-on, mint új szünton ekvivalens előállítás és hidrazinnal végzett gyűrűzárási reakciója

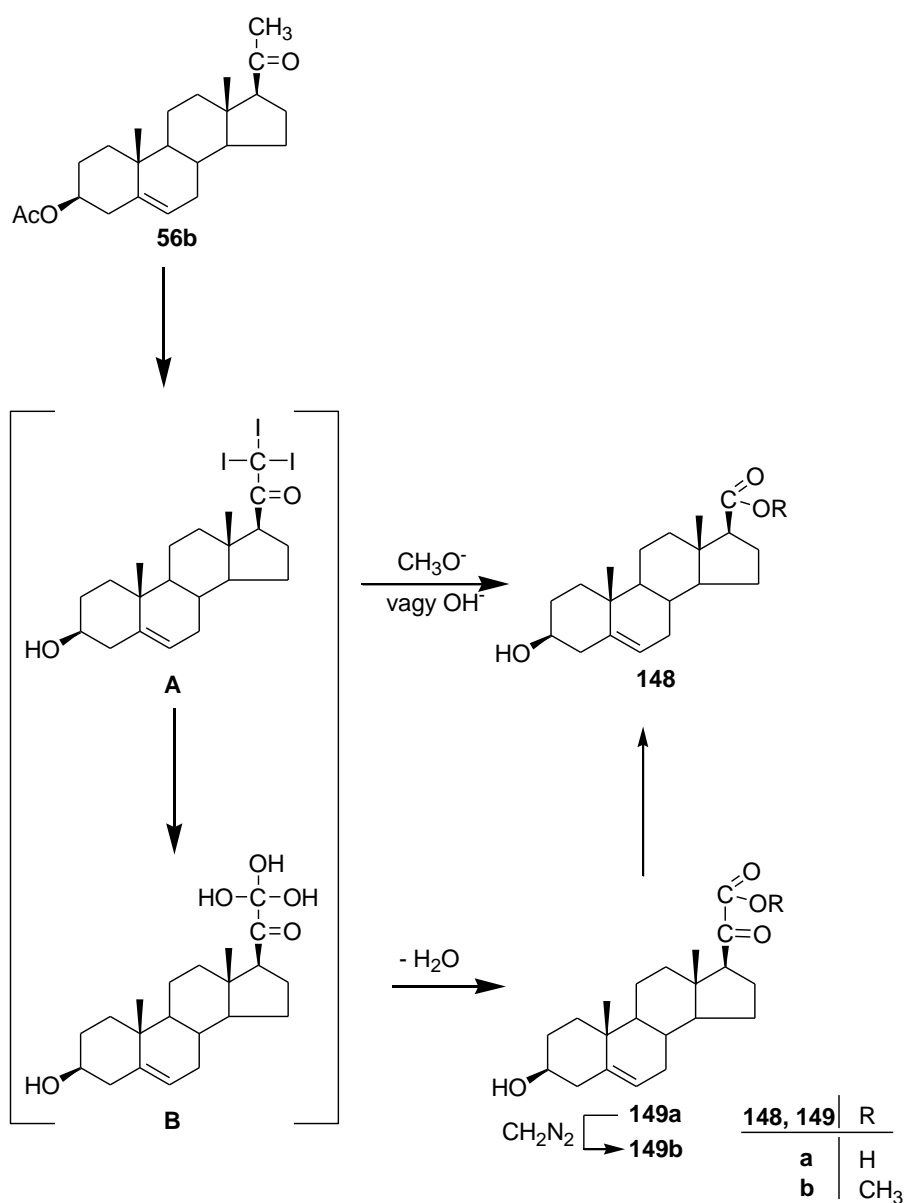
A továbbiak során egy új típusú szünton ekvivalens előállítását terveztük, amely alkalmas lehet további, dinukleofilokkal történő gyűrűzárási reakciókra. A tervezett szünton ekvivalens egy cianoketon oldalláncot tartalmazó pregnánszármazék, a 3 β -hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-on (**150**). A vegyület előállítása több úton is lehetséges, a kutatómunkánk során két eljárást vizsgáltunk és hasonlítottunk össze.

Az első módszer szerint a pregnenolon-acetátból haloform reakcióval egy 17-karbonsavhoz, a 3 β -hidroxi-etiokol-5-énsavhoz (**148a**) – illetve annak metil-észteréhez (**148b**) – jutunk. Ezt követően **148b**-t bázis jelenlétében acetonitrillel reagáltatjuk, melynek során az acetonitrilből képződő karbanionnak a 17-es észtercsoporton történő nukleofil acil szubsztitúciója révén a kívánt cianoketont **150** kapjuk. Az eljárás kulcsintermediere a 3 β -hidroxi-etiokol-5-énsav (**148a**) az irodalomban ismert, előállítására több szabadalom is oltalmat adott. Így 1938-ban francia [93], 1939-ben angol [94], 1940-ben amerikai [95], illetve szintén 1940-ben az I. G. Farbenindustrie svájci szabadalma jelent meg [96]. A szabadalmak az oldószer kiválasztásában, az alkalmazott halogén jellegében tértek el egymástól.

A szabadalmak megjelenését követően, 1941-ben az Organon Gyógyszergyár Kutatólaboratóriuma részéről *Goldschmidt* és munkatársai kétségbe vonták a szabadalmakban leírtak hitelességét [97]. Közleményükben beszámolnak arról, hogy a 3 β -acetoxipregn-5-én-20-on (**56b**) az *in situ* előállított hipojódossav kálium só hatására, vizes metanolban történő oxidációjakor a jodoform reakció elmarad és a szabadalmilag védett 3 β -hidroxi-etiokol-5-énsav (**148a**) nem keletkezik. Egyetlen izolálható termékként a 3 β -hidroxipregn-5-én-20-on-21-sav (**149a**) képződik 40,5 % termeléssel (47. ábra). Az általuk kapott α -ketokarbonsav (**149a**) szerkezetét minden kétséget kizárólag bizonyították. A kísérleti rész tárgyalásakor azonban megemlítik, hogy egy kevésbé poláris anyag keletkezését is észlelték, amelyet azonban közelebbről nem vizsgáltak.

Marker és *Wagner* a következő évben megjelent dolgozatukban egyértelműen cáfolták a *Goldschmidt* és munkatársai által kapott eredményeket [98]. A szabadalmi előiratoknak megfelelően vizes dioxánban elvégezték a 3 β -acetoxipregn-5-én-20-on (**56b**) oxidációját *in situ* képzett hipojódossav sóval. Az általuk alkalmazott kísérleti körülmények között a klasszikus jodoform reakció a 3 β -hidroxi-etiokol-5-énsavhoz (**148a**) vezetett. A 20-keto-21-karbonsav (**149a**) képződését nem tapasztalták.

Az irodalom ellentmondásainak tisztázása érdekében mindkét kutatócsoport eredményeit kontrollált körülmények között felülvizsgáltuk. A 3 β -acetoxipregn-5-én-20-on (**56b**) metanolban, vizes hipojódosav kálium sójával, szobahőmérsékleten végzett reakciójakor azt tapasztaltuk, hogy a *Goldschmidt* és munkatársai által izolált ketokarbonsav (**149a**) valóban keletkezik. A reakcióelegy feldolgozásakor azt találtuk, hogy a jodoform reakció eredményeként várható szabad 3 β -hidroxi-etiolol-5-énsav (**148a**) valóban nem keletkezett, helyette ennek metilésztere (**148b**) képződik:



47. ábra

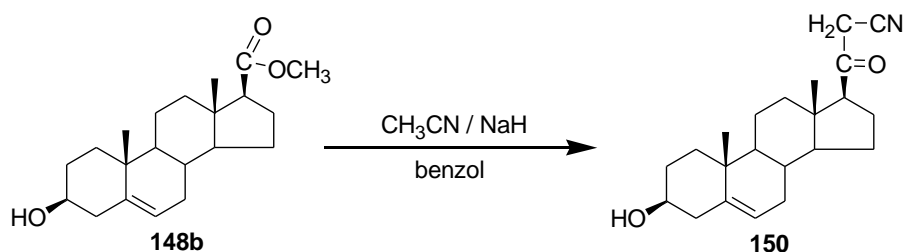
A *Marker* és *Wagner* által leírt, a 3 β -acetoxipregn-5-én-20-onnal (**56b**) vizes dioxánban végzett jodoform reakciót is megismételtük. Az átalakulást vékonyréteg-kromatográfiával

köveztük. A kiindulási anyag elfogyásakor a kísérletet leállítottuk. Azt tapasztaltuk, hogy a reakcióelegyben jelentős mennyiségű 3 β -hidroxipregn-5-én-20-on-21-karbonsav (**149a**), valamint a 3 β -hidroxi-etiokol-5-énsav (**148a**) volt jelen. A kezdetben szobahőmérsékleten végzett reakciót az eredeti leiratnak megfelelően 80 °C-on melegítve azonban a ketokarbonsav (**149a**) teljesen eltűnt, és csak az általuk leírt célvegyület (**148a**) volt jelen.

A 3 β -acetoxipregnenolon (**56b**) vizes metanolban, káliumhipojodit hatására történő átalakulását a következő módon értelmezzük. Az első lépésben a 3 β -acetoxi-21-trijódmethylpregn-5-én-20-on (**A**) keletkezik, amely a választott kísérleti körülmények között részlegesen metanolízissel a 3 β -hidroxi-etiokol-5-én-sav-metil-észterre (**148a**), és ekvivalens mennyiségű jodoformmá alakul. A feltételezett köztitermék (**A**) párhuzamosan bekövetkező alkalikus hidrolízise ugyanakkor a 3 β -hidroxipregn-5-én-20-on-21-ortokarbonsavon (**B**) keresztül vízvesztéssel a 3 β -hidroxipregn-5-én-20-on-21-karbonsavat (**149a**) szolgáltatja mintegy 40%-os hozammal.

A vizes-dioxános közegben a metanolízisre nincs lehetőség, a jodoform reakció eredményeként a szabad 3 β -hidroxi-etiokol-5-én-sav (**148a**) képződik. Az tapasztaltuk, hogy a párhuzamosan lejátszódó alkalikus hidrolízis a ketokarbonsavat (**149a**) mintegy 30%-os mennyiségben is szolgáltatja, amely azonban az oxidatív körülmények között, az alkalmazott magasabb hőmérsékleten a 3 β -hidroxi-etiokol-5-én-savvá (**148a**), a szabadalmakban leírt egyetlen végtermékké alakulhat.

Az átalakulások során keletkezett erősen poláris termékeket a könnyebb feldolgozás érdekében diazometánnal észterestítettük, majd metilészterek formájában kromatográfálással választottuk el azokat egymástól. Szerkezetük igazolását metilészterek NMR spektrumai alapján valósítottuk meg.



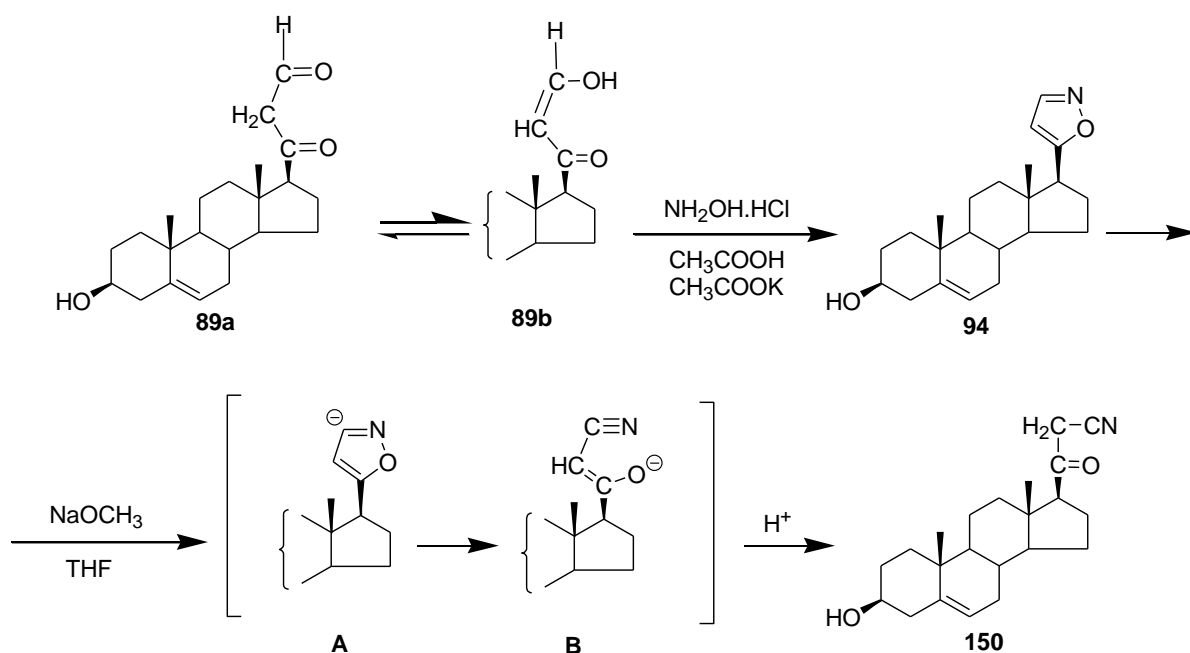
48. ábra

Vizsgálataink alapján úgy tűnik, hogy a pregnenolon-acetát jodoform reakciója két irányban játszódhat le. Az első lépésben a kialakult trijódmetil oldallánc egyrészt karbonsavvá és jodoformmá alakul. Ezzel párhuzamosan a feltételezett trijódmetil köztitermék alkalikus hidrolízise is végbemegy, amely folyamat a ketokarbonsavhoz (**149a**) vezet.

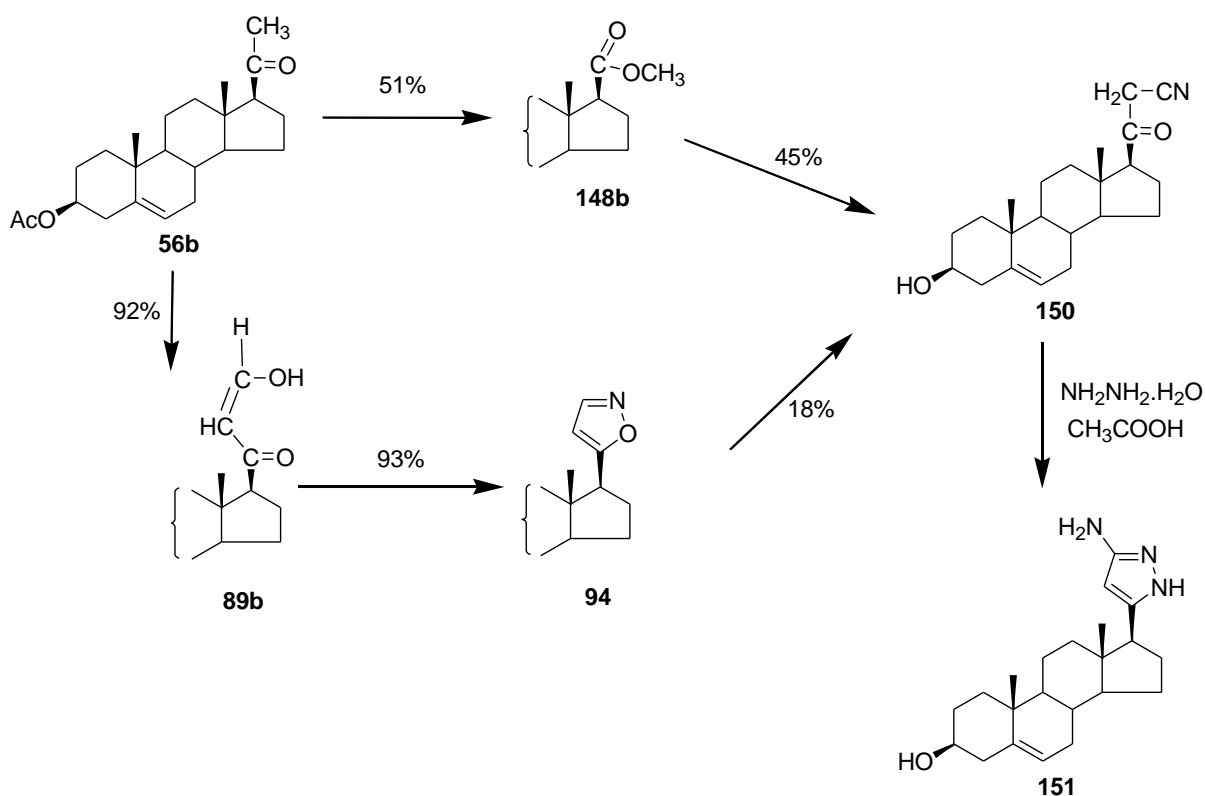
Az általunk vizsgált haloform reakció a pregna-5,16-diének sorában is elvégezhető. *Brodie* és munkatársai a pregnadienolon-acetát (**62**) bromoform reakcióját valósították meg vizes dioxánban, mely 81% termeléssel vezetett az etiokoladiénsavhoz [52]. A szerzők a megfelelő Δ^{16} ketokarbonsav származék képződését nem említik.

Miután a 3 β -hidroxi-etiolol-5-én-sav metilészterét (**148b**) sikeresen előállítottuk, a továbbiakban ennek cianmetilezését valósítottuk meg, amelynek a szteránváz 20-as helyzetében történő megvalósítása ismeretlen az irodalomban. A reakciót egy, a 2,6-piridin dikarbonsav-dietil-észterre leírt módszer szerint előbb tetrahidrofuránban [99], majd benzolban is kipróbáltuk, bázisként nátrium-hidridet alkalmaztunk. Az elvégzett kísérletek alapján a benzol oldószerben, nagy feleslegben alkalmazott acetonitrillel és nátrium-hidriddel végzett átalakítás vezetett a legjobb hozammal a **150** cianoketonhoz.

A cianoketonok előállításának másik lehetősége az 1,3-dikarbonilok hidroxilaminnal végzett gyűrűzárási reakciója, majd a keletkezett izoxazol bázis hatására történő felnyitása. A módszert a 49. ábra foglalja össze, a gyűrűnyitási reakció feltehetően a 3'-helyzetben bázis hatására végbemenő deprotonálódás következtében valósul meg [100]. Az eljárás 17-es oldalláncon történő megvalósítása ismert ugyan, de a keletkezett cianoketont (**150**) a vonatkozó irodalmak szerzői nem izolálják. *Doorenbos* és *Milewich*, valamint *Brodie* és kutatócsoportja egy *exo*-heterociklusos szteroid, a 17 β -(3-izoxazolil)androszt-5-én-3 β -ol (**93**) előállítására a 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-on hidroxilaminnal történő gyűrűzárási reakcióját használják fel [55, 53]. A reakció ez esetben is regioizomerek keverékéhez, azaz a megfelelő 3- és 5-izoxazolil származékhoz vezet (**93**, **94**). A szerzők a termékelegyhez nátrium-metilátot adnak, amely az 5-izoxazolil regioizomerrel szelektív módon elreagál. Ezzel a módszerrel a 17 β -(3-izoxazolil)androszt-5-én-3 β -ol (**93**) tisztán kinyerhető, azonban az 5-izoxazolilandroszténből keletkező cianoketon izolálását egyik dolgozat sem említi.



Az irodalomban leírt átalakítást azzal a céllal ismételtük meg, hogy a keletkezett cianoketont izoláljuk, illetve további gyűrűzárási reakciókhoz használjuk fel. Lényeges volt számunkra tehát, hogy **89** reakciója hidroxilamin-hidrokloriddal nagy arányban a 17 β -(5-izoxazolil)androszt-5-én-3 β -olhoz (**94**) vezessen, hiszen csak ez az izomer adja gyűrűfelnylással a célvegyületet. A szintézis ezen szakaszában fel tudtuk használni a fenilhidrazinnal végzett korábbi reakciók tapasztalatait. Ekkor arra a megállapításra jutottunk, hogy pufferelt közegben a fenilhidrazin NH₂-csoportja a 22-es helyzetben reagál, és ilyen módon a termékarány az 5-pirazolil izomerek felé tolódik el. A **89** szüntön ekvivalens pufferelt ecetsavban, hidroxilamin-hidrokloriddal reagálva a várákozásnak megfelelően az 5-izoxazolil vegyületet (**94**) eredményezte. A gyűrűzárt terméket ezután tetrahydrofuranban nátrium-metiláttal reagáltattuk, majd a kapott **150** vegyületet kromatográfiásan megtisztítottuk. A **150** szüntön ekvivalens számos reakcióban szolgáltatathat *exo*-heterociklus szteroidokat, mi ezek közül a vegyület hidrazin-hidráttal történő reakcióját vizsgáltuk meg, amely ecetsavban kb. 60 °C-on 6 óra alatt teljesen végbement, és a 17 β -[3(5)-amino-5(3)-pirazolil]androszt-5-én-3 β -olhoz (**151**) vezetett (50. ábra). A reakció vékonyréteg-kromatográfiás követése során a termék foltjának elhelyezkedése annak nagy polaritására utalt, ezt a jelenséget a szabad aminocsoport jelenlétével jól lehet magyarázni.

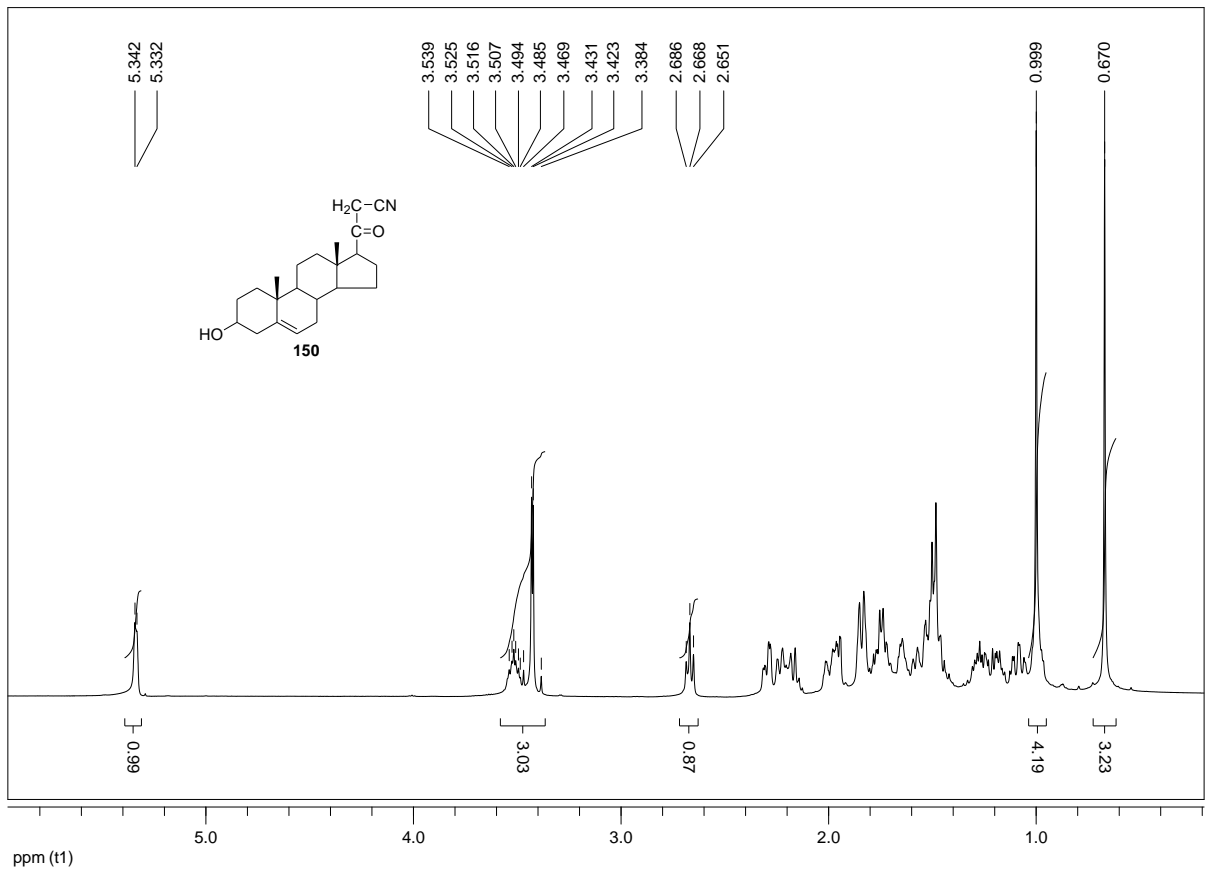


50. ábra

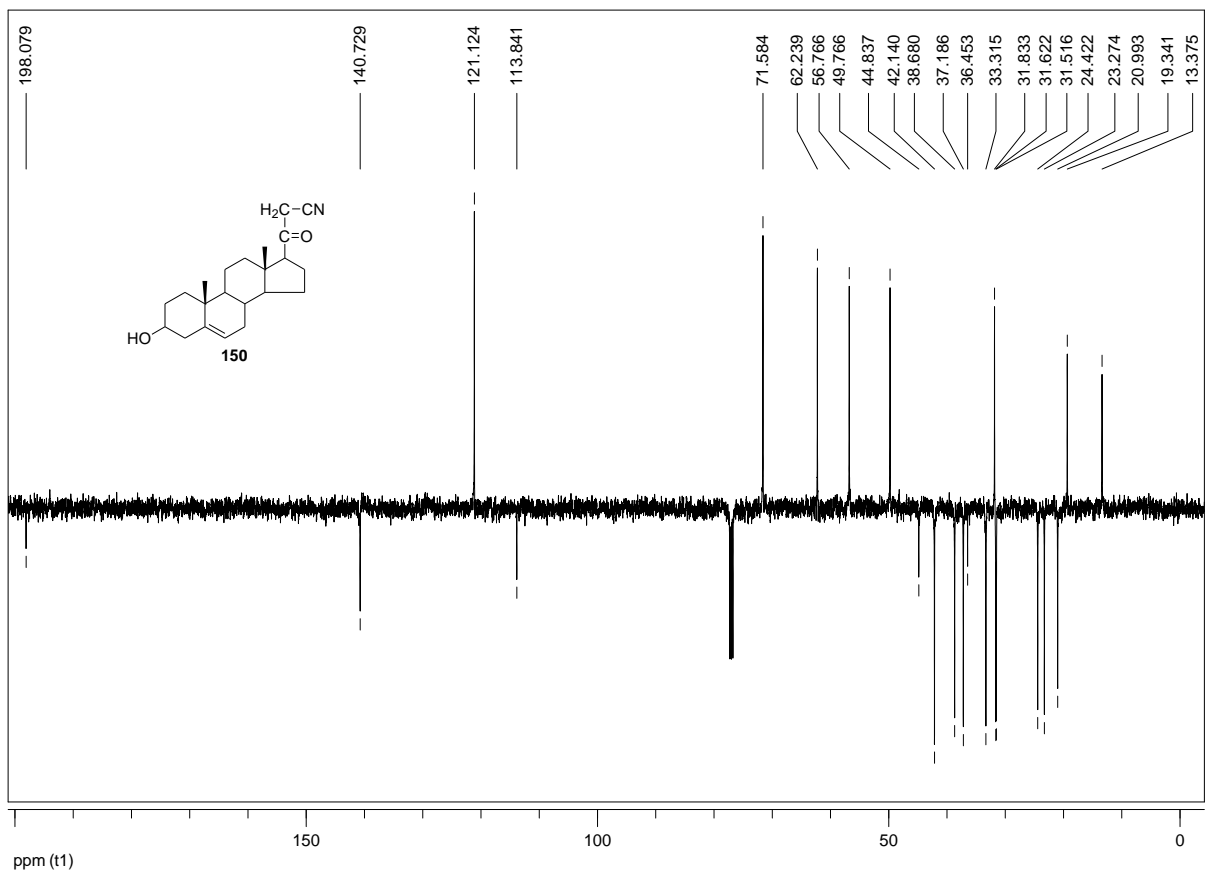
Az 50. ábra összefoglalja **150** cianoketonhoz vezető két szintézisutat. Az etiokolénsav metilészterén (**148b**) át vezető szintézisút összhozama 23%, míg a három lépésből álló **56b-89b-94-150** reakcióút 15% összhozammal adja a kívánt terméket. Az utolsó lépés alacsony hozama a **150** nyers terméknek a kromatográfiai oszlopon történő esetleges bomlásával magyarázható.

Az előállított vegyületeket NMR spektroszkópiával azonosítottuk. A cianoketonhoz vezető első szintézis köztiterméke az etiokolénsav-metil-észter (**148a**) ^1H NMR spektruma tartalmazza az észter-metilcsoportra jellemző szingulettet 3,66 ppm-nél, a ^{13}C NMR spektrumon pedig megfigyelhető a 20-as helyzetű észter-karbonilcsoport 174,5 ppm eltolódásánál.

A **149b** ketokarbonsav-észter ^{13}C NMR spektrumán a 21-es helyzetű észtercsoport mellett (163,4 ppm) megfigyelhető a 20-as karbonil szén jele is 196,2 ppm eltolódásánál. A **94** köztitermék ^1H NMR spektruma az 5-ös helyzetben szubsztituált izoxazolokra jellemző eltolódású heteroaromás proton jeleket mutat 5,98 és 8,16 ppm-nél, valamint a ^{13}C spektrumon a megfelelő CH szénatomok jelei (100,3 és 149,9 ppm) is megfigyelhetők.



51. ábra



52. ábra

Az előállítani kívánt **150** szünton ekvivalens ^1H NMR spektrumának jellegzetessége a 21-es helyzetű CH_2 -csoport 3.43 ppm-nél megfigyelhető jele (51. ábra). Az ennek megfelelő CH_2 szénatom 42.1 ppm-nél jelenik meg a ^{13}C spektrum alifás tartományában, nagyobb eltolódásoknál a cianocsoport (113,8 ppm), valamint a 20-as karbonilcsoport (198,1 ppm) kvaterner C jelei is hozzárendelhetők (52. ábra).

A **150** szünton ekvivalens hidrazinnal végrehajtott reakciójában keletkező aminopirazolil szteroid (**151**) egyetlen heteroaromás protonjának jele a korábban előállított pirazoloknál alacsonyabb, de az aminopirazolokra jellemző kémiai eltolódásnál figyelhető meg (5,18 ppm). Az ennek megfelelő szénatomhoz a ^{13}C NMR spektrum 89,9 ppm-nél található jele rendelhető hozzá. Megállapítható továbbá, hogy a gyűrűzárási reakcióban eltűntek a **150** 17-es oldalláncának jellegzetes ^1H és ^{13}C NMR jelei.

2.3.5. A biológiai vizsgálatok eredményei

Az újonnan szintetizált *exo*-heterociklusos szteroidok biológiai hatásvizsgálata alapvetően két módszert foglalt magába. Egyrészt megvizsgáltuk a P450_{17 α} enzimre kifejtett inhibitor hatásukat, melyhez a sebességmeghatározó C_{17,20}-liáz aktivitás csökkenését mértük. A vizsgálatokhoz *in vitro* radioligand inkubációs módszert alkalmaztunk. A mérések a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika endokrinológiai laboratóriumában történtek.

Kutatócsoportunk további célkitűzése olyan szteroidszármazékok előállítása, amelyek jelentős antiproliferatív hatást mutatnak [71]. Ezért a jelen munkában szintetizált vegyületek antiproliferatív hatását a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karának Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézete több humán ráksejtvonalon is megvizsgálta az MTT módszerrel.

Az előállított szteroid származékok között több olyan vegyülepár is szerepel, amelyek egymásnak izomerei (regioizomer, illetve epimer párok), így ezek biológiai aktivitásának összehasonlítására is lehetőségünk nyílt.

2.3.5.1. A C_{17,20}-liáz aktivitás gátlásának eredményei

1. Táblázat

	Vegyület	Relatív Konverzió átlag ± S.D. (%)	IC ₅₀ átlag ± S.D. (μM)
3β-Hidroxi- androszt-5- én vázas 3- pirazolok	125a	65 ± 6	
	125b	NI	
	125c	NI	
	125d	93 ± 4	
	125e	95 ± 4	
3β-Hidroxi- androszt-5- én vázas 5- pirazolok	100a	92 ± 5	
	100b	74 ± 3	
	100c	NI	
	100d	89 ± 5	
	100e	NI	
3-Oxo- androszt-4- én vázas 3- pirazolok	130a	86 ± 2	
	130b	91 ± 5	
	130c	34 ± 1	22 ± 1
	130d	92 ± 2	
	130e	54 ± 2	59 ± 2
3-Oxo- androszt-4- én vázas 5- pirazolok	131a	87 ± 6	
	131b	78 ± 1	
	131c	69 ± 1	
	131d	86 ± 4	
	131e	91 ± 6	
3β-Hidroxi- androszta- 5,16-dién vázas 3- pirazolok	126a	63±6	
	126b	56±8	
	126c	78±14	
	126d	58±8	
	126e	82±10	
3β-Hidroxi- androszta- 5,16-dién vázas 5- pirazolok	101a	NI	
	101b	NI	
	101c	NI	
	101d	NI	
	101e	NI	
3-Oxo- androszta- 4,16-dién vázas 5- pirazolok	132a	92±1	
	132b	NI	
	132c	76±1	
	132d	81±1	
	132e	NI	

	Vegyület	Relatív Konverzió átlag ± S.D. (%)	IC ₅₀ átlag ± S.D. (μM)
3β-Hidroxi-androszt-5-én vázas 3-metoxikarbonil-5-pirazolok	137a	NI	
	137b	NI	
	137c	90±2	
	137d	95±1	
	137e	NI	
3-Oxo-androszt-4-én vázas 3-metoxikarbonil-5-pirazolok	139a	NI	
	139b	NI	
	139c	93±1	
	139d	NI	
	139e	92±1	
3β-Hidroxi-androszta-5,16-dién vázas 3-metoxikarbonil-5-pirazolok	138a	NI	
	138b	NI	
	138c	NI	
	138d	NI	
	138e	NI	
3-Oxo-androszta-5,16-dién vázas 3-metoxikarbonil-5-pirazolok	140a	NI	
	140b	NI	
	140c	NI	
	140d	NI	
	140e	NI	

NI: Nincs inhibítor hatás

A D gyűrűben telített **125a–e** és **100a–e** pirazolil származékok közül a **125b**, **125c**, **100c** és **100e** vegyületek a mérések során alkalmazott viszonylag nagy 50 μM-os koncentrációban nem mutattak mérhető C_{17,20}-liáz gátló hatást. A **125a**, **125d**, **125e**, **100a**, **100b**, **100d**, **130a**, **130b**, **130d** és **131a–e** vegyületek gyenge inhibítornak tekinthetőek, ezek az enzim aktivitását 65–95%-ra csökkentették. A *p*-metoxi- és a *p*-ciano-csoportot tartalmazó 3-pirazolil származékok a Δ⁴-3-ketoszteroid sorban (**130c** és **130e**) hatásosabbnak bizonyultak, ezek esetében IC₅₀ értéket is meg lehetett határozni, amely 59 illetve 22 μM volt.

A **126a–e** és **101a–e** androszta-5,16-dién vázas *N*-fenil pirazolok nem mutattak jelentős enzimgátló hatást méréseink során, annak ellenére, hogy a kettős kötés mint új szerkezeti elem bevezetésétől a hatás növekedését vártuk. A 3β-hidroxi származékok esetén azonban a két izomer sorra kapott eredményeket összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy a 3-pirazolil

vegyületek (**126a–e**) gyenge inhibitor hatást mutattak, míg a megfelelő izomer párjaik (**101a–e**) egyáltalán nem mutattak mérhető aktivitást. A Δ^4 -3-ketoszteroid molekularész kialakítása néhány esetben (**132a**, **132c**, **132d**) kis mértékben növelte ezen vegyületek enzimgátló aktivitását.

A metoxikarbonil csoportot tartalmazó heterociklusos szteroidok (**137a–e**, **138a–e**, **139a–e**, **140a–e**) egyike sem gátolta jelentős mértékben a C_{17,20}-liáz enzimet.

2.3.5.2. Az antiproliferációs mérések eredményei

A **125a–e**, **100a–e**, **101a–e**, **130a–e**, **131a–e**, **132a–e**, **137a–e**, **138a–e**, **139a–e**, **140a–e**, **143a–f** és **144a–f** vegyületek antiproliferációs aktivitását több humán ráksejtvonalon is megvizsgáltuk. Ezek a HeLa (méhnyakrák), az A431 (bőrrák), az MCF-7 (emlőrák), és A2780 (petefészekrák) sejtvonalak voltak. A mérések 10, illetve 30 μ M-os végkoncentrációban történtek.

A D gyűrűben telített **125a–e**, **100a–e**, **130a–e**, **131a–e** vegyületek a HeLa, az A431, az MCF-7 sejtvonalak közül az A431 gátlásában bizonyultak hatásosnak, közülük is leginkább a 3β -hidroxiszteroidok fenil (**125a**), *p*-metoxifenil (**125e**), *p*-cianofenil (**125c**) származékai, melyek még 10 μ M-os koncentrációban is 75% feletti gátlást mutattak. Mindhárom vegyület az irodalomban ismeretlen 3-pirazolil regioizomer sorozatba tartozik, a megfelelő 5-pirazolil származékok (**100a**, **100c**, **100e**) csak kismértékű aktivitást mutattak.

Az 5'-pirazolilandroszta-5,16-diének (**101a–e**, **132a–e**), valamint a telített és telítetlen metoxikarbonil származékok (**137a–e**, **139a–e**, **138a–e**, **140a–e**) mérsékeltbb aktivitást mutattak a HeLa, az A431, az MCF-7 és A2780 sejtvonalakon. Közülük leginkább a **101d** bizonyult hatásosnak, két sejtvonal (HeLa, A431) esetén is 70% feletti gátlást mutatott 10 μ M-os koncentrációnál. A megfelelő 3-pirazolil származékok (**126a–e**, **136a–c**) antiproliferációs vizsgálatait folyamatban vannak.

A pirazolinilandroszt-5-én epimerek (**143a–e**, **144a–e**) proliferációgátlására jellemző, hogy a három nőgyógyászati tumorból izolált sejtvonal esetén (HeLa, MCF-7 és A2780) a gátlás kifejezettebb volt, mint a bőrrák A431 sejtvonalán. Az epimer sorozatok között is számottevő eltérés mutatkozott; általánosan megállapítható, hogy az 5'*S* (**144a–e**) epimerek hatásosabbnak bizonyultak a megfelelő 5'*R* (**145a–e**) párjaiknál. A különbség a *p*-fluor és *p*-metoxi származékok esetén a leginkább szembetűnő, ezek 5'*S* epimerei (**144b**, **144f**) 90%

feletti gátlást mutattak 30 μM -nál mindegyik sejtvonalon, míg a megfelelő 5'*R* pirazolinok (**143b**, **144f**) gátlás értékei jelentősen kisebbek, a *p*-fluor származéknál mindvégig 50% alattiak. Mindezek mellett megfigyelhető, hogy a *p*-klór (**143c**, **144c**) és *p*-bróm (**143d**, **144d**) származékok antiproliferatív hatása nem függ jelentősen az 5' szénatom konfigurációjától.

2. Táblázat

	Vegy. Szám	Gátlás % (\pm SEM)							
		HeLa		A431		MCF-7		A2780	
		10 μ M	30 μ M	10 μ M	30 μ M	10 μ M	30 μ M	10 μ M	30 μ M
3 β -hidroxi-androszt-5-én vázas 3-pirazolok	125a	63.6 (\pm 1.5)	71.7 (\pm 1.5)	78.7 (\pm 0.6)	82.7 (\pm 0.8)	40.8 (\pm 2.7)	45.1 (\pm 2.6)	-	-
	125b	53.4 (\pm 1.9)	76.0 (\pm 2.8)	70.1 (\pm 1.1)	85.1 (\pm 0.6)	51.2 (\pm 2.5)	74.7 (\pm 0.9)	-	-
	125c	73.2 (\pm 1.4)	92.6 (\pm 1.7)	94.3 (\pm 1.1)	95.5 (\pm 0.5)	74.1 (\pm 1.4)	88.7 (\pm 2.1)	-	-
	125d	30.3 (\pm 3.0)	88.9 (\pm 0.9)	39.7 (\pm 2.8)	78.5 (\pm 2.3)	<20	71.6 (\pm 2.7)	-	-
	125e	70.9 (\pm 0.9)	73.3 (\pm 1.6)	85.5 (\pm 1.6)	85.6 (\pm 1.3)	53.9 (\pm 1.8)	64.7 (\pm 1.2)	-	-
3 β -hidroxi-androszt-5-én vázas 5-pirazolok	100a	<20	26.6 (\pm 2.4)	<20	27.0 (\pm 2.8)	<20	39.5 (\pm 2.5)	-	-
	100b	24.4 (\pm 1.6)	41.6 (\pm 1.8)	<20	75.4 (\pm 2.1)	<20	73.8 (\pm 2.9)	-	-
	100c	60.2 (\pm 1.1)	66.4 (\pm 1.1)	50.0 (\pm 1.8)	76.1 (\pm 1.5)	<20	59.6 (\pm 1.5)	-	-
	100d	<20	77.8 (\pm 1.5)	23.9 (\pm 1.1)	84.0 (\pm 1.3)	<20	76.2 (\pm 2.8)	-	-
	100e	<20	67.2 (\pm 1.6)	<20	85.0 (\pm 0.8)	<20	55.9 (\pm 1.9)	-	-
3-oxo-androszt-4-én vázas 3-pirazolok	130a	38.2 (\pm 1.5)	38.0 (\pm 2.8)	30.7 (\pm 1.8)	59.4 (\pm 2.5)	31.6 (\pm 2.9)	49.9 (\pm 0.9)	-	-
	130b	30.6 (\pm 1.7)	54.6 (\pm 2.3)	49.5 (\pm 1.4)	49.1 (\pm 1.5)	<20	39.2 (\pm 2.9)	-	-
	130c	46.9 (\pm 1.1)	44.0 (\pm 1.2)	43.4 (\pm 1.9)	50.0 (\pm 1.6)	29.6 (\pm 2.4)	42.1 (\pm 2.2)	-	-
	130d	<20	59.2 (\pm 2.9)	<20	51.3 (\pm 0.9)	<20	42.6 (\pm 0.9)	-	-
	130e	45.1 (\pm 2.5)	68.3 (\pm 1.3)	60.7 (\pm 1.4)	80.6 (\pm 1.2)	<20	63.5 (\pm 1.7)	-	-
3-oxo-androszt-4-én vázas 5-pirazolok	131a	39.8 (\pm 2.4)	85.2 (\pm 0.8)	41.6 (\pm 1.1)	43.3 (\pm 1.9)	36.8 (\pm 2.5)	63.8 (\pm 0.2)	-	-
	131b	<20	89.8 (\pm 1.0)	56.4 (\pm 2.4)	85.1 (\pm 2.8)	30.9 (\pm 2.4)	82.5 (\pm 2.7)	-	-
	131c	61.9 (\pm 2.3)	82.8 (\pm 1.3)	54.9 (\pm 2.5)	29.7 (\pm 1.2)	52.6 (\pm 2.8)	63.5 (\pm 1.5)	-	-
	131d	38.2 (\pm 1.4)	87.8 (\pm 0.8)	57.9 (\pm 1.2)	51.0 (\pm 1.9)	<20	71.0 (\pm 2.1)	-	-
	131e	<20	87.5 (\pm 0.4)	53.5 (\pm 1.9)	67.9 (\pm 1.7)	<20	67.5 (\pm 2.9)	-	-

	Vegy. Szám	Gátlás % (\pm SEM)							
		HeLa		A431		MCF-7		A2780	
		10 μ M	30 μ M	10 μ M	30 μ M	10 μ M	30 μ M	10 μ M	30 μ M
3 β -hidroxi-androszta-5,16-dién vázas 5-pirazolok	101a	27,2 (\pm 2,5)	80,8 (\pm 2,9)	<20	32,9 (\pm 2,1)	<20	47,4 (\pm 1,0)	-	-
	101b	40,3 (\pm 2,2)	84,5 (\pm 1,0)	65,0 (\pm 1,2)	68,0 (\pm 2,5)	<20	68,2 (\pm 1,1)	-	-
	101c	39,4 (\pm 1,6)	74,6 (\pm 2,5)	54,4 (\pm 1,0)	44,8 (\pm 0,8)	<20	66,5 (\pm 2,9)	-	-
	101d	70,3 (\pm 0,3)	74,7 (\pm 1,8)	72,8 (\pm 1,1)	80,9 (\pm 1,0)	24,0 2,1	31,6 (\pm 2,4)	-	-
	101e	35,5 (\pm 1,5)	70,2 (\pm 1,8)	46,5 (\pm 1,2)	53,5 (\pm 1,8)	<20	50,0 (\pm 1,2)	-	-
3-oxo-androszta-4,16-dién vázas 5-pirazolok	132a	59,1 (\pm 2,6)	93,7 (\pm 1,0)	67,3 (\pm 1,7)	77,1 (\pm 1,9)	<20	62,2 (\pm 2,5)	-	-
	132b	77,4 (\pm 0,9)	70,1 (\pm 0,8)	63,0 (\pm 1,1)	64,3 (\pm 2,3)	<20	40,6 (\pm 2,5)	-	-
	132c	62,0 (\pm 3,0)	57,3 (\pm 1,3)	51,7 (\pm 2,8)	60,9 (\pm 0,7)	<20	31,3 (\pm 2,8)	-	-
	132d	37,1 (\pm 2,1)	36,3 (\pm 2,2)	63,2 (\pm 0,9)	60,7 (\pm 1,8)	<20	31,7 (\pm 1,7)	-	-
	132e	34,5 (\pm 1,9)	53,0 (\pm 1,8)	57,5 (\pm 1,3)	45,0 (\pm 0,4)	<20	31,0 (\pm 2,4)	-	-
3 β -hidroxi-androszt-5-én vázas 3-metoxikarb onil-5-pirazolok	137a	27,7 (\pm 1,5)	46,0 (\pm 2,9)	25,4 (\pm 0,9)	47,7 (\pm 1,9)	<20	<20	-	-
	137b	<20	53,1 (\pm 0,7)	<20	61,6 (\pm 2,8)	<20	26,5 (\pm 1,5)	-	-
	137c	<20	31,2 (\pm 2,4)	25,9 (\pm 2,7)	46,0 (\pm 2,4)	<20	<20	-	-
	137d	<20	94,7 (\pm 0,7)	41,2 (\pm 1,9)	87,6 (\pm 1,1)	<20	72,9 (\pm 2,7)	-	-
	137e	<20	65,5 (\pm 1,9)	32,9 (\pm 0,7)	56,1 (\pm 2,3)	<20	50,6 (\pm 1,0)	-	-
3-oxo-androszt-4-én vázas 3-metoxikarb onil-5-pirazolok	139a	<20	72,7 (\pm 2,1)	53,9 (\pm 0,9)	58,8 (\pm 0,9)	<20	33,1 (\pm 2,6)	-	-
	139b	<20	27,1 (\pm 2,8)	31,5 (\pm 1,8)	46,8 (\pm 2,5)	<20	<20	-	-
	139c	<20	36,3 (\pm 2,8)	<20	41,3 (\pm 2,0)	<20	33,2 (\pm 2,9)	-	-
	139d	<20	85,0 (\pm 1,5)	28,4 (\pm 2,8)	66,7 (\pm 2,8)	<20	63,5 (\pm 1,4)	-	-
	139e	<20	96,1 (\pm 0,6)	49,7 (\pm 1,8)	70,2 (\pm 0,6)	<20	82,1 (\pm 0,7)	-	-

	Vegy. Szám	Gátlás % (\pm SEM)							
		HeLa		A431		MCF-7		A2780	
		10 μ M	30 μ M	10 μ M	30 μ M	10 μ M	30 μ M	10 μ M	30 μ M
3 β - hidroxi- androszta- 5,16-dién vázás 3- metoxikar bonil-5- pirazolok	138a	<20	43,7 (\pm 0,9)	<20	<20	23.8 (\pm 1,7)	39.7 (\pm 1,6)	-	-
	138b	38,0 (\pm 2,9)	53.0 (\pm 3,0)	<20	31,5 (\pm 2,3)	<20	<20	-	-
	138c	<20	28,6 (\pm 1,4)	<20	<20	<20	<20	-	-
	138d	<20	77.9 (\pm 2,9)	26,4 (\pm 1,5)	31.7 (\pm 2,7)	<20	22,3 (\pm 3,0)	-	-
	138e	<20	70,5 (\pm 1,7)	<20	<20	23.8 (\pm 2,6)	59.5 (\pm 1,6)	-	-
3-oxo- androszta- 4,16-dién vázás 3- metoxikar bonil-5- pirazolok	140a	<20	<20	<20	<20	<20	<20	-	-
	140b	<20	<20	<20	36.1 (\pm 2,2)	<20	50.8 (\pm 1,5)	-	-
	140c	31,5 (\pm 0,6)	43.1 (\pm 2,4)	48,1 (\pm 0,9)	55,4 (\pm 1,5)	<20	<20	-	-
	140d	<20	74.9 (\pm 2,3)	<20	35,5 (\pm 1,8)	<20	78.4 (\pm 0,5)	-	-
	140e	31.8 (\pm 2,0)	57.5 (\pm 2,5)	30,0 (\pm 2,7)	29,9 (\pm 2,2)	<20	42,5 (\pm 1,2)	-	-
(5' <i>R</i>) 3 β - hidroxi- pirazolinil szteroidok	143a	<20	55.6 (\pm 0.8)	<20	<20	22.0 (\pm 1.1)	75.3 (\pm 0.5)	40.3 (\pm 0.9)	92.9 (\pm 0.9)
	143b	39.8 (\pm 0.8)	41.5 (\pm 0.5)	27.6 (\pm 0.6)	<20	23.3 (\pm 1.6)	42.4 (\pm 0.6)	25.4 (\pm 0.6)	45.2 (\pm 0.5)
	143c	21.3 (\pm 2.1)	98.0 (\pm 0.2)	<20	93.9 (\pm 0.7)	50.3 (\pm 0.4)	95.4 (\pm 0.4)	69.3 (\pm 1.9)	96.1 (\pm 1.0)
	143d	<20	98.5 (\pm 0.2)	<20	94.1 (\pm 0.5)	47.2 (\pm 2.1)	95.4 (\pm 0.5)	54.8 (\pm 2.8)	97.7 (\pm 0.1)
	143e	27.1 (\pm 1.7)	31.9 (\pm 2.0)	<20	<20	31.9 (\pm 1.1)	41.3 (\pm 1.2)	53.0 (\pm 1.2)	54.5 (\pm 2.7)
	143f	21.4 (\pm 2.7)	48.9 (\pm 1.5)	<20	21.5 (\pm 1.2)	30.8 (\pm 1.5)	67.1 (\pm 2.2)	46.6 (\pm 1.1)	81.4 (\pm 1.0)
(5' <i>S</i>) 3 β - hidroxi- pirazolinil szteroidok	144a	22.3 (\pm 1.7)	97.8 (\pm 0.3)	<20	91.9 (\pm 0.4)	54.1 (\pm 1.6)	96.2 (\pm 0.2)	53.2 (\pm 1.9)	96.2 (\pm 0.2)
	144b	<20	97.1 (\pm 0.5)	21.9 (\pm 1.9)	91.8 (\pm 1.0)	<20	95.6 (\pm 0.5)	38.7 (\pm 1.4)	96.1 (\pm 0.2)
	144c	<20	97.8 (\pm 0.2)	<20	92.1 (\pm 0.4)	25.8 (\pm 1.6)	96.6 (\pm 0.1)	52.3 (\pm 1.1)	96.0 (\pm 0.2)
	144d	<20	97.2 (\pm 0.2)	<20	93.1 (\pm 0.2)	37.9 (\pm 2.7)	96.1 (\pm 0.3)	54.0 (\pm 1.6)	95.7 (\pm 0.3)
	144e	20.7 (\pm 1.6)	31.5 (\pm 2.3)	<20	<20	46.2 (\pm 0.6)	81.8 (\pm 1.7)	60.4 (\pm 0.7)	89.2 (\pm 0.4)
	144f	<20	97.7 (\pm 0.2)	<20	91.2 (\pm 1.2)	42.1 (\pm 2.6)	96.6 (\pm 0.1)	61.5 (\pm 2.0)	96.0 (\pm 0.2)

3. Általános kísérleti rész

Az olvadáspontokat *Kofler*-blokkban mértük, korrekció nélkül. A fajlagos forgatóképesség meghatározását POLAMAT-A (*Zeiss-Jena*) polariméterrel végeztük 20 °C-on, kloroform oldószerben ($c = 1$), 10^{-1} fok $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ egységben. A közölt forgatási érték hibahatára ± 2 .

A ^1H - és ^{13}C NMR spektrumok felvétele *Bruker DRX 500* készülékkel történt, ^1H NMR esetén a TMS, illetve a CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm), ^{13}C NMR esetén a CDCl_3 ($\delta = 77.0$ ppm) jelét használva (az egyéb oldószereket a megfelelő adatoknál jelöltük) belső standardként.

A kémiai eltolódásokat (δ) ppm, a csatolási állandó értékeket (J) Hz egységben adtuk meg.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztük, *Kieselgel-60 (Merck)*, 0.2 mm vastagságú lapon. A kromatogramok láthatóvá tételéhez a következő reagenst használtuk: 2.5 g $\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 24\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 25 ml 85%-os H_3PO_4 ; 25 ml H_2O . A lefűvés után 100–120 °C –os melegítést alkalmaztunk. Futtatószerként a következőket használtuk: (A) = 30% acetone, 35% benzol, 35% petroléter. (B) = diizopropil-éter, (C) = 50% *terc*-butil-metil-éter 50% petroléter, (D) = 70% *terc*-butil-metil-éter 30% petroléter, (E) = *terc*-butil-metil-éter, (F) = 5% metanol, 95% diklórometán.

Az oszlopkromatográfiás elválasztásokat szilikagélen (*Merck; Kieselgel 60; 230–400 mesh*) végeztük.

4. Részletes kísérleti rész

4.1. Androszt-5-én és androszta-5,16-dién vázas pirazolok előállítása

4.1.1. 3 β -Hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-on (89) előállítása

Egy 500 ml-es gömblombikban 120 ml száraz metanolhoz 8 g fém nátriumot adagolunk, majd vákuumdesztillációval a keletkezett nátrium-metilátot megszáritjuk. Az így készült nátrium-metilátot egy háromnyakú 1 literes lombikban 35,8 g (0,1 mol) 3 β -acetoxipregn-5-én-20-on (56b) 250 ml toluolos oldatához adjuk. A keletkezett szuszpenzióhoz keverés, és enyhe melegítés közben 100 ml frissen desztillált etil-formiátot csöpögtetünk. A mind jobban besűrűsödő reakcióelegyet három órán át enyhe forrásban tartjuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A reakcióelegyhez 1,5 liter vizet adunk, majd egy 2 literes választótölcsérbe öntjük. Az erősen lúgos vizes fázist 20 ml kénsavat tartalmazó jégre öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel savmentesre mossuk, majd megszáritjuk.

89: 32 g (92%); Op.: 113–115 °C; R_f: 0.4 (A); [α]_D²⁰ = + 37; ([55] Op.: 111–115 °C).

4.1.2. 3 β -Hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-on (89) reakciója fenilhidrazinnal, vagy *p*-szubsztitúált fenilhidrazinnal

A-módszer:

2,07 g (6 mmol) 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-ont (89) 75 ml jégecetben oldunk, majd 1,2 g kálium-acetátot és 6,6 mmol fenilhidrazin-hidrokloridot, illetve *p*-szubsztitúált származékait (*p*-Cl-, *p*-CN-, *p*-CH₃-, és *p*-OCH₃) adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük. A reakció lefutását mintavétellel történő vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. Az átalakulás gyakorlatilag hat óra alatt lejátszódik. A reakcióelegyet 24 óra után vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk. A csapadékot diklórmetánban oldjuk, száritjuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

B-módszer:

Mágneses keverővel ellátott 100 ml-es gömblombikban 2,07 g (6 mmol) 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-ont (89) 50 ml molekulaszűrőn száritott diklórmetánban oldunk, majd 1,1 ekvivalens fenilhidrazin-hidrokloridot, illetve *p*-szubsztitúált származékait (*p*-Cl-, *p*-CN-, *p*-CH₃-, és *p*-OCH₃) adunk hozzá. A teljes oldódás után 5 csepp BF₃·OEt₂ hozzáadásával a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük. Az átalakulást vékonyréteg-kromatogrammal, direkt felcseppentéssel követjük. Az átalakulás hat-nyolc óra alatt teljessé válik. A reakcióelegyet 24 óra után kétszeres mennyiségű diklórmetánnal elhígítjuk, majd

vízzel, híg nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd ismét vízzel jól kimossuk, szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott nyerste­r­méket szilikagél oszlopon kromatografáljuk.

4.1.2.1. 17 β -(1-Fenil-3-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (125a) és 17 β -(1-fenil-5-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (100a)

A-módszer: eluens: kloroform/petroléter (2:1), **125a:** 620 mg (24%) és **100a:** 1,6 g (64%).

B-módszer: eluens: kloroform/petroléter (2:1), **125a:** 1.95 g (78%) és **100a:** 400 mg (16%).

4.1.2.2. 17 β -(1-*p*-Klórfenil-3-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (125b) és 17 β -(1-*p*-klórfenil-5-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (100b)

A-módszer: eluens: kloroform/petroléter (2:1), **125b:** 300 mg (11%) és **100b:** 2,1 g (77%).

B-módszer: eluens: kloroform/petroléter (2:1) **125b:** 1.90 g (70%) és **100b:** 530 mg (19%).

4.1.2.3. 17 β -(1-*p*-Cianofenil-3-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (125c) és 17 β -(1-*p*-cianofenil-5-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (100c)

A-módszer: eluens: kloroform, **125c:** 250 mg (9%) és **100c:** 2,3 g (87%).

B-módszer: eluens: diizopropil-éter, **125c:** 1.9 g (71%) és **100c:** 630 mg (23%).

4.1.2.4. 17 β -(1-*p*-Tolil-3-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (125d) és 17 β -(1-*p*-tolil-5-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (100d)

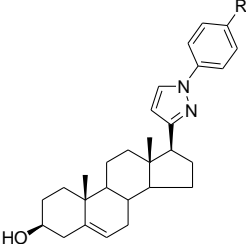
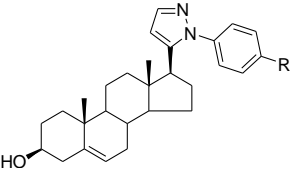
A-módszer: eluens: kloroform/petroléter (2:1), **125d:** 500 mg (19%) és **100d:** 1,20 g (46%).

B-módszer: a feldolgozás során kapott nyerste­r­mék egyetlen anyag keletkezését mutatja. Eluens: kloroform/petroléter (1:1), **125d:** 2,45 g (94%).

4.1.2.5. 17 β -(1-*p*-Metoxifenil-3-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (125e) és 17 β -(1-*p*-metoxifenil-5-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (100e)

A-módszer: eluens: diizopropil-éter, **125e:** 1,65 g (61%) és **100e:** 590 mg (22%).

B-módszer: eluens diizopropil-éter, **125e:** 280 mg (10%) és 2,10 g (78%) **100e.**

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hozam (%)	R_f
	H	125a	153–155	-60	$C_{28}H_{36}N_2O$ 416,60	A: 24 B: 78	0,55 (A)
	Cl	125b	177–179	-54	$C_{28}H_{35}ClN_2O$ 451,04	A: 11 B: 70	0,57 (A)
	CN	125c	273–275	-47	$C_{29}H_{35}N_3O$ 441,61	A: 9 B: 71	0,50 (A)
	CH ₃	125d	167–170	-63	$C_{29}H_{38}N_2O$ 430,62	A: 19 B: 94	0,58 (A)
	OCH ₃	125e	150–152	-60	$C_{29}H_{38}N_2O_2$ 446,62	A: 61 B: 10	0,50 (A)
	H	100a	223–226	-133	$C_{28}H_{36}N_2O$ 416,60	A: 64 B: 16	0,48 (A)
	Cl	100b	133–137	-128	$C_{28}H_{35}ClN_2O$ 451,04	A: 77 B: 19	0,50 (A)
	CN	100c	183–186	-129	$C_{29}H_{35}N_3O$ 441,61	A: 87 B: 23	0,45 (A)
	CH ₃	100d	166–168	-128	$C_{29}H_{38}N_2O$ 430,62	A: 46 B: -	0,50 (A)
	OCH ₃	100e	186–188	-134	$C_{29}H_{38}N_2O_2$ 446,62	A: 22 B: 78	0,38 (A)

4.1.3. 3 β -Hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-on (89) reakciója 2,4-dinitrofenilhidrazinnal ecetsavas közegben.

1,04 g (3 mmol) **89**-et 40 ml jégcetben oldunk, majd 2.88 mmol 2,4-dinitrofenilhidrazint adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük. A reakció lefutását mintavétellel történő vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. A reakcióelegyet 1 óra után vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk. A nyersterméket diklórmetánnal, majd etil-acetát/diklórmetán (1/99) elegyével kromatografáljuk, a kezdeti frakciók a reagenst, majd a kiindulási anyagot (**89**) eredményezik. További, etil-acetát/diklórmetán (5/95) elegyel végzett kromatografálással a **133** monohidrazon származékhoz jutunk.

133: 720 mg (46%); Op.: 159-162 °C; R_f : 0.38 (A); $[\alpha]_D^{20} = + 59$.

**4.1.4. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-fenil-, és *p*-szubsztitutált-fenil-3-pirazolil)androszt-5-én (128a–e), 3 β -acetoxi-17 β -(1-fenil-, és *p*-szubsztituált-fenil-5-pirazolil)androszt-5-én (129a–e)
(Általános előállítási módszer)**

1 mmol **125a–e**-t illetve **100a–e**-t, 3 ml piridin és 3 ml ecetsav-anhidrid elegyében enyhe melegítéssel oldunk, majd 6 órán át állni hagyjuk. Ezt követően vízzel elhígítjuk, a kivált kristályos-olajos részt diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel jól kimossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. Az így nyert kristályos **125a–e** és **100a–e** terméket metanolból átkristályosítjuk.

4.1.4.1. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-fenil-3-pirazolil)androszt-5-én (128a)

128a: 420 mg (91%).

4.1.4.2. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-fenil-5-pirazolil)androszt-5-én (129a)

129a: 435 mg (94%).

4.1.4.3. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-*p*-klórfenil-3-pirazolil)androszt-5-én (128b)

128b: 475 mg (96%).

4.1.4.4. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-*p*-klórfenil-5-pirazolil)androszt-5-én (129b)

129b: 450 mg (93%).

4.1.4.5. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-*p*-cianofenil-3-pirazolil)androszt-5-én (128c)

128c: 452 mg (93%).

4.1.4.6. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-*p*-cianofenil-5-pirazolil)androszt-5-én (129c)

129c: 432 mg (89%).

4.1.4.7. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-*p*-tolil-3-pirazolil)androszt-5-én (128d)

128d: 442 mg (93%).

4.1.4.8. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-*p*-tolil-5-pirazolil)androszt-5-én (129d)

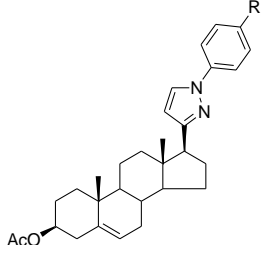
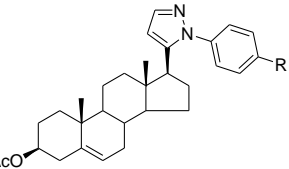
129d: 426 mg (90%).

4.1.4.9. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-*p*-metoxifenil-3-pirazolil)androszt-5-én (128e)

128e: 420 mg (86%).

4.1.4.10. 3 β -Acetoxi-17 β -(1-*p*-metoxifenil-5-pirazolil)androszt-5-én (129e)

129e: 438 mg (89%).

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hozam (%)	R_f
	H	128a	140–143	-49	C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₂ 458,63	91	0,77 (B)
	Cl	128b	173–175	-42	C ₃₀ H ₃₇ ClN ₂ O ₂ 493,08	96	0,77 (B)
	CN	128c	242–244	-36	C ₃₁ H ₃₇ N ₃ O ₂ 483,64	93	0,58 (B)
	CH ₃	128d	163–165	-47	C ₃₁ H ₄₀ N ₂ O ₂ 472,66	93	0,76 (B)
	OCH ₃	128e	175–179	-45	C ₃₁ H ₄₀ N ₂ O ₃ 488,66	86	0,65 (B)
	H	129a	205–208	-128	C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₂ 458,63	94	0,45 (B)
	Cl	129b	174–177	-151	C ₃₀ H ₃₇ ClN ₂ O ₂ 493,08	93	0,60 (B)
	CN	129c	233–236	-122	C ₃₁ H ₃₇ N ₃ O ₂ 483,64	89	0,36 (B)
	CH ₃	129d	202–204	-120	C ₃₁ H ₄₀ N ₂ O ₂ 472,66	90	0,62 (B)
	OCH ₃	129e	153–156	-124	C ₃₁ H ₄₀ N ₂ O ₃ 488,66	89	0,30 (B)

4.1.5. 17 β -(1-Fenil-, és *p*-szubsztituált-fenil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130a–e) és

17 β -(1-fenil-, és *p*-szubsztituált-fenil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131a–e)

(Általános előállítási módszer)

Egy 250 ml-es háromnyakú lombikba 2 mmol **125a–e**-t, illetve **100a–e**-t 50 ml toluol és 25 ml ciklohexanon elegyében oldunk, majd 1,2 g (6 mmol) alumínium-triizopropilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet állandó keverés mellett 100 °C-on tartjuk. Az *Oppenauer*-oxidációt mintavétellel, vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel ellenőrizzük. Az átalakulás két-három óra alatt lejátszódik. A reakcióelegyhez 100 ml kálium-nátrium-tartarát telített vizes oldatát adjuk, majd a szerves oldószert vízgőzdesztillációval eltávolítjuk. A visszamaradt olajos-kristályos részt diklórmetánnal extraháljuk, vízzel jól kimossuk, szárítjuk és bepároljuk.

A kapott maradékot szilikagél oszlopon etil-acetát/kloroform eleggyel kromatografáljuk.

4.1.5.1. 17 β -(1-Fenil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130a)

130a: 310 mg (37%).

4.1.5.2. 17 β -(1-Fenil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131a)

131a: 365 mg (44%).

4.1.5.3. 17 β -(1-*p*-Klórfenil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130b)

130b: 352 mg (39%).

4.1.5.4. 17 β -(1-*p*-Klórfenil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131b)

131b: 397 mg (44%).

4.1.5.5. 17 β -(1-*p*-Cianofenil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130c)

130c: 186 mg (21%).

4.1.5.6. 17 β -(1-*p*-Cianofenil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131c)

131c: 230 mg (26%).

4.1.5.7. 17 β -(1-*p*-Tolil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130d)

130d: 295 mg (34%).

4.1.5.8. 17 β -(1-*p*-Tolil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131d)

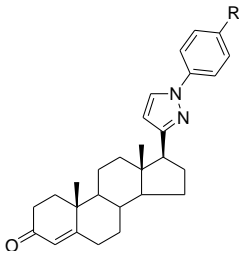
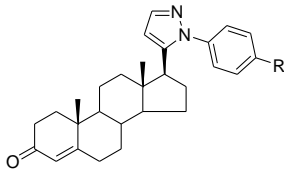
131d: 342 mg (39%).

4.1.5.9. 17 β -(1-*p*-Metoxifenil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130e)

130e: 258 mg (29%).

4.1.5.10. 17 β -(1-*p*-Metoxifenil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131e)

131e: 315 mg (36%).

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hozam (%)	R_f
	H	130a	196–198	+147	$C_{28}H_{34}N_2O$ 414,58	37	0,67 (A)
	Cl	130b	164–167	+132	$C_{28}H_{33}ClN_2O$ 449,03	39	0,60 (A)
	CN	130c	240–242	+149	$C_{29}H_{33}N_3O$ 439,59	21	0,55 (A)
	CH ₃	130d	214–216	+131	$C_{29}H_{36}N_2O$ 428,61	34	0,65 (A)
	OCH ₃	130e	192–194	+126	$C_{29}H_{36}N_2O_2$ 444,61	29	0,58 (A)
	H	131a	197–200	+17	$C_{28}H_{34}N_2O$ 414,58	44	0,55 (A)
	Cl	131b	186–189	-6	$C_{28}H_{33}ClN_2O$ 449,03	44	0,56 (A)
	CN	131c	217–219	+8	$C_{29}H_{33}N_3O$ 439,59	26	0,47 (A)
	CH ₃	131d	208–210	-9	$C_{29}H_{36}N_2O$ 428,61	39	0,52 (A)
	OCH ₃	131e	211–214	-13	$C_{29}H_{36}N_2O_2$ 444,61	36	0,44 (A)

4.1.6. 3 β -Hidroxi-21-hidroximetilidénpregna-5,16-dién-20-on (90) előállítása

A 4.1.1. pontban leírtak szerint 4 g frissen készített nátrium-metilátot só/jég hűtés közben 16 ml etil-formiáttal felszuszpendálunk. 4 g pregnadienolon-acetátot (62) 50 ml piridinben oldunk, és a hűtött keverékbe csöpögtetjük. Egy órán át keverjük, majd 150 ml cc HCl-at tartalmazó jégre öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel jól kimossuk, majd megszáritjuk.

Op.: 177-193 °C; R_f : 0,46 (A); $[\alpha]_D^{20} = -0,41$. ([55] Op.: 118-123 °C).

4.1.7. 3 β -Hidroxi-21-hidroximetilidénpregna-5,16-dién-20-on (90) reakciója fenilhidrazinnal, vagy *p*-szubsztituált fenilhidrazinnal.

(A-módszer)

2,05 g (6 mmol) 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-ont (90) a 4.1.2. Általános leírás A módszere szerint fenilhidrazin-hidrokloriddal, illetve annak *p*-szubsztituált származékaival reagáltatunk.

(B-módszer)

2,05 g (6 mmol) 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-ont (90) az 4.1.2. Általános leírás B módszere szerint fenilhidrazin-hidrokloriddal, illetve annak *p*-szubsztituált származékaival reagáltatunk.

4.1.7.1. 3 β -Formiloxi-17 β -(1-fenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién (127a), 17 β -(1-fenil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (126a) és 17 β -(1-fenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (101a)

A-módszer: eluens: diizopropil-éter/hexán (1/4, 1/1), majd diizopropil-éter,

127a: 254 mg (9,6%), **126a:** 241 mg (9,7%), **101a:** 902 mg (36%).

B-módszer: eluens: diizopropil-éter/hexán (1/4, 1/1), majd diizopropil-éter,

126a: 362 mg (15%), **101a:** 572 mg (23%).

4.1.7.2. 3 β -Formiloxi-17 β -(1-*p*-klórfenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién (127b), 17 β -(1-*p*-klórfenil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (126b) és 17 β -(1-*p*-klórfenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (101b)

A-módszer: eluens: diizopropil-éter/hexán (1/4, 1/1), majd diizopropil-éter,

127b: 171 mg (6,0%), **126b:** 202 mg (7,5%), **101b:** 898 mg (34%).

B-módszer: eluens: diizopropil-éter/hexán (1/4, 1/1), majd diizopropil-éter,

126b: 270 mg (10%), **101b:** 360 mg (13%).

4.1.7.3. 3 β -Formiloxi-17 β -(1-*p*-cianofenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién (127c), 17 β -(1-*p*-cianofenil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (126c) és 17 β -(1-*p*-cianofenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (101c)

A-módszer: eluens: etil-acetát/diklórmetán (5/95 majd 10/90),

127c: 210 mg (7,5%), **126c:** 30 mg (1,1%), **101c:** 785 mg (30%).

B-módszer: eluens: etil-acetát/diklórmetán elegy (5/95 majd 10/90),

126c: 150 mg (5,7%), **101c:** 440 mg (17%).

4.1.7.4. 3 β -Formiloxi-17 β -(1-*p*-tolil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién (127d), 17 β -(1-*p*-tolil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (126d) és 17 β -(1-*p*-tolil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (101d)

A-módszer: eluens: diizopropil-éter/hexán (1/4, 1/1), majd diizopropil-éter,

127d: 140 mg (5,1%), **126d:** 170 mg (6,6%), **101d:** 810 mg (32%).

B-módszer: eluens: diizopropil-éter/hexán (1/4, 1/1), majd diizopropil-éter,

126d: 190 mg (7,4%), és 550 mg **101d:** (21%).

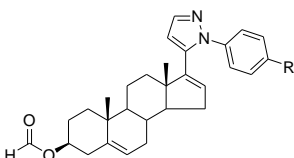
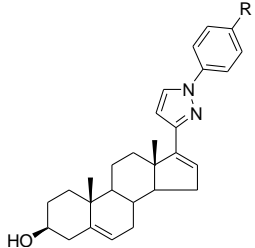
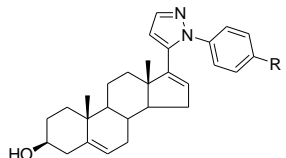
4.1.7.5. 3 β -Formiloxi-17 β -(1-*p*-metoxifenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién (127e), 17 β -(1-*p*-metoxifenil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (126e) és 17 β -(1-*p*-metoxifenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (101e)

A-módszer: eluens: diizopropil-éter/hexán (1/4, 1/1), majd diizopropil-éter,

127e: 240 mg (8,5%), **126e:** 170 mg (6,4%), **101e:** 980 mg (37%).

B-módszer: eluens: diizopropil-éter/hexán (1/4, 1/1), majd diizopropil-éter,

126e: 160 mg (6,0%), **101e:** 530 mg (20%).

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hoza m (%)	R_f
	H	127a	192–195	-51	442,59 C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₂	A: 9,6	0,50 (B)
	Cl	127b	175–177	-66	477,04 C ₂₉ H ₃₃ ClN ₂ O ₂	A: 6,0	0,69 (B)
	CN	127c	140–143	-64	467,60 C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₂	A: 7,5	0,53 (B)
	CH ₃	127d	153–158	-54	456,62 C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₂	A: 5,1	0,62 (B)
	OCH ₃	127e	164–167	-57	472,62 C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₃	A: 8,5	0,42 (B)
	H	126a	168–174	-30	414,58 C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O	A: 9,7 B: 15	0,50 (A)
	Cl	126b	203–207	-19	449,03 C ₂₈ H ₃₃ ClN ₂ O	A: 7,5 B: 10	0,52 (A)
	CN	126c	242–244	-11	439,59 C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O	A: 1,1 B: 5,7	0,49 (A)
	CH ₃	126d	196–199	-28	428,61 C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O	A: 6,6 B: 7,4	0,46 (A)
	OCH ₃	126e	207–211	-21	444,61 C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₂	A: 6,4 B: 6,0	0,52 (A)
	H	101a	207–210	-42	414,58 C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O	A: 36 B: 23	0,46 (A)
	Cl	101b	153–155	-53	449,03 C ₂₈ H ₃₃ ClN ₂ O	A: 34 B: 13	0,46 (A)
	CN	101c	118–123	-55	439,59 C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O	A: 30 B: 17	0,40 (A)
	CH ₃	101d	138–144	-43	428,61 C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O	A: 32 B: 21	0,44 (A)
	OCH ₃	101e	201–205	-54	444,61 C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₂	A: 37 B: 20	0,38 (A)

4.1.8. 17 β -(1-Fenil-, és *p*-szubsztituált-fenil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132a–e)

(Általános előállítási módszer)

A reakciót a 4.1.5. általános leírás szerint 1,5 mmol 17 β -(1-fenil-, vagy *p*-szubsztituált-fenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -olal (**101a–e**) végezzük.

4.1.8.1. 17 β -(1-Fenil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132a)

Eluens: diizopropil-éter/hexán (1/1), diizopropil-éter és diizopropil-éter/diklórmetán (1/1),
132a: 267 mg (43%).

4.1.8.2. 17 β -(1-*p*-Klórfenil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132b)

Eluens: diizopropil-éter/hexán (1/1), diizopropil-éter és diizopropil-éter/diklórmetán (1/1),
132b: 254 mg (38%).

4.1.8.3. 17 β -(1-*p*-Cianofenil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132c)

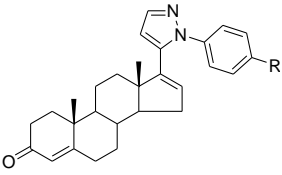
Eluens: etil-acetát/diklórmetán (5:95),
132c: 198 mg (30%).

4.1.8.4. 17 β -(1-*p*-Tolil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132d)

Eluens: diizopropil-éter/hexán (1/1), diizopropil-éter és diizopropil-éter/diklórmetán (1/1),
132d: 257 mg (40%).

4.1.8.5. 17 β -(1-*p*-Metoxifenil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132e)

Eluens: diizopropil-éter/hexán (1/1), diizopropil-éter és diizopropil-éter/diklórmetán (1/1),
132e: 230 mg (35%).

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hozam (%)	R_f
	H	132a	141–147	+91	412,57 C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O	43	0,53 (A)
	Cl	132b	206–209	+60	447,01 C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O	38	0,57 (A)
	CN	132c	198–204	+47	437,58 C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O	30	0,49 (A)
	CH ₃	132d	163–166	+73	426,59 C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O	40	0,55 (A)
	OCH ₃	132e	162–166	+48	442,59 C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₂	35	0,47 (A)

4.2. Androszt-5-én és androszta-5,16-dién vázas metoxikarbonil-pirazolok előállítása

4.2.1. 3 β -Hidroxi-21-metoxalil-pregn-5-én-20-on (134).

7,12 g (20 mmol) pregnenolon-acetátot (**56b**) feloldunk 100 ml benzolban, majd hozzáadunk 5,85 g (40 mmol) dimetil-oxalátot és 2,16 g (40 mmol) nátrium-metilátot. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 5 órán át. Az így kapott szuszpenziót etil-acetáttal elhígítjuk, majd 8 ml tömény sósavat adunk hozzá. A szerves fázist vízzel mossuk, majd szárítás után bepároljuk. A maradékot acetonból átkristályosítjuk.

134: Op.: 173-178 °C; R_f: 0,39 (A); $[\alpha]_D^{20} = +47$.

4.2.2. 3 β -Hidroxi-21-metoxalil-pregna-5,16-dién-20-on (135).

5,84 g (40 mmol) dimetil-oxalátot 20 ml száraz piridinben oldunk. Az oldatot só/jég hűtés és keverés közben 4 g frissen készített (ld. 4.1.1. pont) nátrium-metiláthoz adjuk. Ezek után 4 g (11,2 mmol) pregnadienolon-acetát (**62**) 50 ml piridines oldatát csepegtetjük az elegyhez. A kiindulási anyag hozzáadása után az elegyet további 1 órán át keverjük, majd jég és 150 ml tömény sósav keverékére öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel savmentesre mossuk, majd megszáritjuk.

135: Op.: 100-104 °C; R_f: 0,34 (A); $[\alpha]_D^{20} = -35$.

4.2.3. 3 β -Hidroxi-21-metoxalil-pregn-5-én-20-on és 3 β -hidroxi-21-metoxalil-pregna-5,16-dién-20-on (134, 135) reakciója fenilhidrazinnal, vagy *p*-szubsztitúált fenilhidrazinnal (általános módszer).

6 mmol 3 β -hidroxi-21-metoxalil-pregn-5-én-20-ont (**134**) (2,42 g), illetve 6 mmol 3 β -hidroxi-21-metoxalil-pregna-5,16-dién-20-ont (**135**) (2,40 g) a 4.1.2. Általános leírás szerint (A módszer) fenilhidrazin-hidrokloriddal, illetve annak *p*-szubsztitúált származékaival reagáltatunk. Az oszlopkromatográfiás elválasztást kezdetben diklórmétán/hexán (3/1) eluenseleggyel, majd diklórmétánnal és diklórmétán/etil-acetát (5/95) eleggyel végezzük.

4.2.3.1. 17 β -(1-Fenil-5-metoxikarbonil-3-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (136a) és 17 β -(1-fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (137a)

136a: 187 mg (6,6%), **137a:** 2,6 g (90%).

4.2.3.2. 17β-(1-*p*-Klórfenil-5-metoxikarbonil-3-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (136b) és 17β-(1-*p*-klórfenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (137b)

136b: 160 mg (5,3%), **137b:** 2,7 g (88%).

4.2.3.3. 17β-(1-*p*-Cianofenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (137c)

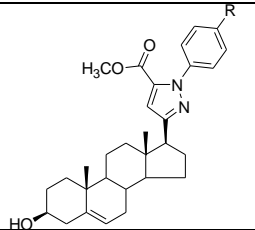
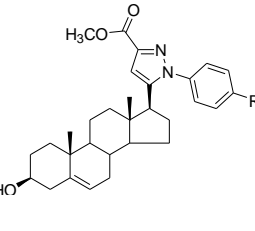
137c: 2,54 g (85%).

4.2.3.4. 17β-(1-*p*-Tolil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (137d)

137d: 2,20 g (75%).

4.2.3.5. 17β-(1-*p*-Metoxifenil-5-metoxikarbonil-3-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (136c) és 17β-(1-*p*-metoxifenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (137e)

136c: 340 mg (11%), **137e:** 1,97 g (65%).

Vegyület	R	Szám	O,p, (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hozam (%)	R_f
	H	136a	130–133	-32	474,63 $C_{30}H_{38}N_2O_3$	6,6	0,48 (A)
	Cl	136b	109–112	-38	509,08 $C_{30}H_{37}ClN_2O_3$	5,3	0,50 (A)
	OCH ₃	136c	105–114	-26	504,66 $C_{31}H_{40}N_2O_4$	11	0,44 (A)
	H	137a	203–206	-106	474,63 $C_{30}H_{38}N_2O_3$	90	0,41 (A)
	Cl	137b	150–154	-107	509,08 $C_{30}H_{37}ClN_2O_3$	88	0,47 (A)
	CN	137c	144–150	-105	499,64 $C_{31}H_{37}N_3O_3$	85	0,39 (A)
	CH ₃	137d	214–218	-100	488,66 $C_{31}H_{40}N_2O_3$	75	0,45 (A)
	OCH ₃	137e	137–134	-112	504,66 $C_{31}H_{40}N_2O_4$	65	0,37 (A)

4.2.3.6. 17β-(1-Fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (138a)

138a: 1,08 g (38%).

4.2.3.7. 17β-(1-*p*-Klórfenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (138b)

138b: 630 mg (20%).

4.2.3.8. 17β-(1-*p*-Cianofenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (138c)

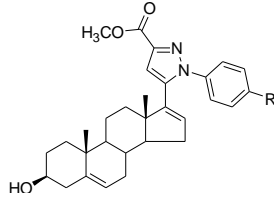
138c: 1,37 g (46%).

4.2.3.9. 17β-(1-*p*-Tolil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (138d)

138d: 600 mg (21%).

4.2.3.10. 17β-(1-*p*-Metoxifenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (138e)

138e: 721 mg (24%).

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hozam (%)	R_f
	H	138a	212–216	-25	472,62 $C_{30}H_{36}N_2O_3$	38	0,33 (A)
	Cl	138b	207–209	-39	507,06 $C_{30}H_{35}ClN_2O_3$	20	0,37 (A)
	CN	138c	180–184	-33	497,63 $C_{31}H_{35}N_3O_3$	46	0,29 (A)
	CH ₃	138d	208–211	-33	486,65 $C_{31}H_{38}N_2O_3$	21	0,33 (A)
	OCH ₃	138e	205–210	-36	502,64 $C_{31}H_{38}N_2O_4$	24	0,29 (A)

4.2.4. 17β-(1-Fenil-, és *p*-szubsztituált-fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on és 17β-(1-Fenil-, és *p*-szubsztituált-fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on

(Általános előállítási módszer)

A reakciót a 4.1.5. általános leírás szerint 1,5 mmol 17β-(1-fenil-, ill. *p*-szubsztituált-fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-olal, vagy 1,5 mmol 17β-(1-fenil-, ill. *p*-szubsztituált-fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ollal végezzük.

4.2.4.1. 17β-(1-Fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (139a)

Eluens: diklórmetán/hexán (3/1), diklórmetán és diklórmetán/etil-acetát (5/95),

139a: 383 mg (54%).

4.2.4.2. 17β-(1-*p*-Klórfenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (139b)

Eluens: diklórmetán/hexán (3/1), diklórmetán és diklórmetán/etil-acetát (5/95),

139b: 352 mg (46%).

4.2.4.3. 17β-(1-*p*-Cianofenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (139c)

Eluens: diklórmetán/hexán (3/1), diklórmetán és diklórmetán/etil-acetát (5/95),

139c: 342 mg (46%).

4.2.4.4. 17β-(1-*p*-Tolil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (139d)

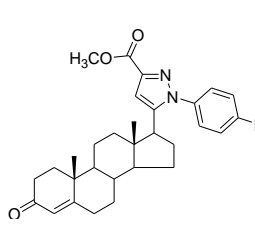
Eluens: diklórmetán/hexán (3/1), diklórmetán és diklórmetán/etil-acetát (5/95),

139d: 341 mg (47%).

4.2.4.5. 17β-(1-*p*-Metoxifenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (139e)

Eluens: diklórmetán/hexán (3/1), diklórmetán és diklórmetán/etil-acetát (5/95),

139e: 453 mg (60%).

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hozam (%)	R_f
	H	139a	224–230	+36	472,62 $C_{30}H_{36}N_2O_3$	54	0,49 (A)
	Cl	139b	225–231	+15	507,06 $C_{30}H_{35}ClN_2O_3$	46	0,55 (A)
	CN	139c	296–299	+22	497,63 $C_{31}H_{35}N_3O_3$	46	0,47 (A)
	CH ₃	139d	183–187	+26	486,65 $C_{31}H_{38}N_2O_3$	47	0,53 (A)
	OCH ₃	139e	210–215	+18	502,64 $C_{31}H_{38}N_2O_4$	60	0,47 (A)

4.2.4.6. 17β-(1-Fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (140a)

Eluens: diizopropil-éter, **140a**: 200 mg (29%).

4.2.4.7. 17β-(1-*p*-Klórfenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (140b)

Eluens: diizopropil-éter, diizopropil-éter/diklórmetán (1/1), **140b**: 246 mg (32%).

4.2.4.8. 17 β -(1-*p*-Cianofenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (140c)

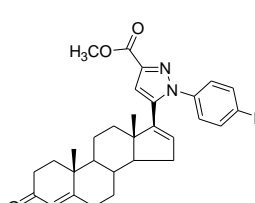
Eluens: diizopropil-éter, diizopropil-éter/diklórmetán (1/1), **140c**: 299 mg (40%).

4.2.4.9. 17 β -(1-*p*-Tolil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (140d)

Eluens: diizopropil-éter, diizopropil-éter/diklórmetán (1/1), **140d**: 250 mg (34%).

4.2.4.10. 17 β -(1-*p*-Metoxifenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (140e)

Eluens: diizopropil-éter/hexán (1/1), diizopropil-éter, **140e**: 110 mg (15%).

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hozam (%)	R_f
	H	140a	177–191	+99	470,60 $C_{30}H_{34}N_2O_3$	29	0,43 (A)
	Cl	140b	154–158	+77	505,05 $C_{30}H_{33}ClN_2O_3$	32	0,47 (A)
	CN	140c	133–135	+66	495,61 $C_{31}H_{33}N_3O_3$	40	0,39 (A)
	CH ₃	140d	178–184	+94	484,63 $C_{31}H_{36}N_2O_3$	34	0,45 (A)
	OCH ₃	140e	174–177	+85	500,63 $C_{31}H_{36}N_2O_4$	15	0,39 (A)

4.3. 17 β -Pirazolinilandroszt-5-én származékok előállítása

4.3.1. A 3 β -hidroxi-21(*E*)-benzilidénpregn-5-én-20-on (142a), és *p*-szubsztituált származékainak (142b–f) előállítása

(Általános módszer)

180 ml etanolban feloldunk 3,0 g NaOH-ot majd hozzáadunk 3,16 g (10 mmol) pregnenolont (**56a**). Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük, majd a pregnenolon oldódása után hozzáadunk 15 mmol benzaldehidet és tovább keverjük szobahőmérsékleten. A reakció 12 óra alatt végbegy. Az elegyet 700 ml vízre öntjük, (NH₄)₂SO₄-tal telítjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, majd szobahőmérsékleten szárítjuk. Ezután diklórmetánban feloldjuk és vízzel mossuk, a szerves fázist szárítás után bepároljuk.

4.3.1.1. 3β-Hidroxi-21(E)-benzilidénpregn-5-én-20-on (142a)

142a: 3,54 g (87 %). Az átkristályosítás acetontól történt, a kapott termék fehér darabos kristály.

4.3.1.2. 3β-Hidroxi-21(E)-(p-fluorbenzilidén)pregn-5-én-20-on (142b)

142b: 3,72 g (88 %). Az átkristályosítás acetontól történt, a kapott termék fehér kristály.

4.3.1.3. 3β-Hidroxi-21(E)-(p-klórbenzilidén)pregn-5-én-20-on (142c)

142c: 3,83 g (87 %). Az átkristályosítás diklórometán / hexán elegyből történt, a kapott termék fehér kerek kristály.

4.3.1.4. 3β-Hidroxi-21(E)-(p-brómbenzilidén)pregn-5-én-20-on (142d)

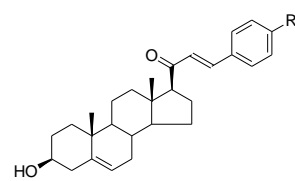
142d: 4,42 g (92 %). Az átkristályosítás acetontól történt, a kapott termék fehér lemezes kristály.

4.3.1.5. 3β-Hidroxi-21(E)-(p-cianobenzilidén)pregn-5-én-20-on (142e)

142e: 3,71 g (86 %). Az átkristályosítás diklórometán / hexán elegyből történt, a termék fehér kristály.

4.3.1.6. 3β-Hidroxi-21(E)-(p-metoxibenzilidén)pregn-5-én-20-on (142f)

142f: 4,30 g (98 %). Az átkristályosítás acetontól / hexán elegyből történt, a termék fehér darabos kristály.

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hozam (%)	R_f
	H	142a	123–125	-18	404,58 $C_{28}H_{36}O_2$	87	0,30 (C)
	F	142b	153–156	-20	422,57 $C_{28}H_{35}FO_2$	88	0,35 (C)
	Cl	142c	163–167	-17	439,03 $C_{28}H_{35}ClO_2$	87	0,35 (C)
	Br	142d	167–170	-19	483,48 $C_{28}H_{35}BrO_2$	92	0,32 (C)
	CN	142e	199–202	-30	429,59 $C_{29}H_{35}NO_2$	86	0,25 (C)
	OCH ₃	142f	180–183	+1.5	434,61 $C_{29}H_{38}O_3$	98	0,25 (C)

4.3.2. A 3 β -Acetoxi-17 β -(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én 5'R és 5'S epimereinek (145a, 146a) és ezek szubsztituált származékainak (145b–f, 146b–f) előállítása (általános módszer)

A megfelelő 21-benzilidénpregn-5-én származékból 3 mmol-t (142a–f) feloldunk 60 ml ecetsavban és 1,5 ml hidrazin-hidrátot adunk hozzá, majd ezt követően 2 órán át forraljuk. A feldolgozás során az elegyet jeges vízre öntjük, (NH₄)₂SO₄-tal telítjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk és szobahőmérsékleten szárítjuk. Az epimerek elválasztásához a nyers termék keveréket feloldjuk 7 ml ecetsav-anhidrid és 7 ml piridin elegyében, majd 8 órán át állni hagyjuk. Ezt követően reakcióelegyet vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel jól kimossuk, szobahőmérsékleten szárítjuk, majd szilikagél oszlopon kromatografáljuk.

4.3.2.1. (5'R) és (5'S)17 β -(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -acetát (145a) és (146a)

Eluens: *tert*-butil-metil-éter / hexán (1/1), **145a**: 441 mg (29%), **146a**: 896 mg (59%).

4.3.2.2. (5'R) és (5'S)17 β -(1-acetil-5-*p*-fluorfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -acetát (145b és 146b)

Eluens: *tert*-butil-metil-éter / hexán (1/1), **145b**: 276 mg (18%), **146b**: 675 mg (43%)

4.3.2.3. (5'R) és (5'S)17 β -(1-acetil-5-*p*-klórfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -acetát (145c és 146c)

Eluens: diklórmétán / diizopropil-éter (9/95), **145c**: 465 mg (29%), **146c**: 944 mg (59%)

4.3.2.4. (5'R) és (5'S)17 β -(1-acetil-5-*p*-brómfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -acetát (145d és 146d)

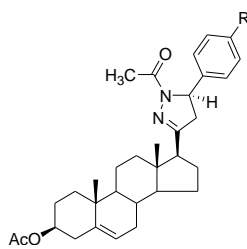
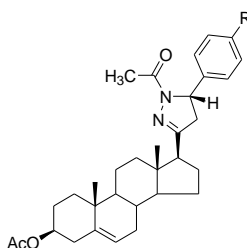
Eluens: *tert*-butil-metil-éter / hexán (1/1), **145d**: 348 mg (20%), **146d**: 705 mg (41%).

4.3.2.5. (5'R) és (5'S)17β-(1-acetil-5-p-cianofenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (145e és 146e)

Eluens: *tert*-butil-metil-éter / hexán (1/1), **145e**: 427 mg (27%), **146e**: 838 mg (53%).

4.3.2.6. (5'R) és (5'S)17β-(1-acetil-5-*p*-metoxifenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (145f és 146f)

Eluens: *tert*-butil-metil-éter / hexán (1/1), **145f**: 387 mg (24%), **146f**: 782 mg (49%).

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M _r , összegképlet	Hozam (%)	R _f
	H	145a	116–120	+24	502,69 C ₃₂ H ₄₂ N ₂ O ₃	29	0,42 (D)
	F	145b	180–184	+46	520,68 C ₃₂ H ₄₁ FN ₂ O ₃	18	0,40 (D)
	Cl	145c	247–250	+22	537,13 C ₃₂ H ₄₁ ClN ₂ O ₃	29	0,42 (D)
	Br	145d	222–226	+17	581,58 C ₃₂ H ₄₁ BrN ₂ O ₃	20	0,44 (D)
	CN	145e	232–236	+24	527,70 C ₃₃ H ₄₁ N ₃ O ₃	27	0,25 (D)
	OCH ₃	145f	159–161	+26	532,71 C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₄	24	0,33 (D)
	H	146a	140–143	-71	502,69 C ₃₂ H ₄₂ N ₂ O ₃	59	0,38 (D)
	F	146b	195–200	-54	520,68 C ₃₂ H ₄₁ FN ₂ O ₃	43	0,35 (D)
	Cl	146c	227–235	-50	537,13 C ₃₂ H ₄₁ ClN ₂ O ₃	59	0,38 (D)
	Br	146d	230–234	-39	581,58 C ₃₂ H ₄₁ BrN ₂ O ₃	41	0,38 (D)
	CN	146e	222–226	-46	527,70 C ₃₃ H ₄₁ N ₃ O ₃	53	0,20 (D)
	OCH ₃	146f	176–178	-45	532,71 C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₄	49	0,27 (D)

4.3.3. A 17 β -(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -acetát 5'R és 5'S epimereinek (145a, 146a) és ezek szubsztituált származékainak (145b–f, 146b–f) Zemlén szerinti dezacetilezése (általános módszer)

Az elválasztott acetátokból 100 mg-ot oldunk 18 mg (0,33 mmol) nátrium-metilát 15 ml metanolos oldatában. Az elegyet 24 órán át állni hagyjuk, ezután vízzel elhígítjuk, majd híg sósavval semlegesítjük. A kivált csapadékot NH₄Cl hozzáadásával tömörítjük. A csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szobahőmérsékleten szárítjuk.

4.3.3.1. (5'R) és (5'S)17 β -(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -ol (143a) és (144a)

143a: 65 mg (71%), **144a:** 80 mg (87%).

4.3.3.2. (5'R) és (5'S)17 β -(1-acetil-5-*p*-fluorfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -ol (143b és 144b)

143b: 70 mg (76%), **144b:** 55 mg (60%).

4.3.3.3. (5'R) és (5'S)17 β -(1-acetil-5-*p*-klórfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -ol (143c és 144c)

143c: 73 mg (80%), **144c:** 69 mg (75%).

4.3.3.4. (5'R) és (5'S)17 β -(1-acetil-5-*p*-brómfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -ol (143d és 144d)

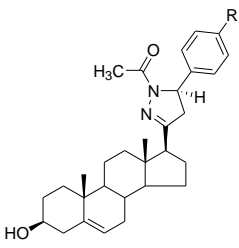
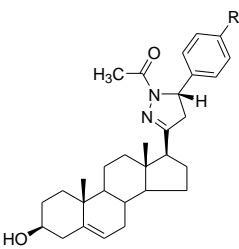
143d: 68 mg (73%), **144d:** 67 mg (73%).

4.3.3.5. (5'R) és (5'S)17β-(1-acetil-5-p-cianofenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (143e és 144e)

143e: 80 mg (87%), **144e:** 78 mg (85%).

4.3.3.6. (5'R) és (5'S)17β-(1-acetil-5-p-metoxifenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (143f és 144f)

143f: 75 mg (81%), **144f:** 83 mg (90%).

Vegyület	R	Szám	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	M_r , összegképlet	Hozam (%)	R_f
	H	143a	205–209	+26	460,65 $C_{30}H_{40}N_2O_2$	71	0,64 (E)
	F	143b	269–272	+8,5	478,64 $C_{30}H_{39}FN_2O_2$	76	0,62 (E)
	Cl	143c	247–249	+38	495,10 $C_{30}H_{39}ClN_2O_2$	80	0,64 (E)
	Br	143d	212–215	+9,4	539,55 $C_{30}H_{39}BrN_2O_2$	73	0,64 (E)
	CN	143e	193–200	+77	485,66 $C_{31}H_{39}N_3O_2$	87	0,50 (E)
	OCH ₃	143f	224–230	+6,4	490,68 $C_{31}H_{42}N_2O_3$	81	0,52 (E)
	H	144a	194–197	-85	460,65 $C_{30}H_{40}N_2O_2$	87	0,62 (E)
	F	144b	222–225	-58	478,64 $C_{30}H_{39}FN_2O_2$	60	0,58 (E)
	Cl	144c	227–229	-45	495,10 $C_{30}H_{39}ClN_2O_2$	75	0,58 (E)
	Br	144d	219–223	-46	539,55 $C_{30}H_{39}BrN_2O_2$	73	0,58 (E)
	CN	144e	209–212	-32	485,66 $C_{31}H_{39}N_3O_2$	85	0,44 (E)
	OCH ₃	144f	211–215	-48	490,68 $C_{31}H_{42}N_2O_3$	90	0,50 (E)

4.4. A 3 β -hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-on (150), mint új szünton ekvivalens előállítása és hidrazinnal végzett gyűrűzárási reakciója

4.4.1. A 3 β -acetoxipregn-5-én-20-on (56b) jodoform reakciója metanolban

1,5 g (4 mmol) 3 β -acetoxipregn-5-én-20-ont (**56b**) egy háromnyakú lombikban 120 ml metanolban oldunk. A lombikot két csepegtető tölcsérrel (A és B) látjuk el, amelyek a következő oldatokat tartalmazzák:

A: 4,8 g (19 mmol) I₂ 120 ml metanolos oldata

B: 3,6 g (64 mmol) KOH 120 ml metanol/víz 1:1 elegye

A kiindulási vegyület metanolos oldatához szobahőmérsékleten, mágneses keverővel történő folyamatos keverés közben a választótölcsérekben lévő oldatokat egyidejűleg, mintegy 90 perc alatt becsepegtetjük. A reakció kezdetén ügyelünk arra, hogy a jó feleslegben legyen. A reakcióelegyet további egy órán át keverjük, miközben a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követjük. Ezután a reakcióelegyet 5 ml tömény kénsav két liter jeges vizes oldatához öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk, majd megszáritjuk.

A száraz maradékot kloroformban oldjuk, szilikagél oszlopon kloroform/petroléter (2:1) eleggyel kromatografáljuk. Az első frakciók kis mennyiségben a kiindulási anyag dezacetilezett származékát, a 3 β -hidroxipregn-5-én-20-ont (**56a**) tartalmazzák. További elúció 554 mg (42%) **148b**-t (Op.: 163–165°C; R_f: 0,80 (A); [α]_D²⁰ = -22) eredményez. A kromatografálást kloroformmal, majd kloroform/etil-acetát (90:10) eleggyel folytatva 568 mg (39%) erősen poláris, kristályos-olajos **149a**-t kapunk (R_f: 0,2 (A)).

Ennek további tisztításához 3 g nitrózó-*N*-metil-karbamidból készült éteres diazometán oldatot készítünk. Ezután 346 mg (1 mmol) **149a**-t tetrahidrofuránban oldunk, majd jéghűtés mellett a diazometán éteres oldatát hozzácsepegtetjük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd hat órás keverés után bepároljuk. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kloroformmal kromatografáljuk. Keletkezik 306 mg (85%) **149b** (Op.: 168–170 °C; R_f: 0,5 (A); [α]_D²⁰ = - 83). ([97] Op.: 152–154 °C).

4.4.2. A 3 β -acetoxipregn-5-én-20-on (56b) jodoform reakciója dioxánban

3,58 g (10 mmol) 3 β -acetoxipregn-5-én-20-ont (**56b**) egy háromnyakú lombikban 300 ml dioxánban oldunk. A lombikot két cseppentőtölcsérral (A és B) látjuk el, amelyek a következő oldatokat tartalmazzák:

A: 20 g KI és 10 g I₂ 80 ml vizes oldata

B: 10 g KOH 80 ml vízben oldva

A kiindulási vegyület dioxános oldatához szobahőmérsékleten, állandó keverés mellett a csepegtető tölcésrégekben lévő oldatokat egyidejűleg hozzácsepegtetjük, mintegy 60 perc alatt. Az erősen barna színű oldatot további két órán át keverjük. A kiindulási vegyület ez alatt az idő alatt teljesen elfogy. (A vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzéshez összehasonlító vegyületként a 3 β -hidroxipregn-5-én-20-ont használjuk). A reakcióelegyet 5 ml kénsavval átsavanyítjuk, 5 g nátrium-biszulfitot adunk hozzá, és fele térfogatra pároljuk. Ezt követően vízzel elhígítjuk, a kivált sárgásbarna csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. A száraz nyersterméket 100 ml tetrahidrofuránban oldjuk, majd 5 g nitrozó-*N*-metil-karbamidból készült diazometán éteres oldatával egy éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk és szilikagél oszlopon kloroform/petroléter (2:1) eleggyel kromatografáljuk. Az előrefutó szennyezések után 1,7 g (51%) **148b**-t (Op.: 163–165 °C; R_f : 0,80 (A); [α]_D²⁰ = -22) nyerünk. A további kromatografálás jellegtelen szennyezést, majd kloroform/petroléter (3:1), illetve kloroform 1,1 g (30%) **149b**-t eredményez. (Op.: 168–170 °C; R_f: 0,50 (A); [α]_D²⁰ = -83).

4.4.3. 3 β -Hidroxi-etiolol-5-énsav (148a)

332 mg (1 mmol) 3 β -hidroxi-etiolol-5-énsav-metil-észtert (**148b**) feloldunk 40 mg (1 mmol) nátrium-hidroxidot tartalmazó 25 ml vizes metanolban és 6 órán át forraljuk. Az elegyet a reakció lejátszódása után jégre öntjük és cc. HCl-al semlegesítjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel jól kimossuk, majd acetontól átkristályosítjuk.

148a : 275 mg (86%); Op.: 274–276 °C ; R_f: 0,3 (A).

4.4.4. A 3 β -Hidroxi-etiolol-5-énsav metil észter (148b) cianmetilezési reakciója

(3 β -hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-on (150) előállítása, A módszer)

10 ml benzol és 6 ml acetonitril elegyében 2,0 g NaH-et szuszpendálunk, 1,0 g (3 mmol) **148b** 25 ml benzolos oldatát adjuk hozzá, majd 80 °C-on keverjük 12 órán át. A sárgás-barna

zavaros elegyet ezután 9 ml cc. HCl és jég keverékére öntjük. Ezt követően etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, majd szárítás után bepároljuk, és szilikagél oszlopon etil-acetát/diklórometán (2,5/97,5) eleggyel kromatografáljuk. A kezdeti frakciók a **148b** kiindulási anyagot (170 mg, 17%) eredményezik. További kromatografálás során etil-acetát/diklórometán (5/95) eleggyel 460 mg (45%) **150**-et kapunk. (Op: 180–190 °C; R_f: 0,35 (A), [α]_D²⁰ = +36). Az oszlop metanolos lemosása 520 mg rendkívül poláris anyagot hoz, amelyet a továbbiakban nem vizsgáltunk.

4.4.5. A 3β-Hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-on (89) reakciója hidroxilamin-hidrokloriddal

2,07 g (6 mmol) 3β-hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-ont (**89**) 75 ml jégecetben oldunk, majd 1,2 g kálium-acetátot és 6,6 mmol hidroxilamin-hidrokloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük. A reakció lefutását mintavétellel történő vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. Az átalakulás hat óra alatt lejátszódik. A reakcióelegyet vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk.

A nyers termék tömege 1,9 g.

94 : 1,9 g (93%); Op.: 181-185 °C; [α]_D²⁰ = -47; R_f: 0,4 (A). ([55] Op.: 198–201 °C).

4.4.6. A 17β-(5-izoxazolil)androszt-5-én-3β-ol (94) gyűrűfelnyílási reakciója (3β-hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-on (150) előállítása, B módszer)

1,2 g (3,5 mmol) **94**-t feloldunk 50 ml tetrahidrofuranban, majd hozzáadunk 3.0 g nátrium-metilátot. Az elegyet szobahőn keverjük 6 órán át majd vízre öntjük, és tömény sósavval semlegesítjük. Ezt követően etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, majd szárítás után bepároljuk és szilikagél oszlopon diizopropil-éter/diklórometán (5/1) eleggyel kromatografáljuk. A kezdeti frakciók a **94** kiindulási anyagot (30 mg, 2,5%) eredményezik, további kromatografálással 220 mg (18%) **150**-et nyerünk. Az oszlop metanolos lemosása ~500 mg rendkívül poláris anyagot hoz, amelyet a továbbiakban nem vizsgáltunk.

4.4.7. 17β-[3(5)-Amino-5(3)-pirazolil]androszt-5-én-3β-ol (151) előállítása

100 mg (0,3 mmol) **150** cianoketont oldunk 6 ml ecetsavban, majd hozzáadunk 0,2 ml hidrazin-hidrátot. Eleinte szobahőmérsékleten keverjük, majd a hőmérsékletet 60 °C-ra emeljük. A reakció 6 h alatt lejátszódik. Ezt követően a reakcióelegyet vízzel elhígítjuk, majd NaHCO₃ hozzáadásával semlegesítjük. A kivált csapadékot szűrjük majd vízzel mossuk.

151 : 75 mg (72%); Op.: 185-190 °C; [α]_D²⁰ = -26; R_f: 0,14 (F).

5. Biológiai hatásvizsgálatok

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

Az újonnan szintetizált szteroidszármazékok feltételezett C_{17,20}-liáz gátló hatásának vizsgálatához kifejlett Wistar patkányok hereszövet homogenizátumát használjuk enzimforrásként. Az inhibitor vegyületeket dimetil szulfoxidban oldjuk és az inkubátor csőbe mérjük. Az inkubációt 1000 µl végtérfogatban 1 µM [1,2-³H]17-hidroxi-progeszteron (300000 dpm) szubsztrátum jelenlétében, valamint 1 mM NADPH koenzim koncentráció mellett végezzük. Az enziminkubációt 37 °C hőmérsékleten, levegő atmoszférában, rázás mellett, 20 percig folytatjuk. Ezt követően dietil-éter hozzáadásával, majd az alsó vizes fázis kifagyasztásával állítjuk le az enzimreakciót. 2×7 ml dietil-éterrel való extrakció után a szerves fázist bepároljuk. Az extraktumhoz 50-50 µg jelzetlen 17-hidroxi-progeszteront (**30**) és androszt-4-én-3,17-diont (**31**) adunk carrierként. Az enzimreakció során keletkező radioaktív androszt-4-én-3,17-diont és a visszamaradó [³H]17-hidroxi-progeszteront vékonyréteg-kromatográfiával izoláljuk. A vékonyréteg-kromatográfiát 0,25 mm vastagságú, műanyag hátlapú Kieselgel-G típusú (Merck Si 254 F) lapokon, 50% diizopropil-éter/diklórmetán eluenssel hajtjuk végre. A 17-hidroxi-progeszteron és az androszt-4-én-3,17-dion 254 nm-es UV-fényben aktív foltjait kivágjuk, az R_f értékek 0,22, illetve 0,45. A foltok radioaktivitását folyadékszintillációs mérőműszerben (Packard TriCarb 2200CA) megmérjük, és a visszanyeréssel korrigálva meghatározzuk az enzimreakcióban képződő androszt-4-én-3,17-dion és a visszamaradt szubsztrátum, a 17-hidroxi-progeszteron mennyiségét. Minden sorozathoz készítünk kontroll inkubátumokat is, melyek az inhibitorok kivételével mindent ugyanolyan mennyiségben tartalmaznak. Ezekben a szubsztrátum mennyiségének 10–15 %-a alakul át. A képződő androszt-4-én-3,17-dion 0,10-0,15 µM koncentrációja jelenti a 100%-os relatív konverziót. A vizsgálatokat 50 µM-os inhibitor koncentrációnál kezdjük, és meghatározzuk a tesztkoncentrációnál mérhető relatív konverziót.

A jó inhibitor hatást mutató vegyületek esetében 4–6 különböző koncentrációnál is meghatározzuk a konverziókat. Minden egyes inhibitor koncentrációnál legalább két mérést végzünk. Az eredmények szórása nem haladta meg a ±10%-ot. Az IC₅₀ értékeket logit-log transzformációt követő lineáris regresszióval határozzuk meg. Referenciainhibítorként ketokonazol alkalmazunk, melynek IC₅₀ értéke 0,35±0,05.

5.2 Antiproliferációs mérések

A szintetizált vegyületek antiproliferatív hatását MTT-assay-vel értékeltük, ehhez a következő humán adherens tumorsejtvonalakat használtuk: Hela (méhnyak carcinoma), MCF7 (emlőcarcinoma), A2780 (petefészekrák) és A431 (bőrtumor). A sejteket termosztátban tenyésztettük, mely a szervezet fiziológiás körülményeit modellezi: 37 °C, 5 % szén-dioxid. Táploldatként minimális esszenciális médiumot (MEM) használtunk, mely 10% főtális borjú szérumot, 1% nem-esszenciális aminosavat és antibiotikumot, valamint antimikotikumot tartalmaz. A sejteket 96 lyukú mikrotitráló lemezre telepítettük 5000/lyuk denzitással, a következő napra letapadtak a lemez felszínéhez. Ekkor ez eredeti médiumot 200 µl tesztanyagot tartalmazó médiumra cseréltük, a koncentráció nem haladta meg a 30 µM-t. A tesztanyagokból dimetil-szulfoxiddal készítettünk 10 mM törzsoldatot, így a médium DMSO tartalma legfeljebb 0,3%, ami nem befolyásolja a sejtek proliferációját. A sejteket 72 órán át inkubáltuk a tesztelt szteroidokkal, majd meghatároztuk a sejtek viabilitását. Ehhez 20 µl 5 mg/ml töménységű MTT-oldatot adtunk a kezelt sejtekhez fiziológiás NaCl oldatban oldva. Az MTT-oldat sárga tetrazólium só (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid), amit az élő sejtekben lévő intakt mitokondriális dehidrogenáz redukál ibolyaszínű formazánná. A keletkezett formazán mennyisége jellemző a kezelt sejtpopuláció viabilitására. A kivált formazánról eltávolítottuk a médiumot és 100 µl DMSO-ban feloldottuk azt. Egy órás várakozás után ELISA-olvasóval, 545 nm-en lemértük az abszorbanciát. A kapott adatokat gátlás %-ban fejeztük ki, kontrollként olyan lyukakat értékeltünk, amelyek nem tartalmaztak tesztanyagot.

6. Összefoglalás

Kutatómunkánk során pregnenolonból (**56a**) és származékaiból (**56b**, **62**) kiindulva 17-*exo*-heterociklusos szteroidokat állítottunk elő. A szintézisek első lépése minden esetben a pregnenolon metilketon oldalláncának lánchosszabbítással történő átalakítása, ezáltal a gyűrűzáráshoz szükséges funkciós csoportok kialakítása volt. Ezt követte a hidrazinnal, illetve különböző szubsztituált származékaival végzett gyűrűzárási reakció, amely 17-pirazolil (**125a-e**, **100a-e**, **126a-e**, **101a-e**, **136a-e**, **137a-e**, **138a-e**, **151**), illetve pirazolinil szteroidokhoz (**145a-e**, **146a-e**, **143a-e**, **144a-e**) vezetett. A szintézis további lépése többnyire a megfelelő Δ^4 -3-ketoszteroidok előállítása (**130a-e**, **131a-e**, **132a-e**, **139a-e**, **140a-e**) volt.

A pregnenolon-acetát etil-formiáttal, nátrium-metilát jelenlétében végzett *Claisen* kondenzációja egy 1,3-dikarbonil vegyülethez, a 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-onhoz (**89**) vezetett. A vegyület fenilhidrazinnal, illetve szubsztituált származékaival történő reagáltatása az irodalmi tapasztalatokkal ellentétben regioizomer *N*-fenil pirazolokat (**125a-e**, **100a-e**) eredményezett. Az izomerek sikeres oszlopkromatográfiás elválasztása után megállapítottuk, hogy arányuk függ a fenilhidrazin *p*-helyzetű szubsztituensének elektronikus tulajdonságától. Kísérleteket tettünk az izomerek arányának befolyásolására, és azt találtuk, hogy amennyiben diklórmetánban, *Lewis* sav katalízissel végezzük a reakciót, úgy a 3-pirazolil izomer aránya jelentősen megnő. Az eljárást - megfelelő szünton ekvivalens szintézisével - kiterjesztettük a 16-os helyzetben kettős kötést (**126a-e**, **101a-e**), illetve a pirazolgyűrűn metoxikarbonil csoportot (**136a-c**, **137a-e**), valamint ezen szerkezeti elemeket együttesen hordozó pirazolil szteroidok (**138a-e**) szintézisére. A 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregna-5,16-dién-20-on (**90**) előállítása piridinben, alacsony hőmérsékleten történt etil-formiáttal, nátrium-metilát jelenlétében. A metoxikarbonil-csoportot hordozó szünton ekvivalensek (**134**, **135**) előállítása dimetil-oxaláttal végzett *Claisen* kondenzációval volt megvalósítható. Ezen vegyületek gyűrűzárási reakcióiban kapott termékegyekben minden esetben az 5-pirazolil származék volt a meghatározó, a megfelelő 3-pirazolil izomerek csak kis mértékben, vagy egyáltalán nem képződtek.

A pregnenolon oldallánc módosításának egy másik, általunk alkalmazott lehetősége a különbözőképpen szubsztituált benzaldehydekekkel végzett aldol kondenzáció volt, amely 21-benzilidén származékokat eredményezett (**142a-f**). NMR spektroszkópiával igazolható volt, hogy a kondenzáció minden származék esetén jó hozammal az *E* izomert eredményezte. Az így kapott benzilidéneket ezt követően ecetsavban hidrazin-hidráttal reagáltattuk. A reakció

5'R és 5'S pirazolinil epimerek keverékéhez vezetett (**143a-f**, **144a-f**), amelyek aránya minden származék esetén 1:2 volt. Az izomereket 3 β -acetátjaik (**145a-f**, **146a-f**) formájában, oszlopkromatográfiával sikeresen elválasztottuk egymástól. Az elválasztott acetátokat *Zemplén* szerinti dezacetilezéssel a megfelelő 3 β -hidroxi származékokká alakítottuk (**143a-f**, **144a-f**).

A továbbiakban egy új típusú szünton ekvivalens előállítását, majd hidrazin-hidrátal végzett gyűrűzárási reakcióját valósítottuk meg. A cianoketon oldalláncot tartalmazó vegyület (**150**) előállítására kétféle eljárást is megvizsgáltunk. Az első módszer kulcsvegyülete a 3 β -hidroxi-etiolol-5-énsav metil észter volt (**148b**), melyet a pregnenolon-acetát (**56b**) metanolos közegben végzett haloform reakciójával állítottunk elő. Ennek során megvizsgáltuk a reakcióval kapcsolatos irodalmi ellentmondásokat, melyek egy része a kívánt termék helyett egy ketokarbonsav, a 3 β -hidroxipregn-5-én-20-on-21-karbonsav (**149a**) képződését említi.

Megállapítottuk, hogy a reakció során mindkét termék keletkezik, metanolos közeg alkalmazása esetén az etiololénsav metil-észtere (**148b**) formájában izolálható. Ezen vegyület bázisos közegben acetonitrillel végzett cianmetilezési reakciója a kívánt szünton ekvivalenst (**150**) szolgáltatta. A másik eljárás során a már korábban előállított 3 β -hidroxi-21-hidroximetilidénpregn-5-én-20-ont (**89**) előbb hidroxilamin-hidrokloriddal gyűrűvé zártuk, majd az így kialakított izoxazol (**94**) bázissal felnyitottuk.

A keletkezett 3 β -hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-ont (**150**) ezt követően hidrazin-hidrátal reagáltattuk, melynek eredményeként a 17 β -[3(5)-amino-5(3)-pirazolil]androszt-5-én-3 β -olhoz (**151**) jutottunk.

Az előállított vegyületek azonosítását NMR spektroszkópiai módszerekkel végeztük, amelyek néhány esetben kétdimenziós módszereket is magukban foglaltak.

Az újonnan szintetizált heterociklusos szteroidoknak az androgén hormonok bioszintézisére, valamint a sejtproliferációra gyakorolt hatását a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika endokrinológiai laboratóriuma, illetve a Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézete vizsgálta. A C_{17,20}-liáz aktivitás gátlásának mérése során megállapítható volt, hogy az izomer származékok között gyakran figyelhető meg konzekvens különbség a hatásban, az *N*-fenilpirazolil vegyületsorokban az 5-pirazolil származékok többnyire nem mutattak jelentős hatást, míg a 3-pirazolil vegyületek valamivel nagyobb aktivitást mutattak. A szintetizált szteránvázas pirazolok közül az **130c** bizonyult a leghatásosabbnak.

A több humán ráksejtvonalon elvégzett antiproliferációs vizsgálatok esetén szintén kimutatható volt a 3-pirazolil vegyületeknek a megfelelő izomereikkel szemben mutatott nagyobb aktivitása. E méréseknél a leginkább potens vegyületek a **125a** **125c** **125e** voltak.

A 17 β -pirazolinil epimerek (**143a–f**, **144a–f**) gyenge inhibitor hatást mutattak az antiproliferációs vizsgálatokban, de a két izomer sorozat közötti különbség ez esetben is megfigyelhető volt.

7. Summary

During our research we prepared 17-*exo*-heterocyclic steroids starting from pregnenolone (**56a**), and its derivatives (**56b**, **62**). The first step of these syntheses was the modification of the methylketone side chain, which led to a system of two functional groups that was needed for the ring closure. This was followed by a ring closing reaction with hydrazine and its substituted derivatives, that resulted in 17-pyrazolyl (**125a–e**, **100a–e**, **126a–e**, **101a–e**, **136a–e**, **137a–e**, **138a–e**, **151**) and pyrazolinyl (**145a–e**, **146a–e**, **143a–e**, **144a–e**) steroids. The further step of the synthesis was the preparation of the corresponding Δ^4 -3-ketosteroids (**130a–e**, **131a–e**, **132a–e**, **139a–e**, **140a–e**) in most cases. The *Claisen*-condensation of pregnenolone acetate (**56b**) with ethyl formate in the presence of sodium methoxide led to a 1,3-dicarbonyl compound, the 3 β -hydroxy-21-hydroxymethylidene-pregn-5-en-20-one (**89**). The reaction of this compound with phenylhydrazine or its substituted derivatives – despite of the earlier literature observations – led to regioisomeric *N*-phenyl pyrazoles (**125a–e**, **100a–e**). After the successful chromatographic separation of the regioisomers, we pointed out that their ratio depended on the electronic character of the *p*-substituent of the phenylhydrazine. We performed experiments to influence the isomeric ratios, and it was found, that when the reaction is carried out in dichloromethane with *Lewis* acid catalyst, the ratio of the 3-pyrazolyl isomer (**125a–e**), significantly increased. The method was then applied for the preparation of Δ^{16} - (**126a–e**, **101a–e**), and carbomethoxypyrazolyl derivatives (**136a–e**, **137a–e**), and for a series in which the two structural elements are combined (**138a–e**). The synthesis of 3 β -hydroxy-21-hydroxymethylidenepregna-5,16-dien-20-one (**90**) was carried out in pyridine with ethyl formate, in the presence of sodium methoxide at low temperature. The synthesis of the synthon equivalents with carbomethoxy groups (**134**, **135**) was performed by a *Claisen* condensation with dimethyl oxalate. In the product mixtures from ring closing reactions of these synthon equivalents the 5-pyrazolyl regioisomers predominated, the corresponding 3-pyrazolyl ones formed in lesser or undetectable amounts.

An other possibility of the pregnenolone side chain modification is the aldol condensation with different substituted benzaldehydes, resulting in 21-benzylidene derivatives (**142a–f**). It was proved by NMR spectroscopy, that the condensation led to *E* isomers in the case of all derivatives in good yields. The benzylidenes obtained were then reacted with hydrazine hydrate in acetic acid. In this reaction 5'*R* and 5'*S* pyrazolinyl epimers (**143a–f**, **144a–f**) were formed, their ratio (1:2) was independent from the substituent applied on the benzilidene side chain. The isomers were successfully separated in their 3 β -acetate form (**145a–f**, **146a–f**) by silica column chromatography.

The separated acetates were then converted to their 3 β -hydroxy derivatives (**143a–f**, **144a–f**) by *Zemplén* deacetylation.

As a continuation we accomplished the preparation of a new synthon equivalent, and its ring closure with hydrazine hydrate. We have examined two methods for the synthesis of this cyanoketone side chain bearing compound (**150**). The key intermediate of the first method was the 3 β -hydroxy-ethiochol-5-eninc acid methyl ester (**148b**), this was obtained by the haloform reaction of pregnenolone acetate (**56b**) in methanol. We reinvestigated the statements of the literature relating to this reaction, as some of these mention the formation of a ketocarboxylic acid, the 3 β -hydroxypregn-5-en-20-one-21-carboxylic acid (**149a**) instead of the desired product. We pointed out, that both products are formed in the reaction, and the ethiocholenic acid (**148a**) can be isolated in its methyl ester form (**148b**), if the reaction was carried out in methanol. Cyanomethylation of this product with acetonitrile under basic conditions led to the desired synthon equivalent (**150**). According to the other method, the previously prepared 3 β -hydroxy-21-hydroxymethylidene-pregn-5-ene-20-one (**89**) was first reacted with hydroxylamine hydrochloride, than the resulting isoxazole (**94**) was opened under basic conditions. The 3 β -hydroxy-21-cyanopregn-5-en-20-one (**150**) obtained was than reacted with hydrazine hydrate, and this reaction led to the 17 β -[3(5)-amino-5(3)-pyrazolyl]androst-5-en-3 β -ol (**151**).

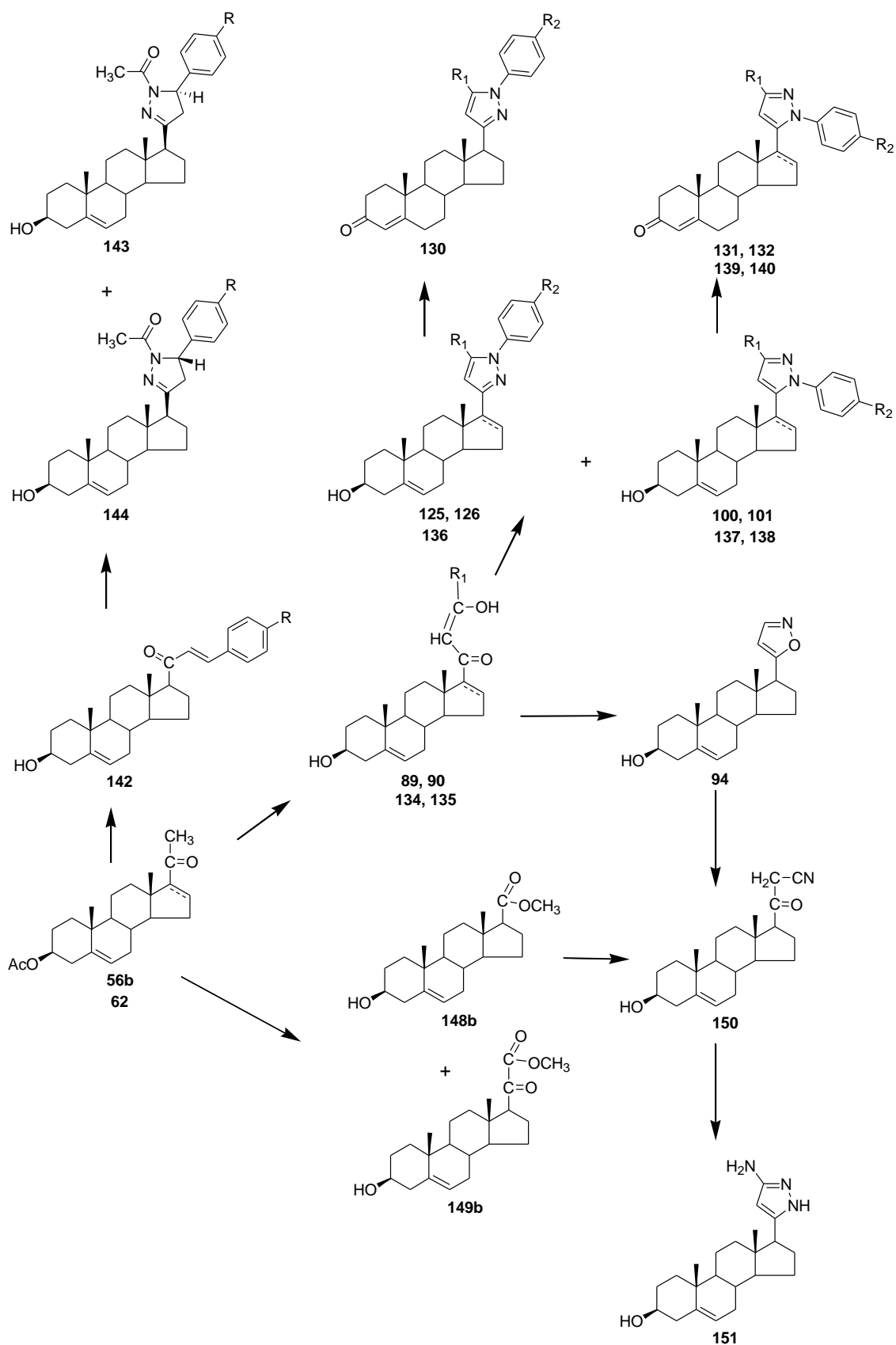
The structure assignation of the newly synthesized compounds were performed by means of NMR spectroscopy, this included two dimensional methods in some cases.

The inhibitory effects of the newly synthesized heterocyclic steroids on the biosynthesis of androgen hormones and on cell proliferation were examined by the 1st Department of Medicine, and the Department of Pharmacodynamics and Biopharmacy, University of Szeged. It can be derived from the C_{17,20}-lyase activity measurements, that two isomeric series often show consequent differences in their inhibitory effects. In the *N*-phenyl pyrazolyl series the 5-pyrazolyl derivatives did not exhibit measurable inhibition, while the effect of the

3-pyrazolyl ones was somewhat better. **130c** proved to be the best inhibitor of all the steroidal pyrazoles synthesized.

In these case of the antiproliferative measurements, the 3-pyrazolyl isomers showed higher potency again, when compared to their corresponding regioisomers. The most potent compounds in these experiments were **125a 125c 125e**. The 17 β -pyrazolinyl epimers (**143a-f**, **144a-f**) showed moderate inhibition in the antiproliferative measurements, but systematic differences were observed between the two isomeric series for these compounds too.

Összefoglaló ábra / Summary scheme



8. Irodalomjegyzék

- [1] Batist, J. N. M.; Slobbe, A. F. M.; Marx, A. F. *Steroids* **1989**, *54*, 321.
- [2] Yaremenko, F. G.; Khvat, A. V. *Mendeleev Commun.* **1994**, 187.
- [3] Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487.
- [4] Zsigmond, Á.; Kecskeméti, A.; Bogár, K.; Notheisz, F.; Mernyák, E. *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 520.
- [5] Jovanović-Šanta, S.; Petrović, J.; Andrić, S.; Kovačević, R.; Durendić, E.; Sakać, M.; Lazar, D.; Stanković, S. *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 475.
- [6] Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids* **2006**, *68*, 277.
- [7] Frank, É.; Wölfling, J.; Aukszi, B.; König, V.; Schneider, Gy. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6843.
- [8] Florence, C. E.; de Groot, S.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5363.
- [9] Bowers, A.; Cuellár, I. L.; Ringold, H. J. *Tetrahedron* **1959**, *7*, 138.
- [10] Bowers, A.; Denot, E.; Blanca, H. J.; Ringold, H. J. *Tetrahedron* **1959**, *7*, 153.
- [11] Tapolcsányi, P.; Wölfling, J.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids* **2002**, *67*, 671.
- [12] Wölfling, J.; Hackler, L.; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Sohár, P.; Csámpai, A. *Steroids* **2004**, *69*, 451.
- [13] Pouzar, V.; Černý, I.; Hill, M.; Bičikova, M.; Hampl, R. *Steroids* **2005**, *70*, 739.
- [14] Piatak, D. M.; Dorfman, R. I.; Tibbetts, D.; Caspi, E. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 590.
- [15] Piatak, D. M.; Caspi, E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3935.
- [16] Frank, É.; Mucsi, Z.; Zupkó, I.; Réthy, B.; Falkay, G.; Schneider, Gy.; Wölfling, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3894.
- [17] Fischer, D. F.; Allan, G. M.; Bubert, C.; Vicker, N.; Smith, A.; Tutill, H. J.; Purohit, A.; Wood, L.; Packham, G.; Mahon, M. F.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5749.
- [18] Xenos, C. D.; Catsoulacos, P. *Synthesis* **1985**, 307.
- [19] Gupta, A. K.; Yadav, K. M.; Patro, B.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synthesis* **1995**, 841.
- [20] Forgó, P.; Vincze, I. *Steroids* **2002**, *67*, 749.
- [21] Huisman, H. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 450.

- [22] Huisman, H. O.; Speckamp, W. N. *Int. Rev. Sci. Org. Chem., Ser. Two* **1976**, 8, 207.
- [23] Buckett, W. R. *Adv. Steroid Biochem. Pharmacol.* **1972**, 3, 39.
- [24] Thomas, R.; Boyett, M. R.; Lee, C. O. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* **1994**, 62, 1.
- [25] Thomas, R.; Boutagy, J.; Gelbert, A. *J. Pharm. Sci.* **1974**, 63, 1649.
- [26] Lindig, C.; Repke, K. R. H. *J. Prakt. Chemie* **1983**, 325, 574.
- [27] Repke, K. R., H.; Dittrich, F. *Trends Pharmacol. Sci.* **1980**, 2, 398.
- [28] Streckenbach, B.; Franke, P.; Hintsche, R.; Portius, H.J.; Repke, K.R.H. *J. Prakt. Chemie* **1983**, 325, 599.
- [29] Tsai, T. Y. R.; Minta, A.; Wiesner, K. *Heterocycles* **1979**, 12, 1397.
- [30] Sen, A.; Jäggi, F. J.; Tsai, T.Y.; Wiesner, K. *Chem. Commun.* **1982**, 1213.
- [31] Marini-Bettolo, R.; Flecker, P.; Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 1403.
- [32] Kihara, M.; Yoshioka, K.; Deffo, T.; Fullerton, D.S.; Rohrer, C.D. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1121.
- [33] Lindig, C. *J. Prakt. Chem.* **1983**, 325, 587.
- [34] Lindig, C.; Repke, K. R. H. *J. Prakt. Chem.* **1980**, 322, 991.
- [35] Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 2161.
- [36] Wiesner, K.; Tsai, T.Y.R.; Jäggi, F.J.; Tsai, C.S.J.; Gray, G.D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 2049.
- [37] Wiesner, K.; Tsai, T.Y.R.; Sem, A.; Kumar, R.; Tsubuki, M. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2632.
- [38] Uhle, F. C.; Schrotter, H. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4169
- [39] Wicha, J.; Masnyk, M.; Duddeck, H.; *Bull. Pol. Acad. Sci.* **1984**, 32, 75.
- [40] Potter, G. A.; Hardcastle, I. R.; Jarman, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, 29, 123.
- [41] Njar, V. C. O.; Kato, K.; Nnane, I. P.; Grigoryev, D. N.; Long, B. J.; Brodie A. M. H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 902.
- [42] Hall, P. F. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1991**, 40, 527.
- [43] Burke, D. F.; Laughton, C. A.; Snook, C. F.; Neidle, S. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **1995**, 5, 1125.
- [44] Potter, G. A.; Barrie, S. E.; Jarman, M.; Rowlands, M. G. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2463.
- [45] Wiesner, K.; Tsai, T. Y. R.; Kumar, R.; Sivaramakrishnan, H. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1128.
- [46] Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Heterocycles* **1984**, 22, 1683.

- [47] Burkhart, J. P.; Gates, C. A.; Laughlin, M. E.; Resvick, R. J.; Peet, N. P. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1411.
- [48] Njar, V. C. O.; Klus, G. T.; Brodie, A. M. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2777.
- [49] Moreira, V. M. A.; Vasaitis, T. S.; Njar, V. C. O.; Salvador, J. A. R. *Steroids* **2007**, *72*, 939.
- [50] Drasar, P.; Turecek, F.; Havel, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1981**, *46*, 2906.
- [51] Drasar, P.; Pouzar, V.; Cerny, I.; Pettit, G. R. Havel, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54*, 3339.
- [52] Zhu, N.; Ling, Y.; Lei, X.; Handratta, V.; Brodie, A. M. H. *Steroids* **2003**, *68*, 603.
- [53] Ling, Y.; Li, J.; Liu, Y.; Kato, K.; Klus, G. T.; Brodie, A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3297.
- [54] Ondré, D.; Wölfling, J.; Iványi, Z.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J. *Steroids* **2008**, *73*, 1375.
- [55] Doorenbos, N. J.; Milewich, L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3193.
- [56] Pelc, B.; Hodkova, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, *34*, 442.
- [57] Chengjie, R.; Xiaoping, L.; Yangzhi, L.; Lihe, Z.; Hundratta, V.; Brodie, A. M. H. *Chem. J. Chin. Univ.* **2001**, *22*, 931.
- [58] Chengjie, R.; Xiaoping, L.; Yangzhi, L.; Lihe, Z.; Hundratta, V.; Brodie, A. M. H. *J. Chin. Pharmaceut. Sci.* **2001**, *10*, 3.
- [59] Bruttomesso, C. A.; Eiras, J.; Ramírez, J. A.; Galagovsky L. R.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4022.
- [60] Njar, V. C. O.; Hector, M.; Hartmann, W. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1447.
- [61] Tzikas, A.; Tamm, C.; Boller, A.; Fürst A. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1850.
- [62] Chiang, C. T.; Way, T. D.; Tsai, S. J.; Lin J. K. *FEBS Lett.* **2007**, *581*, 5735.
- [63] Liu, M. J.; Yue, P. Y.; Wang, Z.; Wong, R. N. *Cancer Lett.* **2005**, *224*, 229.
- [64] Leger, D. Y.; Liagre, B.; Corbière, C.; Cook-Moreau, J.; Beneytout, J. L. *Int. J. Oncol.* **2004**, *25*, 555.
- [65] Raju, J.; Patlolla, J. M.; Swamy, M. V.; Rao, C. V. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2004**, *13*, 1392.
- [66] Corbière, C.; Liagre, B.; Terro, F.; Beneytout, J. L. *Cell Res.* **2004**, *14*, 188.
- [67] Corbière, C.; Battu, S.; Liagre, B.; Cardot, P. J.; Beneytout, J. L. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **2004**, *808*, 255.
- [68] Koduru, S.; Grierson, D. S.; van de Venter M.; Afolayan A. J. *Pharm. Biol.* **2007**, *45*, 613.
- [69] Yanmin, H.; Jianguo, C.; Sijing, C.; Chunfang, G.; Aimin, Z. *Steroids* **2011**, *76*, 1346.

- [70] Chunfang, G.; Jianguo, C.; Yanmin, H.; Linyi, J.; Wanxin, W. *Steroids* **2012**, *77*, 255.
- [71] Minorics, R.; Szekeres, T.; Krupitza, G.; Saiko, P.; Giessrigl, B.; Wölfling, J.; Frank, É.; Zupkó I. *Steroids* **2011**, *76*, 156.
- [72] Amr, E.; Abdel-Latif, N. A.; Abdalla, M. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 373.
- [73] Banday, A. H.; Mir, B. P.; Lone, I. H.; Suri, K. A.; Kumar, H. M. S. *Steroids*, **2010**, *75*, 805.
- [74] Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Vertuani, S.; Pani, A.; Pinna, E.; Scintu, F.; Lichino, D.; La Colla P. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *6*, 1279.
- [75] Park, H. J.; Lee, K.; Park, S. J.; Ahn, B.; Lee, J. C.; Cho, H.; Lee, K. I.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 3307.
- [76] Dalla Via, L.; Marini, A. M.; Salerno, S.; La Motta, C.; Condello, M.; Arancia, G.; Agostinelli, E.; Toninello, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 326.
- [77] Datong, Z.; Guangtian, W.; Guilong, Z.; Weiren, X.; Lingyan, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5868.
- [78] Zheng, L. W.; Li Y.; Geb, D.; Zhao, B. X.; Liu, Y. R.; Lv, H. S.; Ding, J.; Miao, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4766.
- [79] Mijatovic, T.; Quaquebeke, E.; Delest, B.; Debeir, O.; Darro, F.; Kiss, R. *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1776*, 32.
- [80] Newman, R. A.; Yang, P.; Pawlus, A. D.; Block K. I. *Mol. Interv.* **2008**, *8*, 36.
- [81] Singh, S.P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109.
- [82] Wölfling, J.; Oravec, É.A.; Ondré, D.; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J. *Steroids* **2006**, *71*, 809.
- [83] Iványi, Z.; Wölfling, J.; Görbe, T.; Szécsi, M.; Wittmann, T.; Schneider, G. *Steroids* **2010**, *75*, 450.
- [84] Jarman, M.; Barrie, S. E.; Llera, J. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5375.
- [85] Iványi, Z.; Szabó, N.; Wölfling, J.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Schneider Gy. *Steroids* **2012**, *77*, 1152.
- [86] Deb, I.; Seidel, D.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2945.
- [87] Szájli, Á.; Wölfling, J. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 1431.
- [88] Lévai, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 1.
- [89] Banday, A. H.; Iqbal Zargar, M.; Ganaie, B. A. *Steroids* **2011**, *76*, 1358.
- [90] Shan, L. H.; Liu, H. M.; Huang, K. X.; Dai, G. F.; Cao, C.; Dong, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6637.

- [91] Iványi, Z.; Szabó, N.; Huber, J.; Wölfling, J.; Zupkó, I.; Szécsi, M.; Wittmann, T.; Schneider, Gy. *Steroids* **2012**, *77*, 566.
- [92] Catsoulacos, P.; Stassinopoulou, C. I. *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 313.
- [93] Francia szabadalom, 81997; (*CA.* **1938**, *32*, 2957 (7)).
- [94] Brit szabadalom, 493055; (*CA.* **1939**, *33*, 1762(7)).
- [95] USA szabadalom, 2171959; (*CA* **1940**, *34*, 116(8)).
- [96] Svájci szabadalom, (I.G. Farbenindustrie) 197580.
- [97] Goldschmidt, S. T.; Middelbeek, A.; Boasson, E. H. *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas*, **1941**, *60*, 209.
- [98] Marker, R. E.; Wagner, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1842.
- [99] Koranyi, A. A. *Arkivoc* **2010**, *11*, 55.
- [100] Na, J.; Houk, K. N.; Hilvert, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6462.

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Dr. Schneider Gyula professor emeritus-nak a témavezetői munkájáért, szakmai irányításáért. Köszönöm, hogy megosztotta velem a preparatív szerves kémia elméletével és gyakorlatával kapcsolatos értékes tapasztalatait, és önállóságot biztosított a munkám során.

Köszönettel tartozom Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetőséget adott a disszertációmhoz szükséges kutatások elvégzéséhez az SZTE Szerves Kémiai Tanszékén. Köszönöm az NMR-spektrumok kiértékelésében nyújtott segítségét.

Köszönet illeti a Tanszék Szteroidkémiai Kutatócsoportjának tagjait, akikhez bármikor fordulhattam a kísérleteim közben felvetődő gondjaimmal.

Köszönöm Dr. Nagyné Dr. Frank Éva egyetemi adjunktusnak, Dr. Mernyák Erzsébet tudományos munkatársnak és Simon Istvánnak az NMR felvételek elkészítésében nyújtott segítséget.

Köszönetet mondok Dr. Szécsi Mihály tudományos főmunkatársnak, valamint Szabó Nikoletta Ph.D. hallgatónak az enzimgátlási vizsgálatok elvégzését. Dr. Szécsi Mihálynak továbbá köszönöm, hogy lehetőséget biztosított a biológiai hatásvizsgálatokban való részvételre.

Az antiproliferációs mérésekért Dr. Zupkó István tanszékvezető egyetemi docenst és Dr. Huber Judit Ph.D. hallgatót illeti köszönet.

Köszönettel tartozom Gabnai János technikusnak a technikai munkámban nyújtott segítségért.

Hálával tartozom Családomnak a tanulmányaim során nyújtott támogatásukért.

Melléklet

(Az előállított vegyületek NMR-spektroszkópiai adatai)

17β-(1-Fenil-3-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (125a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.59 (s, 3H, 18-H₃), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 2.80 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 17-H), 3.54 (m, 1H, 3-H), 5.38 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, 6-H), 6.27 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4'-H), 7.23 (t, 1H, *J* = 6.5 Hz, 4''-H), 7.42 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.68 (d, 2H, *J* = 6.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.83 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.4 (C-19), 20.9, 24.7, 26.3, 31.7, 32.0, 32.3, 37.3, 37.9, 42.3, 43.7, 50.3, 50.4, 56.2, 71.8 (C-3), 106.8 (C-4'), 118.8 (2C, C-2'' és C-6''), 121.6, 125.7, 126.6, 129.3 (2C, C-3'' és C-5''), 134.7, 140.9, 153.2, 155.2.

17β-(1-*p*-Tolil-3-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (125d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.59 (s, 3H, 18-H₃), 1.01 (s, 3H, 19-H₃), 2.36 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.84 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 3.53 (m, 1H, 3-H), 5.37 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 6-H), 6.26 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, 4'-H), 7.22 és 7.54 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, 2''-, 3''-, 5''- és 6''-H), 7.78 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.4 (C-19), 20.8, 20.9 (4''-CH₃), 24.7, 26.5, 31.6, 31.9, 32.3, 36.6, 37.3, 37.7, 42.3, 43.8, 49.9, 50.3, 56.2, 71.7 (C-3), 106.5 (C-4'), 119.2 (2C, C-2'' és C-6''), 121.5, 127.1, 129.8 (2C, C-3'' és C-5''), 135.9, 137.7, 140.9 (C-5), 154.7.

17β-(1-*p*-Metoxifenil-3-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (125e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.58 (s, 3H, 18-H₃), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 2.80 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 17-H), 3.54 (m, 1H, 3-H), 3.83 (s, 3H, O-CH₃), 5.38 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 6-H), 6.24 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4'-H), 6.94 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, 3''- és 5''-H), 7.56 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2''- és 6''-H), 7.72 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.4 (C-19), 20.8, 24.7, 26.4, 31.7, 32.0, 32.3, 36.6, 37.3, 37.8, 42.3, 43.7, 50.3, 50.4, 55.6 (O-CH₃), 56.2, 71.8 (C-3), 106.3 (C-4'), 114.4 (2C, C-3'' és C-5''), 120.6 (2C, C-2'' és C-6''), 121.6 (C-6), 126.7, 134.3, 140.9, 154.7, 157.8.

17β-(1-Fenil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (100a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.67 (s, 3H, 18-H₃), 0.96 (s, 3H, 19-H₃), 2.84 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 17-H), 3.47 (m, 1H, 3-H), 5.31 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 6-H), 6.27 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 4'-H), 7.36 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz, 2''- és 6''-H), 7.40 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz, 4''-H), 7.45 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, 3''- és 5''-H), 7.60 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.7, 24.4, 29.5, 31.6, 31.7, 32.3, 36.5, 37.2 (2C), 42.2, 44.3, 46.9, 49.9, 56.0, 71.6 (C-3), 105.5 (C-4'), 121.3 (C-6), 126.9 és 128.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 128.1, 139.3, 140.4, 140.8, 144.4.

17β-(1-*p*-Klórfenil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (100b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 0.96 (s, 3H, 19-H₃), 2.78 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, 17-H), 3.47 (m, 1H, 3-H), 5.31 (s, 1H, 6-H), 6.30 (s, 1H, 4'-H), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2''- és 6''-H), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 3''- és 5''-H), 7.63 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.6, 24.4, 29.4, 31.6, 31.7, 32.3, 36.5, 37.2, 37.4, 42.2, 44.6, 46.9, 49.9, 56.1, 71.6 (C-3), 106.0 (C-4'), 121.2 (C-6), 128.2, és 129.3 (4C, C-2'', C-3'', C-5'', és C-6''), 134.6, 137.8, 138.9, 140.9 (C-5), 145.4.

17β-(1-*p*-Cianofenil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (100c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.63 (s, 3H, 18-H₃), 0.95 (s, 3H, 19-H₃), 2.86 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 3.47 (m, 1H, 3-H), 5.31 (s, 1H, 6-H), 6.35 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4'-H), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2''- és 6''-H), 7.67 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 3'-H), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.7, 24.3, 29.2, 31.6, 31.7, 32.3, 36.5, 37.2, 37.4, 42.2, 44.8, 47.0, 49.9, 56.1, 71.6 (C-3), 106.9 (C-4'), 112.2, 118.0 (CN), 121.1, 127.3 és 133.1 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 139.9 (C-3'), 140.9 (C-5), 143.2, 145.3.

17β-(1-*p*-Tolil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (100d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.68 (s, 3H, 18-H₃), 0.95 (s, 3H, 19-H₃), 2.41 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.78 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 3.45 (m, 1H, 3-H), 5.29 (s, 1H, 6-H), 6.29 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 4'-H), 7.24 (átfedő multiplettek, 4H, 2'', 3'', 5'', 6''-H), 7.65 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.7, 21.2 (4''-CH₃), 24.4, 29.6, 31.6, 31.7, 32.3, 36.5, 37.2, 37.3, 42.2, 44.5, 46.9, 49.9, 56.0, 71.6 (C-3), 105.6 (C-4'),

121.2 (C-6), 126.8 és 129.7 (4C, C-2'' , C-3'', C-5'' és C-6''), 136.2, 137.8 (C-5'), 139.0, 140.9 (C-5), 145.7.

17β-(1-*p*-Metoxifenil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (100e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.68 (s, 3H, 18-H₃), 0.97 (s, 3H, 19-H₃), 2.77 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 17-H), 3.49 (m, 1H, 3-H), 3.86 (s, 3H, O-CH₃), 5.32 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 6-H), 6.24 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 4'-H), 6.95 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3''- és 5''-H), 7.26 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2''- és 6''-H), 7.57 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.4 (C-19), 20.7, 24.4, 29.6, 31.6, 31.8, 32.3, 36.5, 37.2, 37.3, 42.2, 44.1, 47.0, 49.9, 55.5 (O-CH₃), 56.0, 71.7 (C-3), 105.1 (C-4'), 114.0 (2C, C-3'' és C-5''), 121.3 (C-6), 128.2 (2C, C-2'' és C-6''), 133.4 (C-1''), 139.0 (C-3'), 140.8 (C-5), 144.6 (C-5'), 159.3 (C-4'').

3β-Hidroxi-21-(2,4-dinitrofenil)hidrazinometilidén-pregn-5-én-20-on (133)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.68 (s, 3H, 18-H₃), 1.01 (s, 3H, 19-H₃), 2.62 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 3.55 (m, 1H, 3-H), 5.35 (s, 1H, 6-H), 7.66 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz, CHN), 7.89 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 6'-H), 8.29 (dd, 1H, *J*₁ = 9.5 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 5'-H), 9.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 3'-H), 11.12 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.7, 19.5, 21.2, 23.1, 24.6, 31.7 (2C), 32.0, 36.6, 37.4, 39.1, 42.3, 44.8, 47.1, 50.0, 57.1, 63.5, 71.8 (C-3), 116.5 (C-6'), 121.4 (C-6), 123.6 (C-3'), 129.2 (C-2'), 130.1 (C-5'), 138.3 (C-4'), 140.9 (C-5), 145.0 (C-1'), 146.1 (CNH), 207.1 (C-20).

3β-Acetoxi-17β-(1-fenil-3-pirazolil)androszt-5-én (128a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.58 (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 2.04 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.80 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, 17-H), 4.62 (m, 1H, 3-H), 5.41 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, 6-H), 6.27 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4'-H), 7.23 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz, 4''-H), 7.42 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, 3''- és 5''-H), 7.68 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz, 2''- és 6''-H), 7.83 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 5-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.4 (C-19), 20.8, 21.4 (Ac-CH₃), 24.7, 26.3, 27.8, 31.9, 32.3, 36.7, 37.0, 37.8, 38.1, 43.7, 50.2, 50.3, 56.1, 74.0 (C-3), 106.8 (C-4'), 118.8 (2C, C-2'' és C-6''), 122.5 (C-6), 125.7, 126.6, 129.3 (2C, C-3'' és C-5''), 139.8, 155.1, 156.1, 170.5 (Ac-CO).

3β-Acetoxi-17β-(1-*p*-klórfenil-3-pirazolil)androszt-5-én (128b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.57 (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.78 (t, 1H, *J* = 12.3 Hz, 17-H), 4.62 (m, 1H, 3-H), 5.40 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 6-H), 6.27 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, 4'-H), 7.37 (d, 2H, *J* = 11.0 Hz, 2''- és 6''-H), 7.61 (d, 2H, *J* = 11.0 Hz, 3''- és 5''-H), 7.78 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 21.4 (Ac-CH₃), 24.6, 26.2, 27.8, 31.9, 32.3, 36.7, 37.0, 37.8, 38.1, 43.7, 50.3 (2C), 56.1, 73.9 (C-3), 107.3 (C-4'), 119.8 (2C, C-2'' és C-6''), 122.5 (C-6), 126.5 (C-5'), 129.3 (2C, C-3'' és C-5''), 131.0 (C-4''), 139.0 (C-1''), 139.7 (C-5), 155.5 (C-3'), 170.4 (Ac-CO).

3β-Acetoxi-17β-(1-*p*-cianofenil-3-pirazolil)androszt-5-én (128c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.56 (s, 3H, 18-H₃), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.77 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 4.61 (m, 1H, 3-H), 5.40 (s, 1H, 6-H), 6.33 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4'-H), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.89 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.3 (C-19), 20.7, 21.4 (Ac-CH₃), 24.6, 26.0, 27.7, 31.9, 32.2, 36.7, 37.0, 37.8, 38.1, 43.8, 50.1, 50.2, 56.1, 73.9 (C-3), 108.6 (C-4'), 118.3 (2C, C-2'' és C-6''), 118.6 (CN), 122.4 (C-6), 126.7 (C-5'), 133.5 (2C, C-3'' és C-5''), 139.7, 143.1 (C-1''), 156.7 (C-3'), 170.5 (Ac-CO).

3β-Acetoxi-17β-(1-*p*-tolil-3-pirazolil)androszt-5-én (128d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.59 (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.37 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.85 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 4.62 (m, 1H, 3-H), 5.41 (s, 1H, 6-H), 6.27 (s, 1H, 4'-H), 7.22 és 7.55 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, 2''-, 3''-, 5''- és 6''-H), 7.78 (s, 1H, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 20.9 (4''-CH₃), 21.4 (Ac-CH₃), 24.7, 26.5, 27.8, 31.9, 32.3, 36.7, 37.1, 37.8, 38.1, 43.8, 50.1, 50.2, 56.1, 74.0 (C-3), 106.6 (C-4'), 119.1 (2C, C-2'' és C-6''), 122.5 (C-6), 126.9 (C-5'), 129.8 (2C, C-3'' és C-5''), 135.8 és 137.8 (C-1'' és C-4''), 139.8 (C-5), 154.7 (C-3'), 170.4 (Ac-CO).

3β-Acetoxi-17β-(1-*p*-metoxifenil-3-pirazolil)androszt-5-én (128e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.59 (s, 3H, 18-H₃), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.86 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 3.83 (s, 3H, O-CH₃), 4.62 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz, 3-H),

5.40 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, 6-H), 6.26 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 4'-H), 6.95 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.58 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.73 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 5'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 21.4 (Ac- CH_3), 24.6, 26.5, 27.8, 31.9, 32.3, 36.7, 37.0, 37.7, 38.1, 43.8, 49.9, 50.2, 55.6 (O- CH_3), 56.1, 73.9 (C-3), 106.4 (C-4'), 114.5 (2C, C-3'' és C-5''), 120.9 (2C, C-2'' és C-6''), 122.5 (C-6), 127.2 (C-5'), 133.6 (C-1''), 139.8 (C-5), 154.5 (C-3'), 158.1 (C-4''), 170.5 (Ac-CO).

3 β -Acetoxi-17 β -(1-fenil-5-pirazolil)androszt-5-én (129a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.67 (s, 3H, 18- H_3), 0.97 (s, 3H, 19- H_3), 2.02 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.85 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 4.56 (m, 1H, 3-H), 5.34 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, 6-H), 6.27 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 4'-H), 7.35 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.41 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, 4''-H), 7.46 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.60 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 3'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.6, 21.4 (Ac- CH_3), 24.4, 27.7, 29.5, 31.7, 32.3, 36.9 (2C), 37.2, 38.1, 44.3, 46.9, 49.8, 55.9, 73.8 (C-3), 105.5 (C-4'), 122.3, 126.9 és 128.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 128.2, 139.3, 139.7 (C-5), 140.4, 144.4, 170.5 (Ac-CO).

3 β -Acetoxi-17 β -(1-*p*-klórfenil-5-pirazolil)androszt-5-én (129b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18- H_3), 0.97 (s, 3H, 19- H_3), 2.02 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.79 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz, 17-H), 4.57 (m, 1H, 3-H), 5.34 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, 6-H), 6.29 (s, 1H, 4'-H), 7.31 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.44 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.63 (s, 1H, 3'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.6, 21.4 (Ac- CH_3), 24.5, 27.7, 29.4, 31.7, 32.2, 36.6, 36.9, 37.3, 38.0, 44.5, 46.9, 49.8, 56.0, 73.8 (C-3), 105.9 (C-4'), 122.2 (C-6), 128.2 (2C, C-2'' és C-6''), 129.3 (2C, C-3'' és C-5''), 134.4 (C-4''), 138.1 (C-1''), 139.1 (C-3'), 139.7 (C-5), 145.1 (C-5'), 170.5 (Ac-CO).

3 β -Acetoxi-17 β -(1-*p*-cianofenil-5-pirazolil)androszt-5-én (129c)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.63 (s, 3H, 18- H_3), 0.97 (s, 3H, 19- H_3), 2.01 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.88 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz, 17-H), 4.57 (m, 1H, 3-H), 5.35 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, 6-H), 6.34 (s, 1H, 4'-H), 7.53 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.65 (s, 1H, 3'-H), 7.77 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 3''- és 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.2 (C-19), 20.6, 21.3 (Ac- CH_3), 24.3, 27.7, 29.3, 31.7, 32.3, 36.6, 37.0, 37.4, 38.1, 44.7, 47.0, 49.8, 56.1, 73.7 (C-3), 106.8 (C-4'),

111.9 (C-4'), 118.0 (CN), 122.1 (C-6), 127.2 (2C, C-2'' és C-6''), 133.0 (2C, C-3'' és C-5''), 139.7 (C-5), 140.4 (C-3'), 143.9 és 144.7 (C-1'' és C-5'), 170.4 (Ac-CO).

3β-Acetoxi-17β-(1-*p*-tolil-5-pirazolil)androszt-5-én (129d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.68 (s, 3H, 18-H₃), 0.98 (s, 3H, 19-H₃), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃) 2.42 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.82 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz), 4.57 (t, 1H, *J* = 4.8 Hz, 3-H), 5.35 (s, 1H, 6-H), 6.25 (s, 1H, 4'-H), 7.24 (átfedő multiplettek, 4H, 2''-, 3''-, 5''-, 6''-H), 7.58 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.6, 21.2 (4''-CH₃), 21.4 (Ac-CH₃) 24.4, 27.7, 29.6, 31.7, 32.3, 36.6, 37.0, 37.2, 38.0, 44.2, 46.9, 49.8, 55.9, 73.8 (C-3), 105.2 (C-4'), 122.3 (C-6), 126.7 és 129.5 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 137.8, 138.1, 139.1 (C-3'), 139.7 (C-5), 144.3, 170.5 (Ac-CO).

3β-Acetoxi-17β-(1-*p*-metoxifenil-5-pirazolil)androszt-5-én (129e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.67 (s, 3H, 18-H₃), 0.98 (s, 3H, 19-H₃), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.77 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 3.86 (s, 3H, O-CH₃), 4.57 (m, 1H, 3-H), 5.35 (s, 1H, 6-H), 6.24 (s, 1H, 4'-H), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 3''- és 5''-H), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2''- és 6''-H), 7.57 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.2 (C-19), 20.6, 21.4 (Ac-CH₃) 24.4, 27.7, 29.6, 31.7, 32.2, 36.6, 36.9, 37.2, 38.0, 44.1, 46.9, 49.8, 55.5 (O-CH₃), 55.9, 73.8 (C-3), 105.1 (C-4'), 114.0 (2C, C-3'' és C-5''), 122.3 (C-6), 128.2 (2C, C-2'' és C-6''), 133.3 (C-1''), 139.0 (C-3'), 139.7 (C-5), 144.5 (C-5'), 159.3 (C-4''), 170.5 (Ac-CO).

17β-(1-Fenil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.62 (s, 3H, 18-H₃), 1.18 (s, 3H, 19-H₃), 2.86 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 5.74 (s, 1H, 4-H), 6.28 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4'-H), 7.25 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4''-H), 7.43 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.68 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.84 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.2 (C-18), 17.4 (C-19), 20.8, 24.5, 26.3, 32.0, 32.9, 34.0, 35.7, 36.1, 37.6, 38.7, 43.8, 50.0, 54.0, 55.3, 106.9 (C-4'), 119.0 (2C, C-2'' és C-6''), 123.8 (C-4), 126.1, 127.0 (C-5'), 129.3 (2C, C-3'' és C-5''), 139.9 (C-1''), 154.8 (C-3'), 171.3 (C-5), 199.4 (C-3).

17β-(1-*p*-Klórfenil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.61 (s, 3H, 18-H₃), 1.19 (s, 3H, 19-H₃), 2.83 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 5.74 (s, 1H, 4-H), 6.30 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4'-H), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2''- és 6''-H), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 3''- és 5''-H), 7.81 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.2 (C-18), 17.4 (C-19), 20.8, 24.5, 26.3, 32.0, 32.9, 34.0, 35.7, 36.0, 37.6, 38.7, 43.9, 49.9, 54.0, 55.3, 107.3 (C-4'), 120.1 (2C, C-2'' és C-6''), 123.8 (C-4), 127.0 (C-5'), 129.3 (2C, C-3'' és C-5''), 131.5 (C-4''), 138.5 (C-1''), 155.2 (C-3'), 171.3 (C-5), 199.5 (C-3).

17β-(1-*p*-Cianofenil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.59 (s, 3H, 18-H₃), 1.18 (s, 3H, 19-H₃), 2.78 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 5.74 (s, 1H, 4-H), 6.33 (s, 1H, 4'-H), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.90 (s, 1H, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.1 (C-18), 17.3 (C-19), 20.7, 24.4, 25.9, 31.9, 32.8, 33.9, 35.7, 35.9, 37.6, 38.6, 43.8, 50.1, 53.9, 55.3, 108.5 (C-4'), 118.3 (2C, C-2'' és C-6''), 118.6 (CN), 123.8 (C-4), 126.7 (C-5'), 133.8 (2C, C-3'' és C-5''), 143.0 (C-1''), 156.4 (C-3'), 171.4 (C-5), 199.5 (C-3).

17β-(1-*p*-Tolil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.61 (s, 3H, 18-H₃), 1.18 (s, 3H, 19-H₃), 2.36 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.82 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 5.74 (s, 1H, 4-H), 6.24 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4'-H), 7.21 és 7.54 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, 2''-, 3''-, 5''-, 6''-H), 7.78 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.2 (C-18), 17.4 (C-19), 20.8, 20.9 (4''-CH₃), 24.5, 26.3, 32.1, 32.9, 34.0, 35.7, 36.1, 37.7, 38.7, 43.7, 50.1, 54.0, 55.3, 106.5 (C-4'), 118.9 (2C, C-2'' és C-6''), 123.8 (C-4), 126.7 (C-5'), 129.8 (2C, C-3'' és C-5''), 135.7 és 138.0: (C-1'' és C-4''), 154.5 (C-3'), 171.3 (C-5), 199.4 (C-3).

17β-(1-*p*-Metoxifenil-3-pirazolil)androszt-4-én-3-on (130e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.61 (s, 3H, 18-H₃), 1.19 (s, 3H, 19-H₃), 2.80 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, 17-H), 3.83 (s, 3H, O-CH₃), 5.74 (s, 1H, 4-H), 6.23 (s, 1H, 4'-H), 6.94 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, 3''- és 5''-H), 7.56 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, 2''- és 6''-H), 7.73 (s, 1H, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.1 (C-18), 17.4 (C-19), 20.7, 24.5, 26.3, 32.0, 32.9, 33.9, 35.7, 36.0, 37.6, 38.7, 43.7, 50.1, 54.0, 55.3, 55.5 (O-CH₃), 106.3 (C-4'), 114.4 (2C, C-3'' és C-5''), 120.5 (2C, C-2'' és C-6''), 123.8 (C-4), 126.7 (C-5'), 134.2 (C-1''), 154.3 (C-3'), 157.8 (C-4''), 171.5 (C-5), 199.6 (C-3).

17β-(1-Fenil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.70 (s, 3H, 18-H₃), 1.13 (s, 3H, 19-H₃), 2.85 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 5.69 (s, 1H, 4-H), 6.31 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, 4'-H), 7.35 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.54 (átfedő multiplettek, 3H, 3''-, 4''-, 5''-H), 7.66 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 17.3 (C-19), 20.6, 24.3, 29.3, 31.8, 32.7, 33.9, 35.6, 36.0, 37.0, 38.5, 44.4, 46.8, 53.5, 55.1, 105.7 (C-4'), 123.8, 126.9 és 129.1 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 128.8, 138.5 (C-3'), 139.2 (C-1''), 144.9 (C-5'), 170.8 (C-5), 199.3 (C-3).

17β-(1-*p*-Klórfenil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.68 (s, 3H, 18-H₃), 1.13 (s, 3H, 19-H₃), 2.80 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 5.69 (s, 1H, 4-H), 6.29 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, 4'-H), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.62 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 17.3 (C-19), 20.6, 24.2, 29.3, 31.8, 32.7, 33.9, 35.6, 36.0, 37.2, 38.5, 44.5, 46.8, 53.5, 55.2, 106.0 (C-4'), 123.9 (C-4), 128.1 (2C, C-2'' és C-6''), 129.3 (2C, C-3'' és C-5''), 134.5 (C-4''), 138.3 (C-1''), 139.2 (C-3'), 145.0 (C-5'), 170.7 (C-5), 199.2 (C-3).

17β-(1-*p*-Cianofenil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.65 (s, 3H, 18-H₃), 1.12 (s, 3H, 19-H₃), 2.88 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 5.69 (s, 1H, 4-H), 6.34 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, 4'-H), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.65 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, 3'-H), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 17.3 (C-19), 20.6, 24.2, 29.1, 31.8, 32.7, 33.8, 35.6, 36.0, 37.2, 38.5, 44.7, 46.9, 53.5, 55.3, 106.9 (C-4'), 112.0 (C-4''), 118.0 (CN), 123.9 (C-4), 127.2 (2C, C-2'' és C-6''), 133.1 (2C, C-3'' és C-5''), 140.3 (C-3'), 143.8 és 144.5 (C-1'' és C-5'), 170.5 (C-5), 199.1 (C-3).

17β-(1-*p*-Tolil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.70 (s, 3H, 18-H₃), 1.13 (s, 3H, 19-H₃), 2.41 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.82 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 5.69 (s, 1H, 4-H), 6.27 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, 4'-H), 7.23 (átfedő multiplettek, 4H, 2''-, 3''-, 5''-, 6''-H), 7.60 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 17.3 (C-19), 20.6, 21.2 (4''-CH₃), 24.3, 29.4, 31.9, 32.7, 33.9, 35.7, 36.0, 37.1, 38.6, 44.4, 46.8, 53.5, 55.1, 105.5 (C-4'), 123.8 (C-4), 126.7 (2C, C-2'' és C-6''), 129.6 (2C, C-3'' és C-5''), 138.3, 138.7, 138.8, 144.8, 170.8 (C-5), 199.3 (C-3).

17β-(1-*p*-Metoxifenil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (131e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.69 (s, 3H, 18-H₃), 1.13 (s, 3H, 19-H₃), 2.78 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 3.85 (s, 3H, O-CH₃), 5.69 (s, 1H, 4-H), 6.24 (s, 1H, 4'-H), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.57 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 17.3 (C-19), 20.6, 24.2, 29.4, 31.8, 32.7, 33.9, 35.6, 35.9, 37.1, 38.5, 44.1, 46.8, 53.5, 55.1, 55.5 (O-CH₃), 105.2 (C-4'), 114.0 (2C, C-3'' és C-5''), 123.8 (C-4), 128.1 (2C, C-2'' és C-6''), 133.0 (C-1''), 138.9 (C-3'), 144.3 (C-5'), 159.3 (C-4''), 171.0 (C-5), 199.4 (C-3).

17β-(1-Fenil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (126a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 1.09 és 1.10 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 3.53 (m, 1H, 3-H), 5.39 (s, 1H, 6-H), 6.17 (s, 1H, 16-H), 6.51 (s, 1H, 4'-H), 7.36 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4''-H), 7.43 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.70 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.85 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.2 (C-18), 19.3 (C-19), 21.0, 30.4, 31.6 (2C), 31.8, 35.5, 36.7, 37.2, 42.3, 46.9, 50.6, 57.0, 71.7 (C-3), 105.8, 118.5 és 129.3 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 121.4 (C-6), 125.8, 126.6, 127.5, 140.2, 141.1, 147.4, 150.0.

17β-(1-*p*-Klórfenil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (126b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 1.08 (s, 6H, 18-H₃, és 19-H₃), 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.39 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 16-H), 6.18 (s, 1H, 16-H), 6.52 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4'-H), 7.38 és 7.64 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.81 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.2 (C-18), 19.3 (C-19), 21.0, 30.4, 31.6, 31.7, 31.8, 35.5, 36.7, 37.2, 42.3, 46.9, 50.6, 57.1, 71.8 (C-3), 106.2, 119.6 és 129.3 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 121.5 (C-6), 126.6, 128.0, 131.1, 138.8, 141.2, 147.3.

17β-(1-*p*-Cianofenil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (126c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 1.09 (s, 6H, 18-H₃ és 19-H₃), 3.54 (m, 1H, 3-H), 5.40 (s, 1H, 6-H), 6.21 (s, 1H, 16-H), 6.58 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4'-H), 7.71 és 7.81 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.5 Hz 3''- és 5''-H), 7.90 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.2 (C-18), 19.4 (C-19), 21.0, 30.4, 31.6, 31.7, 31.9, 35.5, 36.8, 37.2, 42.3, 47.0, 50.6, 57.1, 71.8 (C-3), 107.5, 108.7, 118.2 (2C, C-2'' és C-6''), 118.6 (CN), 121.4 (C-6), 126.7, 129.3, 133.6 (2C, C-3'' és C-5''), 141.2, 143.0, 147.0, 151.4.

17β-(1-*p*-Tolil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (126d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 1.08 és 1.09 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.37 (s, 3H, 4''-CH₃), 3.54 (m, 1H, 3-H), 5.39 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 6-H), 6.17 (s, 1H, 16-H), 6.49 (s, 1H, *J* = 2.3 Hz, 4'-H), 7.22 és 7.57 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 3''- és 5''-H), 7.80 (s, 1H, *J* = 2.3 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.2 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.0 (4''-CH₃), 30.4, 31.6, 31.8, 35.5, 36.7, 37.2, 42.3, 46.9, 50.6, 57.1, 71.8 (C-3), 105.5, (C-4') 118.6 és 129.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 121.5 (C-6), 126.6, 127.3, 135.5, 138.1, 141.2 (2C), 147.5.

17β-(1-*p*-Metoxifenil-3-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (126e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 1.08 (s, 6H, 18-H₃, és 19-H₃), 3.54 (m, 1H, 3-H), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 5.40 (s, 1H, 6-H), 6.16 (s, 1H, 16-H), 6.48 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4'-H), 6.95 és 7.60 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.8 Hz 3''- és 5''-H), 7.74 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 5'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.2 (C-18), 19.3 (C-19), 21.0, 30.4, 31.6, 31.7 (2C), 35.5, 36.7, 37.2, 42.3, 46.9, 50.6, 55.5 (OCH₃) 57.1, 71.8 (C-3), 105.3, 114.4 (2C, C-3'', C-5''), 120.2 (2C, C-2'', C-6''), 121.5 (C-6), 126.7, 127.1, 134.2, 141.2, 147.5, 149.6, 157.8.

17β-(1-Fenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (101a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.96 és 1.03 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 3.50 (m, 1H, 3-H), 5.34 (s, 2H, 6-H és 16-H), 6.34 (s, 1H, 4'-H), 7.34 (t, 1H, *J* = 4.0 Hz, 4''-H), 7.39 (s, 4H, 2'', 3'', 5'', 6''-H), 7.63 (s, 1H, 3'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 16.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 30.4, 31.4, 31.5, 32.1, 34.9, 36.6, 37.1, 42.2, 48.1, 50.3, 56.7, 71.6 (C-3), 106.0, 121.2 (C-6), 126.0 és 128.7 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 127.6, 132.2, 138.4, 139.7, 140.9, 141.1, 142.9.

17 β -(1-*p*-Klórfenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (101b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.96 és 1.04 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.34 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, 6-H), 5.40 (s, 1H, 16-H), 6.33 (s, 1H, 4'-H), 7.36 (átfedő multiplettek, 4H, 2'', 3'', 5'', 6''-H), 7.63 (s, 1H, 3'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 16.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 30.4, 31.4, 31.6, 32.2, 34.9, 36.7, 37.1, 42.2, 48.2, 50.3, 56.8, 71.6 (C-3), 106.4, 121.1 (C-6), 127.1 és 128.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 132.7, 133.4, 138.6, 139.4, 140.0, 141.1, 142.9.

17 β -(1-*p*-Cianofenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (101c)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.97 és 1.04 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 3.52 (m, 1H, 3-H), 5.36 (s, 1H, 6-H), 5.49 (s, 1H, 16-H), 6.36 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, 4'-H), 7.60 és 7.69 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 7.5$ Hz 3''- és 5''-H), 7.67 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, 3'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 16.5 (C-18), 19.3 (C-19), 20.7, 30.5, 31.4, 31.5, 32.3, 34.7, 36.7, 37.1, 42.2, 48.4, 50.3, 56.9, 71.6 (C-3), 107.8, 110.8, 118.3 121.1 (C-6), 125.7 és 132.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.5, 138.8, 141.0, 141.1, 143.1, 144.3.

17 β -(1-*p*-Tolil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (101d)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.96 és 1.04 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 2.39 (s, 3H, 4''- CH_3), 3.50 (m, 1H, 3-H), 5.35 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 16-H), 6.35 (s, 1H, 4'-H), 7.20 és 7.26 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.0$ Hz 3''- és 5''-H), 7.66 (s, 1H, 3'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 16.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 21.1, 30.4, 31.4, 31.5, 32.1, 35.0, 36.7, 37.1, 42.2, 48.1, 50.3, 56.7, 71.6 (C-3), 105.8, 121.1 (C-6), 125.8 és 129.4 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 132.7, 137.8, 138.0, 141.1 (2C), 142.6.

17 β -(1-*p*-Metoxifenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (101e)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.95 and 1.04 (s, 3H, 18- H_3 , and s, 3H, 19- H_3), 3.50 (m, 1H, 3-H), 3.84 (s, 3H, - OCH_3), 5.34 (s, 2H, 6-H and 16-H), 6.32 (s, 1H, 4'-H), 6.91 and 7.28 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, 2''- and 6''-H and d, 2H, $J = 7.8$ Hz 3''- and 5''-H), 7.60 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 30.4, 31.4, 31.6, 32.1, 35.0, 36.7, 37.1, 42.2, 48.1, 50.3, 55.5 (OCH₃) 56.6, 71.6 (C-3), 105.6 (C-4'), 113.9 (2C, C-3'', C-5''), 121.2 (C-6), 127.3 (2C, C-2'', C-6''), 132.0, 134.0, 138.6, 139.2, 141.1, 142.9, 159.0.

3β-Formiloxi-17β-(1-fenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién (127a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.97 és 1.06 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 4.74 (m, 1H, 3-H), 5.35 (s, 1H, 16-H), 5.40 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 6-H), 6.34 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 4'-H), 7.35 (m, 1H, 4''-H), 7.39 (s, 4H, 2'', 3'', 5'', 6''-H), 7.63 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 3'-H), 8.03 (s, 1H, HCOO).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.4 (C-18), 19.2 (C-19), 20.7, 30.3, 31.4, 32.0, 34.8, 36.7, 36.8, 38.0, 48.0, 50.2, 56.6, 73.7 (C-3), 106.0, 122.5 (C-6), 125.9 és 128.7 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 127.6, 132.2, 138.4, 139.7, 140.9, 142.9, 160.6 (HCOO).

3β-Formiloxi-17β-(1-*p*-klórfenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién (127b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.97 és 1.07 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 4.74 (m, 1H, 3-H), 5.40 (s, 2H, 6H és 16-H), 6.34 (s, 1H, 4'-H), 7.36 (átfedő multiplettek, 4H, 2'', 3'', 5'', 6''-H), 7.63 (s, 1H, 3'-H), 8.03 (s, 1H, HCOO).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.4 (C-18), 19.2 (C-19), 20.7, 27.7, 30.4, 31.4, 32.1, 34.9, 36.7, 36.8, 38.0, 48.2, 50.2, 56.7, 73.8 (C-3), 106.4, 122.5 (C-6), 127.1 és 129.0 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 132.6, 133.3, 138.5, 139.5, 140.1, 143.0, 160.6 (HCOO).

3β-Formiloxi-17β-(1-*p*-cianofenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién (127c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.97 és 1.06 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 4.73 (m, 1H, 3-H), 5.41 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz 6-H), 5.49 (s, 1H, 16-H), 6.36 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 4'-H), 7.61 és 7.70 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 9.0 Hz 3''- és 5''-H), 7.67 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 3'-H), 8.03 (s, 1H, HCOO).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.5 (C-18), 19.2 (C-19), 20.7, 27.7, 30.4, 31.4, 32.2, 34.7, 36.7, 38.0, 48.4, 50.2, 56.8, 73.7 (C-3), 107.7, 110.9, 118.3 (CN), 122.4 (C-6), 125.7 és 132.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.4, 138.7, 139.7, 141.0, 143.1, 144.3, 160.5 (HCOO).

3 β -Formiloxi-17 β -(1-*p*-tolil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién (127d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.96 és 1.07 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.39 (s, 3H, 4''-CH₃), 4.74 (m, 1H, 3-H), 5.35 (s, H, 16-H), 5.40 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, 6-H), 6.33 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, 4'-H), 7.18 és 7.26 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.0$ Hz 3''- és 5''-H), 7.61 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, 3'-H), 8.03 (s, 1H, HCOO).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.4 (C-18), 19.2 (C-19), 20.8, 21.1, 27.7, 30.4, 31.4, 32.1, 34.9, 36.7, 36.8, 38.0, 48.0, 50.2, 56.6, 73.8 (C-3), 105.7, 122.5 (C-6), 125.8 és 129.3 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 131.9, 137.5, 138.3, 138.5, 139.5, 139.7, 143.0, 160.6 (HCOO).

3 β -Formiloxi-17 β -(1-*p*-metoxifenil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién (127e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.96 és 1.06 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 4.73 (m, 1H, 3-H), 5.34 (s, 1H, 16-H), 5.40 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, 6-H), 6.32 (s, 1H, 4'-H), 6.91 és 7.28 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 7.8$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.60 (s, 1H, 3'-H), 8.03 (s, 1H, HCOO).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.4 (C-18), 19.2 (C-19), 20.8, 27.7, 30.4, 31.4, 32.1, 35.0, 36.7, 36.8, 38.0, 48.0, 50.2, 55.5 (OCH₃), 56.6, 73.8 (C-3), 105.6 (C-4'), 113.9 (2C, C-3'', C-5''), 122.5 (C-6), 127.3 (2C, C-2'', C-6''), 132.0, 134.0, 138.5, 139.2, 139.6, 142.9, 159.0, 160.6 (HCOO).

17 β -(1-Fenil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.98 és 1.20 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 5.36 (s, 1H, 16-H), 5.73 (s, 1H, 4-H), 6.33 (s, 1H, 4'-H), 7.34 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, 4''-H), 7.39 (átfedő multiplettek, 4H, 2'', 3'', 5'', 6''-H), 7.63 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.5 (C-18), 17.2 (C-19), 20.8, 31.7, 31.9, 32.7, 33.9, 34.1, 34.7, 35.5, 38.6, 48.1, 53.8, 55.9, 106.1 (C-4'), 124.0 (C-4), 125.9 és 128.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 127.7, 132.0, 138.2, 139.7, 140.9, 142.9, 170.8 (C-5), 199.3 (C-3).

17 β -(1-*p*-Klórfenil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.98 és 1.21 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 5.39 (s, 1H, 16-H), 5.73 (s, 1H, 4-H), 6.33 (s, 1H, 4'-H), 7.35 (átfedő multiplettek, 4H, 2'', 3'', 5'', 6''-H), 7.62 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.5 (C-18), 17.2 (C-19), 20.8, 31.7, 32.0, 32.7, 33.9, 34.1, 34.7, 35.5, 38.7, 48.1, 53.9, 56.0, 106.4 (C-4'), 124.0 (C-4), 127.1 és 129.0 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 132.4, 133.4, 138.3, 139.4, 140.1, 142.8, 170.7 (C-5), 199.3 (C-3).

17β-(1-*p*-Cianofenil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.99 és 1.21 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 5.48 (s, 1H, 16-H), 5.73 (s, 1H, 4-H), 6.35 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 4'-H), 7.60 és 7.69 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.5 Hz 3''- és 5''-H), 7.67 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.6 (C-18), 17.2 (C-19), 20.8, 31.6, 32.1, 32.6, 33.8, 34.1, 34.6, 35.5, 38.6, 48.3, 53.8, 56.1, 107.7 (C-4'), 110.9 (C-4''), 118.2 (CN), 124.0 (C-6), 125.7 és 132.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.2, 138.5, 141.0, 142.9, 144.3, 170.5 (C-5), 199.2 (C-3).

17β-(1-*p*-Tolil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.98 és 1.21 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.38 (s, 3H, 4''-CH₃), 5.34 (s, 1H, 16-H), 5.73 (s, 1H, 4-H), 6.31 (s, 1H, 4'-H), 7.19 és 7.25 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 7.8 Hz 3''- és 5''-H), 7.61 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.4 (C-18), 17.2 (C-19), 20.8, 21.1 (4''-CH₃), 31.7, 31.9, 32.7, 33.9, 34.1, 34.8, 35.5, 38.7, 48.0, 53.9, 55.9, 105.8 (C-4'), 123.9 (C-6), 125.8 és 129.3 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 131.8, 137.6, 138.2, 138.4, 139.5, 142.8, 170.8 (C-5), 199.3 (C-3).

17β-(1-*p*-Metoxifenil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (132e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.97 és 1.21 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 5.33 (s, 1H, 16-H), 5.73 (s, 1H, 4-H), 6.31 (s, 1H, 4'-H), 6.91 és 7.27 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.60 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.4 (C-18), 17.2 (C-19), 20.9, 31.7, 31.9, 32.7, 33.9, 34.1, 34.8, 35.5, 38.7, 48.0, 53.9, 55.5, 55.9, 105.6 (C-4'), 113.9 (2C, C-3'', C-5''), 124.0 (C-6), 127.3 (2C, C-2'', C-6''), 131.7, 134.1, 138.3, 139.4, 142.9, 159.0, 170.9 (C-5), 199.4 (C-3).

3β-Hidroxi-21-metoxalil-pregn-5-én-20-on (134)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.64 és 0.99 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.54 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz, 17-H), 3.51 (m, 1H, 3-H), 3.89 (s, 3H, COOCH₃), 5.34 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 6-H), 6.32 (s, 1H, 21-H).

3 β -Hidroxi-21-metoxalil-pregna-5,16-dién-20-on (135)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.98 és 1.04 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 3.53 (m, 1H, 3-H), 3.89 (s, 3H, COOCH_3), 5.34 (s, 1H, 6-H), 6.35 (s, 1H, 21-H), 6.67 (s, 1H, 16-H).

17 β -(1-Fenil-5-metoxikarbonil-3-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (136a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.60 és 1.02 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 2.78 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz, 17-H), 3.51 (m, 1H, 3-H), 3.77 (s, 3H, COOCH_3), 5.36 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, 6-H), 6.84 (s, 1H, 4'-H), 7.38–7.45 (átfedő multiplettek, 5H, 2''-, 3''-, 4''-, 5''- és 6''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.4 (C-19), 20.8, 24.6, 29.4, 31.6, 31.9, 32.3, 36.6, 37.3, 37.7, 42.3, 43.8, 49.9, 50.3, 51.8 (COOCH_3), 56.2, 71.7 (C-3), 111.6, 121.2 (C-6), 125.9 és 128.4 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 128.2 (C-4''), 132.9, 140.4, 140.9, 153.6, 159.8 (COOCH_3).

17 β -(1-*p*-Klórfenil-5-metoxikarbonil-3-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (136b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.58 és 1.01 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 2.76 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz, 17-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 3.79 (s, 3H, COOCH_3), 5.37 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, 6-H), 6.85 (s, 1H, 4'-H), 7.36 és 7.40 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 3''- és 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.8, 24.6, 26.3, 31.6, 31.9, 32.3, 36.6, 37.3, 37.7, 42.3, 43.8, 49.9, 50.3, 51.9 (COOCH_3), 56.1, 71.7 (C-3), 112.0 (C-4'), 121.5 (C-6), 127.2 és 128.6 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 132.9, 134.1, 138.8, 140.9, 154.0, 159.7 (COOCH_3).

17 β -(1-*p*-Metoxifenil-5-metoxikarbonil-3-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (136c)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.58 és 1.00 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 2.76 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz, 17-H), 3.50 (m, 1H, 3-H), 3.76 (s, 3H, COOCH_3), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.35 (s, 1H, 6-H), 6.81 (s, 1H, 4'-H), 6.94 és 7.32 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.8$ Hz, 3''- és 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.4 (C-19), 20.7, 24.6, 26.4, 31.5, 31.9, 32.2, 36.6, 37.2, 37.7, 42.2, 43.7, 49.9, 50.2, 51.9 (COOCH_3), 55.4 (OCH_3), 56.1, 71.6 (C-3), 111.2, 113.6 (2C, C-3'', C-5''), 121.4 (C-6), 127.2 (2C, C-2'', C-6''), 132.7, 133.4, 140.8, 153.2, 159.4, 159.8 (COOCH_3).

17β-(1-Fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (137a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.69 és 0.95 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.77 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 3.46 (m, 1H, 3-H), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 5.30 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 6-H), 6.83 (s, 1H, 4'-H), 7.35 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'' és 6''-H), 7.45 (átfedő multiplettek, 3H, 3'', 4''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.7, 24.4, 29.6, 31.6, 31.7, 32.3, 36.5, 37.2, 37.3, 42.2, 44.3, 47.0, 49.9, 51.9 (COOCH₃), 56.0, 71.6 (C-3), 108.1, 121.2 (C-6), 127.1 és 128.9 (5C, C-2'', C-3'', C-4'', C-5'' és C-6''), 139.5, 140.8, 143.1, 146.5, 163.1 (COOCH₃).

17β-(1-*p*-Klórfenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (137b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.67 és 0.95 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.71 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 3.46 (m, 1H, 3-H), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 5.30 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz 6-H), 6.82 (s, 1H, 4'-H), 7.30 és 7.43 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.5 Hz 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.6, 24.3, 29.5, 31.5, 31.7, 32.3, 36.5, 37.2, 37.4, 42.2, 44.4, 47.0 49.8, 52.0 (COOCH₃), 56.0, 71.6 (C-3), 108.3, 121.1 (C-6), 128.4 és 129.2 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 134.9, 138.0, 140.8, 143.5, 146.6, 162.9 (COOCH₃).

17β-(1-*p*-Cianofenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (137c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.64 és 0.94 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.77 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 3.47 (m, 1H, 3-H), 3.93 (s, 3H, COOCH₃), 5.30 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 6-H), 6.87 (s, 1H, 4'-H), 7.53 és 7.78 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.0 Hz 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.6, 24.3, 29.2, 31.5, 31.6, 32.2, 36.4, 37.1, 37.4, 42.1, 44.7, 47.0, 49.7, 52.2 (COOCH₃), 56.0, 71.5 (C-3), 109.0, 112.8 (C-4''), 117.8 (CN), 121.1 (C-6), 127.6 és 133.1 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 140.8, 143.1, 144.1, 146.7, 162.7 (COOCH₃).

17β-(1-*p*-Tolil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3β-ol (137d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.68 és 0.95 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.41 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.73 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 3.46 (m, 1H, 3-H), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 5.30 (s, 1H, 6-H), 6.82 (s, 1H, 4'-H), 7.23 (átfedő multiplettek, 4H, 2'', 3'', 5'', 6''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.6, 21.2, 24.3, 29.2, 31.5, 31.6, 32.2, 36.5, 37.1, 37.2, 42.2, 44.3, 46.9, 49.8 52.0 (COOCH_3), 55.9, 71.6 (C-3), 108.0 (C-4'), 121.2 (C-6), 126.9 és 129.5 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 136.9, 139.0, 140.8, 142.9, 146.5, 163.2 (COOCH_3).

17 β -(1-*p*-Metoxifenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-5-én-3 β -ol (137e)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.68 és 0.95 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 2.70 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz, 17-H), 3.46 (m, 1H, 3-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, COOCH_3), 5.30 (s, 1H, 6-H), 6.80 (s, 1H, 4'-H), 6.94 és 7.25 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.3$ Hz 3''- és 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.6, 24.3, 29.6, 31.5, 31.7, 32.2, 36.5, 37.2, 37.3, 42.1, 44.2, 47.0, 49.8, 51.9 (COOCH_3), 55.5 (OCH_3), 56.0, 71.6 (C-3), 107.9 (C-4'), 114.0 (2C, C-3'', C-5''), 121.2 (C-6), 128.3 (2C, C-2'', C-6''), 132.4, 140.8, 142.8, 146.7, 159.8, 163.2 (COOCH_3).

17 β -(1-Fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (138a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.96 és 1.03 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 3.51 (m, 1H, 3-H), 3.93 (s, 1H, COOCH_3), 5.34 (s, 2H, 6-H és 16-H), 6.88 (s, 1H, 4'-H), 7.39 (s, 5H, 2'', 3'', 4'', 5'', 6''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 16.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 30.3, 31.4, 31.5, 32.2, 34.9, 36.6, 37.1, 42.2, 48.1, 50.3, 52.1 (COOCH_3), 56.6, 71.6 (C-3), 108.1 (C-4'), 121.1 (C-6), 126.4 és 128.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 128.6, 133.4, 140.3 (2C), 141.1, 142.1, 143.5, 162.9 (COOCH_3).

17 β -(1-*p*-Klórfenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3 β -ol (138b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.96 és 1.04 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 3.53 (m, 1H, 3-H), 3.94 (s, 1H, COOCH_3), 5.36 (s, 1H, 6-H), 5.40 (s, 1H, 16-H), 6.88 (s, 1H, 4'-H), 7.35 és 7.39 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.5$ Hz 3''- és 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 16.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.7, 30.4, 31.4, 31.6, 32.2, 34.9, 36.7, 37.1, 42.2, 48.2, 50.3, 52.1 (COOCH_3), 56.7, 71.6 (C-3), 108.5 (C-4'), 121.1 (C-6), 127.5 és 129.1 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.8, 134.4, 138.8, 140.4, 141.2, 142.1, 143.8, 162.8 (COOCH_3).

17β-(1-*p*-Cianofenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (138c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.98 és 1.05 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 3.53 (m, 1H, 3-H), 3.95 (s, 1H, COOCH₃), 5.36 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 6-H), 5.48 (s, 1H, 16-H), 6.89 (s, 1H, 4'-H), 7.61 és 7.73 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.5 Hz 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.5 (C-18), 19.3 (C-19), 20.7, 30.4, 31.4, 31.6, 32.4, 34.8, 36.7, 37.1, 42.2, 48.5, 50.3, 52.3 (COOCH₃), 56.9, 71.6 (C-3), 109.4 (C-4'), 112.2 (C-4''), 117.9 (CN), 121.0 (C-6), 126.6 és 132.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 134.6, 140.5, 141.2, 142.2, 143.6, 144.7, 162.5 (COOCH₃).

17β-(1-*p*-Tolil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (138d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.95 és 1.03 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.38 (s, 3H, 4''-CH₃), 3.50 (m, 1H, 3-H), 3.92 (s, 1H, COOCH₃), 5.33 (s, 2H, 6-H és 16-H), 6.87 (s, 1H, 4'-H), 7.19 és 7.24 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.0 Hz 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.3 (C-18), 19.2 (C-19), 20.7, 21.2, 30.3, 31.4, 31.5, 32.1, 34.9, 36.6, 37.1, 42.2, 48.1, 50.3, 52.0 (COOCH₃), 56.5, 71.6 (C-3), 107.9 (C-4'), 121.1 (C-6), 126.1 és 129.4 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.1, 137.8, 138.5, 140.2, 141.1, 142.0, 143.2, 163.0 (COOCH₃).

17β-(1-*p*-Metoxifenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-5,16-dién-3β-ol (138e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.95 és 1.03 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 3.51 (m, 1H, 3-H), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.92 (s, 1H, COOCH₃), 5.34 (s, 2H, 6-H és 16-H), 6.87 (s, 1H, 4'-H), 6.90 és 7.28 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.8 Hz 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 30.3, 31.4, 31.5, 32.1, 35.0, 36.6, 37.1, 42.2, 48.1, 50.3, 52.0 (COOCH₃), 55.5 (OCH₃) 56.5, 71.6 (C-3), 107.8 (C-4'), 113.9 (2C, C-3'', C-5''), 121.1 (C-6), 127.6 (2C, C-2'', C-6''), 133.1, 133.4, 140.3, 141.1, 142.1, 143.1, 159.5, 163.0 (COOCH₃).

17β-(1-Fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (139a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.70 és 1.12 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 5.67 (s, 1H, 4-H), 6.83 (s, 1H, 4'-H), 7.33 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.44 (átfedő multiplettek, 3H, 3'', 4''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 17.3 (C-19), 20.6, 24.2, 29.4, 31.8, 32.7, 33.8, 35.6, 35.9, 37.1, 38.5, 44.3, 46.8, 51.9 (COOCH₃), 53.4, 55.1, 108.2 (C-4'), 123.8 (C-4),

127.0 és 128.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 129.0 (C-4''), 139.4, 143.1, 146.2, 163.0 (COOCH₃), 170.7 (C-5), 199.2 (C-3).

17β-(1-*p*-Klórfenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (139b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.69 és 1.13 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.73 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 5.68 (s, 1H, 4-H), 6.83 (s, 1H, 4'-H), 7.29 és 7.43 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.3 Hz 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 17.3 (C-19), 20.5, 24.1, 29.4, 31.7, 32.6, 33.8, 35.6, 35.9, 37.1, 38.5, 44.4, 46.8, 52.1 (COOCH₃), 53.3, 55.1, 108.4 (C-4'), 123.8 (C-4), 128.3 és 129.2 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 135.0, 137.8, 143.4, 146.3, 162.9 (COOCH₃), 170.7 (C-5), 199.3 (C-3).

17β-(1-*p*-Cianofenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (139c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 és 1.12 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.79 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 5.67 (s, 1H, 4-H), 6.87 (s, 1H, 4'-H), 7.52 és 7.77 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.3 Hz 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 17.3 (C-19), 20.5, 24.1, 29.1, 31.7, 32.6, 33.8, 35.6, 35.9, 37.2, 38.4, 44.7, 46.9, 52.2 (COOCH₃), 53.3, 55.2, 109.0 (C-4'), 112.9, 117.7 (CN), 123.9 (C-6), 127.6 és 133.1 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 143.0, 144.2, 146.4, 162.6 (COOCH₃), 170.4 (C-5), 199.2 (C-3).

17β-(1-*p*-Tolil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (139d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.71 és 1.13 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.40 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.75 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 5.68 (s, 1H, 4-H), 6.82 (s, 1H, 4'-H), 7.22 (átfedő multiplettek, 4H, 2''-, 3''-, 5''-, és 6''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 17.3 (C-19), 20.6, 21.2 (4''-CH₃), 24.2, 29.5, 31.8, 32.7, 33.9, 35.6, 35.9, 37.1, 38.5, 44.3, 46.8, 51.9 (COOCH₃), 53.5, 55.1, 108.1 (C-4'), 123.8 (C-6), 126.8 és 129.5 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 136.8, 139.1, 142.9, 146.3, 163.2 (COOCH₃), 170.8 (C-5), 199.3 (C-3).

17β-(1-*p*-Metoxifenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszt-4-én-3-on (139e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.70 és 1.12 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.71 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, 17-H), 3.83 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 5.67 (s, 1H, 4-H), 6.80 (s, 1H, 4'-H), 6.93 és 7.23 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.8 Hz 3''- és 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.4 (C-18), 17.3 (C-19), 20.5, 24.2, 29.5, 31.8, 32.7, 33.8, 35.6, 35.9, 37.1, 38.5, 44.2, 46.8, 51.9 (COOCH_3), 53.4, 55.0, 55.5, 107.9 (C-4'), 114.0 (2C, C-3'', C-5'') 123.8 (C-6), 128.3 (2C, C-2'', C-6''), 132.2, 142.8, 146.4, 159.8, 163.1 (COOCH_3), 170.9 (C-5), 199.4 (C-3).

17 β -(1-Fenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (140a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.98 és 1.20 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 3.93 (s, 1H, COOCH_3), 5.35 (s, 1H, 16-H), 5.72 (s, 1H, 4-H), 6.88 (s, 1H, 4'-H), 7.39 (átfedő multiplettek, 5H, 2'', 3'', 4'', 5'', 6''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 16.4 (C-18), 17.2 (C-19), 20.8, 31.6, 32.0, 32.6, 33.9, 34.0, 34.7, 35.5, 38.6, 48.1, 52.1 (COOCH_3), 53.8, 55.8, 108.1 (C-4'), 124.0 (C-4), 126.3 és 128.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 128.7, 133.2, 140.0, 140.2, 141.9, 143.5, 162.9 (COOCH_3), 170.8 (C-5), 199.4 (C-3).

17 β -(1-*p*-Klórfenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (140b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.98 és 1.20 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 3.93 (s, 1H, COOCH_3), 5.39 (s, 1H, 16-H), 5.73 (s, 1H, 4-H), 6.87 (s, 1H, 4'-H), 7.34 és 7.39 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 9.0$ Hz 3''- és 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 16.4 (C-18), 17.2 (C-19), 20.7, 31.6, 32.0, 32.6, 33.9, 34.0, 34.6, 35.5, 38.6, 48.1, 52.2 (COOCH_3), 53.8, 55.9, 108.4 (C-4'), 124.0 (C-4), 127.5 és 129.1 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.6, 134.5, 138.7, 140.1, 141.9, 143.8, 162.7 (COOCH_3), 170.6 (C-5), 199.3 (C-3).

17 β -(1-*p*-Cianofenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (140c)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 1.00 és 1.20 (s, 3H, 18- H_3 , és s, 3H, 19- H_3), 3.94 (s, 1H, COOCH_3), 5.46 (s, 1H, 16-H), 5.73 (s, 1H, 4-H), 6.88 (s, 1H, 4'-H), 7.59 és 7.72 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.0$ Hz 3''- és 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 16.5 (C-18), 17.1 (C-19), 20.7, 31.6, 32.1, 32.6, 33.8, 34.0, 34.6, 35.5, 38.6, 48.3, 52.3 (COOCH_3), 53.8, 56.0, 109.3 (C-4'), 112.3 (C-4''), 117.8 (CN), 124.1 (C-6), 126.5 és 132.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 134.4, 140.2, 142.0, 143.5, 144.7, 162.4 (COOCH_3), 170.5 (C-5), 199.4 (C-3).

17β-(1-*p*-Tolil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (140d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.98 és 1.20 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 2.38 (s, 3H, 4''-CH₃), 3.92 (s, 1H, COOCH₃), 5.34 (s, 1H, 16-H), 5.72 (s, 1H, 4-H), 6.86 (s, 1H, 4'-H), 7.19 és 7.24 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.0 Hz 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.4 (C-18), 17.2 (C-19), 20.8, 21.2 (4''-CH₃), 31.6, 32.0, 32.6, 33.9, 34.0, 34.7, 35.5, 38.6, 48.0, 52.0 (COOCH₃), 53.8, 55.8, 107.9 (C-4'), 124.0 (C-6), 126.1 és 129.4 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.0, 137.7, 138.6, 140.0, 142.0, 143.3, 162.9 (COOCH₃), 170.6 (C-5), 199.3 (C-3).

17β-(1-*p*-Metoxifenil-3-metoxikarbonil-5-pirazolil)androszta-4,16-dién-3-on (140e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.97 és 1.20 (s, 3H, 18-H₃, és s, 3H, 19-H₃), 3.83 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 5.34 (s, 1H, 16-H), 5.72 (s, 1H, 4-H), 6.86 (s, 1H, 4'-H), 6.90 és 7.27 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 9.0 Hz 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 16.3 (C-18), 17.1 (C-19), 20.8, 31.6, 32.0, 32.6, 33.9, 34.0, 34.7, 35.5, 38.6, 48.0, 52.0 (COOCH₃), 53.8, 55.5, 55.8, 107.8 (C-4'), 114.0 (2C, C-3'', C-5''), 124.0 (C-6), 127.6 (2C, C-2'', C-6''), 132.9, 133.3, 140.1, 142.0, 143.2, 159.6, 162.9 (COOCH₃), 170.7 (C-5), 199.4 (C-3).

3β-Hidroxi-21(*E*)-benzilidénpregn-5-én-20-on (142a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.64 (s, 3H, 18-H₃), 0.99 (s, 3H, 19-H₃), 2.85 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 5.36 (s, 1H, 6-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, 21-H), 7.38 (átfedő multiplettek, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.55 (átfedő multiplettek, 3H, 2'-H, 6'-H, 22-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.0 (C-18), 19.0 (C-19), 20.7, 22.3, 24.3, 31.2, 31.4, 31.6, 36.1, 36.8, 38.7, 41.8, 44.6, 49.7, 56.8, 61.7, 71.3 (C-3), 121.0 (C-6), 126.4 (C-21), 127.9 és 128.5 (4C, C-2', C-3', C-5' és C-6'), 129.9 (C-4'), 134.4 (C-1'), 140.4 (C-5), 141.1 (C-22), 200.0 (C-20).

3β-Hidroxi-21(*E*)-(p-fluorbenzilidén)pregn-5-én-20-on (142b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.63 (s, 3H, 18-H₃), 0.99 (s, 3H, 19-H₃), 2.83 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 5.35 (s, 1H, 6-H), 6.69 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, 21-H), 7.07 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.52 (átfedő multiplettek, 3H, 2'-, 6'-, és 22-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.4 (C-19), 21.1, 22.7, 24.6, 31.6, 31.8, 32.0, 36.5, 37.1, 37.2, 39.1, 42.2, 45.0, 50.1, 57.2, 62.2, 71.7 (C-3), 115.9 (d, 2C, *J* = 21.8 Hz,

C-3' és C-5'), 121.4 (C-6), 126.5 (C-21), 130.1 (d, 2C, $J = 8.3$ Hz, C-2' és C-6'), 131.0, 140.2 (C-22), 140.7 (C-5), 163.9 (d, 2C, $J = 250$ Hz, C-4'), 200.1 (C-20).

3 β -Hidroxi-21(*E*)-(p-klórbenzilidén)pregn-5-én-20-on (142c)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.63 (s, 3H, 18- H_3), 0.99 (s, 3H, 19- H_3), 2.83 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, 17-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 5.35 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz, 6-H), 6.73 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, 21-H), 7.35 és 7.47 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2'-, 3'-, 5'-, és 6'-H), 7.49 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, 22-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.4 (C-19), 21.1, 22.7, 24.6, 31.6, 31.8, 32.0, 36.5, 37.2, 39.1, 42.2, 45.0, 50.0, 57.2, 62.2, 71.7 (C-3), 121.4 (C-6), 127.1 (C-21), 129.1 és 129.4 (4C, C-2', C-3', C-5' és C-6'), 133.3, 136.1, 140.0 (C-22), 140.7 (C-5), 200.1 (C-20).

3 β -Hidroxi-21(*E*)-(p-brómbenzilidén)pregn-5-én-20-on (142d)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.63 (s, 3H, 18- H_3), 0.99 (s, 3H, 19- H_3), 2.82 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, 17-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 5.35 (m, 1H, 6-H), 6.75 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, 21-H), 7.40 és 7.51 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, és d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 2'-, 3'-, 5'-, 6'-H), 7.46 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, 22-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.4 (C-19), 21.1, 22.7, 24.6, 31.6, 31.8, 32.0, 36.5, 37.2, 39.1, 42.2, 45.0, 50.0, 57.2, 62.2, 71.7 (C-3), 121.4 (C-6), 124.4, 127.2 (C-21), 129.6 és 132.1 (C-2', C-3', C-5' és C-6'), 133.7, 140.0 (C-22), 140.7 (C-5), 200.1 (C-20).

3 β -Hidroxi-21(*E*)-(p-cianobenzilidén)pregn-5-én-20-on (142e)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.64 (s, 3H, 18- H_3), 0.99 (s, 3H, 19- H_3), 2.84 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, 17-H), 3.53 (m, 1H, 3-H), 5.35 (m, 1H, 6-H), 6.82 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, 21-H), 7.50 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, 22-H), 7.62 és 7.67 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, és d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2'-, 3'-, 5'- és 6'-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.5 (C-18), 19.4 (C-19), 21.1, 22.7, 24.6, 31.6, 31.8, 32.0, 36.5, 37.2, 39.2, 42.2, 45.1, 50.0, 57.2, 62.5, 71.7 (C-3), 113.3 (C-4'), 118.4 (CN), 121.3 (C-6), 128.5 és 132.6 (4C, C-2', C-3', C-5' és C-6'), 129.5 (C-21), 138.9, 139.2 (C-22), 140.7 (C-5), 199.9 (C-20).

3β-Hidroxi-21(E)-(p-metoxibenzilidén)pregn-5-én-20-on (142f)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.63 (s, 3H, 18-H₃), 0.99 (s, 3H, 19-H₃), 3.52 (m, 1H, 3-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃) 5.35 (s, 1H, 6-H), 6.66 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, 21-H), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.49 (átfedő multiplettek, 3H, 2'-, 6'-, 22-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.4 (C-19), 21.1, 22.7, 24.7, 31.5, 31.8, 32.0, 36.5, 37.2, 39.1, 42.2, 44.9, 50.0, 55.4, 57.1, 61.9, 71.7 (C-3), 114.3 (2C, C-3', C-5'), 121.4 (C-6), 124.6, 127.4, 129.9 (2C, C-2', C-6'), 140.7 (C-5), 141.3 (C-22), 161.4, 200.3 (C-20).

(5'R)17β-(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (145a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, 3-Ac-CH₃), 2.32 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.64 (dd, 1H, *J*₁ = 17.9 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, 4'-H_a), 3.37 (dd, 1H, *J*₁ = 17.9 Hz, *J*₂ = 11.8 Hz, 4'-H_m), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.41 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.15 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2''- és 6''-H), 7.22 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, 4''-H), 7.30 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.2 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.4 (3-Ac-CH₃), 21.9, 24.4, 24.5, 27.7, 31.7, 32.0, 37.0, 38.0, 38.3, 44.0, 46.0, 50.0 (C-4'), 51.8, 56.3, 59.1 (C-5'), 73.8 (C-3), 122.3 (C-6), 125.3 és 128.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 127.4 (C-4''), 139.7 (C-5), 142.0 (C-1''), 159.3 (C-3'), 168.4 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-p-fluorfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (145b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, 3-Ac-CH₃), 2.30 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.61 (dd, 1H, *J*₁ = 17.8 Hz, *J*₂ = 3.8 Hz, 4'-H_a), 3.36 (dd, 1H, *J*₁ = 17.8 Hz, *J*₂ = 11.8 Hz, 4'-H_m), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.38 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 6.98 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.12 (m, 2H, 2''- és 6''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.2 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.4 (3-Ac-CH₃), 21.9, 24.4, 24.5, 27.7, 31.7, 32.0, 36.6, 37.0, 38.1, 38.3, 44.0, 45.9 (C-4'), 50.0, 51.8, 56.3, 58.4 (C-5'), 73.8 (C-3), 115.6 (d, 2C, *J* = 21.5 Hz, C-3'' és C-5''), 122.3 (C-6), 127.1 (d, 2C, *J* = 8.0 Hz, C-2'' és C-6''), 137.8 (C-1''), 139.7 (C-5), 159.3 (C-3'), 162.0 (d, 1C, *J* = 244 Hz, C-4''), 168.5 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-p-klórfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (145c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, 3-Ac-CH₃), 2.31 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.60 (dd, 1H, *J*₁ = 17.9 Hz, *J*₂ = 4.3 Hz, 4'-H_a), 3.37 (dd,

1H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 4'-H_m), 4.61 (m, 1H, 3-H), 5.37 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.09 és 7.27 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.2 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 21.4 (3-Ac-CH₃), 21.8, 24.4, 24.5, 27.7, 31.7, 31.9, 36.6, 37.0, 38.0, 38.3, 44.0, 45.8 (C-4'), 49.9, 51.8, 56.2, 58.5 (C-5'), 73.8 (C-3), 122.2 (C-6), 126.8 és 128.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.1, 139.7 (C-5), 140.5, 159.2 (C-3'), 168.5 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-p-brómfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (145d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.65 (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, 3-Ac-CH₃), 2.31 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.59 (dd, 1H, $J_1 = 17.8$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 4'-H_a), 3.37 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, 4'-H_m), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.36 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.03 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.42 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.4 (3-Ac-CH₃), 21.8, 24.4, 24.5, 27.7, 31.7, 32.0, 36.6, 37.0, 38.0, 38.3, 44.0, 45.7 (C-4'), 49.9, 51.8, 56.2, 58.6 (C-5'), 73.8 (C-3), 121.2, 122.3 (C-6), 127.2 és 131.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 139.7 (C-5), 141.0, 159.2 (C-3'), 168.5 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-p-cianofenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (145e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, 3-Ac-CH₃), 2.32 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.60 (dd, 1H, $J_1 = 17.8$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 4'-H_a), 3.42 (dd, 1H, $J_1 = 17.8$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, 4'-H_m), 4.61 (m, 1H, 3-H), 5.41 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.26 és 7.61 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.8, 21.4 (3-Ac-CH₃), 21.8, 24.4, 24.5, 27.7, 31.7, 31.9, 36.6, 37.0, 38.0, 38.3, 44.0, 45.5 (C-4'), 49.9, 51.7, 56.2, 58.8 (C-5'), 73.7 (C-3), 111.4, 118.6 (CN), 122.2 (C-6), 126.3 és 132.7 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 139.7 (C-5), 147.1, 159.1 (C-3'), 168.6 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-p-metoxifenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (145f)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, 3-Ac-CH₃), 2.29 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.62 (dd, 1H, $J_1 = 17.8$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 4'-H_a), 3.34 (dd, 1H, $J_1 = 17.8$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, 4'-H_m), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.36 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 6.83 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.08 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 2''- és 6''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.2 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.4 (3-Ac- CH_3), 21.9, 24.4, 24.5, 27.7, 31.7, 32.0, 36.6, 37.0, 38.1, 38.3, 43.9, 45.9 (C-4'), 50.0, 51.9, 55.2, 56.3, 58.6 (C-5'), 73.8 (C-3), 114.1 és 126.6 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 122.3 (C-6), 134.2, 139.7 (C-5), 158.8, 159.2, 168.4 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'S)17 β -(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -acetát (146a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.67 (s, 3H, 18- H_3), 1.00 (s, 3H, 19- H_3), 2.02 (s, 3H, 3-Ac- CH_3), 2.32 (s, 3H, N-Ac- CH_3), 2.75 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 4'- H_a), 3.27 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 4'- H_m), 4.59 (m, 1H, 3-H), 5.40 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.15 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.23 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, 4''-H), 7.31 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, 3''- és 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.4 (3-Ac- CH_3), 21.8, 24.3, 24.6, 27.7, 31.7, 32.0, 36.6, 37.0, 38.0, 38.4, 43.8, 46.2 (C-4'), 49.9, 51.7, 56.4, 59.1 (C-5'), 73.8 (C-3), 122.3 (C-6), 125.3 és 128.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 127.4 (C-4''), 139.7 (C-5), 142.3 (C-1''), 159.0 (C-3'), 168.5 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'S)17 β -(1-acetil-5-p-fluorfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -acetát (146b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18- H_3), 1.01 (s, 3H, 19- H_3), 2.03 (s, 3H, 3-Ac- CH_3), 2.31 (s, 3H, N-Ac- CH_3), 2.72 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 4'- H_a), 3.27 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, 4'- H_m), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.39 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 6.99 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.13 (m, 2H, 2''- és 6''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.4 (3-Ac- CH_3), 21.8, 24.3, 24.5, 27.7, 31.7, 32.0, 36.6, 37.0, 38.1, 38.5, 43.9, 46.2 (C-4'), 50.0, 51.7, 56.4, 58.4 (C-5'), 73.8 (C-3), 115.6 (d, 2C, $J = 21.5$ Hz, C-3'' és C-5''), 122.3 (C-6), 127.1 (d, 2C, $J = 8.0$ Hz, C-2'' és C-6''), 138.1 (C-1''), 139.7 (C-5), 159.0 (C-3'), 162.0 (d, 1C, $J = 244$ Hz, C-4''), 168.6 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'S)17 β -(1-acetil-5-p-klórfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3 β -acetát (146c)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0.65 (s, 3H, 18- H_3), 1.01 (s, 3H, 19- H_3), 2.02 (s, 3H, 3-Ac- CH_3), 2.31 (s, 3H, N-Ac- CH_3), 2.70 (dd, 1H, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 4'- H_a), 3.26 (dd, 1H, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, 4'- H_m), 4.59 (m, 1H, 3-H). 5.37 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.09 és 7.28 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 3''- és 5''-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.4 (3-Ac- CH_3), 21.8, 24.3, 24.5, 27.7, 31.7, 32.0, 36.6, 37.0, 38.0, 38.5, 43.9, 46.1 (C-4'), 49.9, 51.6, 56.4, 58.5 (C-

5'), 73.8 (C-3), 122.2 (C-6), 126.7 és 129.0 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.1, 139.7 (C-5), 140.8, 159.0 (C-3'), 168.6 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'S)17β-(1-acetil-5-p-brómfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (146d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.65 (s, 3H, 18-H₃), 1.01 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, 3-Ac-CH₃), 2.31 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.70 (dd, 1H, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 4'-H_a), 3.27 (dd, 1H, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, 4'-H_m), 4.59 (m, 1H, 3-H), 5.36 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.03 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.43 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.5 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.4 (3-Ac-CH₃), 21.8, 24.3, 24.5, 27.7, 31.7, 32.0, 36.6, 37.0, 38.1, 38.5, 43.9, 46.0 (C-4'), 49.9, 51.7, 56.4, 58.6 (C-5'), 73.8 (C-3), 121.2, 122.3 (C-6), 127.1 és 132.0 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 139.7 (C-5), 141.4, 159.0 (C-3'), 168.6 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'S)17β-(1-acetil-5-p-cianofenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (146e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.65 (s, 3H, 18-H₃), 1.01 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, 3-Ac-CH₃), 2.32 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.70 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 4'-H_a), 3.32 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, 4'-H_m), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.41 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.27 és 7.62 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.5 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.4 (3-Ac-CH₃), 21.7, 24.3, 24.5, 27.7, 31.7, 32.0, 36.6, 37.0, 38.0, 38.5, 43.9, 45.8 (C-4'), 49.9, 51.6, 56.3, 58.8 (C-5'), 73.7 (C-3), 111.4, 118.6 (CN), 122.2 (C-6), 126.2 és 132.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 139.7 (C-5), 147.4, 158.9 (C-3'), 168.7 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'S)17β-(1-acetil-5-p-metoxifenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-acetát (146f)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.68 (s, 3H, 18-H₃), 1.01 (s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, 3-Ac-CH₃), 2.30 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.74 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 4'-H_a), 3.24 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 4'-H_m), 3.77 (s, 3H, -OCH₃), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.36 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 6.83 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.08 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 2''- és 6''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.9, 21.4 (3-Ac-CH₃), 21.9, 24.3, 24.5, 27.7, 31.7, 32.0, 36.6, 37.0, 38.1, 38.4, 43.8, 46.2 (C-4'), 50.0, 51.7, 55.2, 56.4,

58.5 (C-5'), 73.8 (C-3), 114.2 és 126.6 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 122.3 (C-6), 134.6, 139.7 (C-5), 158.8, 159.0, 168.5 (N-Ac-CO), 170.5 (3-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (143a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 2.32 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.64 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, 4'-H_a), 3.37 (dd, 1H, *J*₁ = 16.0 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 4'-H_m), 3.52 (s, 1H, 3-H), 5.39 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.15 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2''- és 6''-H), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, 4''-H), 7.30 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.2 (C-18), 19.4 (C-19), 20.9, 21.9 (N-Ac-CH₃), 24.4, 24.5, 31.6, 31.7, 32.0, 36.5, 37.3, 38.4, 42.2, 44.0, 45.9, 50.1, 51.9, 56.4, 59.1, 71.7 (C-3), 121.3 (C-6), 125.3 és 128.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 127.4 (C-4''), 140.8 (C-5), 142.0 (C-1''), 159.3 (C-3'), 168.5 (N-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-p-fluorfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (143b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 2.30 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.61 (dd, 1H, *J*₁ = 18.0 Hz, *J*₂ = 3.8 Hz, 4'-H_a), 3.37 (dd, 1H, *J*₁ = 18.0 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 4'-H_m), 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.37 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 6.98 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''-, és 5''-H), 7.12 (m, 2H, 2''- és 6''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.2 (C-18), 19.4 (C-19), 20.9, 21.9 (N-Ac-CH₃), 24.4, 24.5, 31.6, 31.7, 32.0, 36.5, 37.3, 38.4, 42.2, 44.0, 45.9, 50.1, 51.9, 56.4, 58.5, 71.6 (C-3), 115.6 (d, 2C, *J* = 21.5 Hz, C-3'' és C-5''), 127.1 (d, 2C, *J* = 7.9 Hz, C-2'' és C-6''), 121.3 (C-6), 137.8 (C-1''), 140.8 (C-5), 159.3 (C-3'), 162.0 (d, 1C, *J* = 244 Hz, C-4''), 168.5 (N-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-p-klórfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (143c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 2.31 (s, 3H, N-Ac-CH₃), 2.60 (dd, 1H, *J*₁ = 17.7 Hz, *J*₂ = 2.8 Hz, 4'-H_a), 3.37 (dd, 1H, *J*₁ = 17.7 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 4'-H_m), 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.36 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.09 és 7.27 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.2 (C-18), 19.4 (C-19), 20.9, 21.8 (N-Ac-CH₃), 24.4, 24.5, 31.6, 31.7, 32.0, 36.5, 37.3, 38.4, 42.2, 44.0, 45.8, 50.1, 51.8, 56.3, 58.5, 71.6 (C-3), 121.3 (C-6), 126.8 és 128.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.1, 140.5, 140.8, 159.2 (C-3'), 168.5 (N-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-p-brómfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (143d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.65 (s, 3H, 18-H₃), 1.01 (s, 3H, 19-H₃), 2.30 (s, 3H, *N*-Ac-CH₃), 2.59 (dd, 1H, *J*₁ = 17.5 Hz, *J*₂ = 3.8 Hz, 4'-H_a), 3.37 (dd, 1H, *J*₁ = 17.5 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 4'-H_m), 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.35 (átfedő multiplettek, 6-H és 5'-H), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2''- és 6''-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.4 (C-19), 20.9, 21.8 (*N*-Ac-CH₃), 24.4, 24.5, 31.6, 31.7, 32.0, 36.5, 37.3, 38.3, 42.2, 44.0, 45.7, 50.1, 51.8, 56.3, 58.6, 71.6 (C-3), 121.2, 121.3 (C-6), 127.2 és 131.9 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 140.8 (C-5), 141.0 (C-1''), 159.3 (C-3'), 168.5 (*N*-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-p-cianofenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (143e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 2.32 (s, 3H, *N*-Ac-CH₃), 2.60 (dd, 1H, *J*₁ = 18.0 Hz, *J*₂ = 4.5 Hz, 4'-H_a), 3.42 (dd, 1H, *J*₁ = 18.0 Hz, *J*₂ = 12.0 Hz, 4'-H_m), 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.35 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 6-H), 5.42 (dd, 1H, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 4.5 Hz, 5'-H), 7.26 és 7.61 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.4 (C-19), 20.9, 21.8 (*N*-Ac-CH₃), 24.4, 24.5, 31.5, 31.7, 32.0, 36.5, 37.2, 38.4, 42.2, 44.0, 45.5, 50.0, 51.7, 56.3, 58.8, 71.6 (C-3), 111.4, 118.6, 121.2 (C-6), 126.2 és 132.7 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 140.8 (C-5), 147.1, 159.2 (C-3'), 168.6 (*N*-Ac-CO).

(5'R)17β-(1-acetil-5-p-metoxifenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (143f)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.01 (s, 3H, 19-H₃), 2.30 (s, 3H, *N*-Ac-CH₃), 2.62 (dd, 1H, *J*₁ = 18.0 Hz, *J*₂ = 3.5 Hz, 4'-H_a), 3.34 (dd, 1H, *J*₁ = 18.0 Hz, *J*₂ = 11.8 Hz, 4'-H_m), 3.51 (m, 1H, 3-H), 3.77 (s, 3H, -OCH₃), 5.36 (átfedő multiplettek, 6-H és 5'-H), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.2 (C-18), 19.4 (C-19), 20.9, 21.9 (*N*-Ac-CH₃), 24.4, 24.5, 31.6, 31.7, 32.0, 36.5, 37.3, 38.3, 42.2, 43.9, 45.9, 50.1, 51.9, 55.2, 56.4, 58.6, 71.6 (C-3), 114.1 és 126.6 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 121.3 (C-6), 134.2, 140.8 (C-5), 158.8, 159.3, 168.4 (*N*-Ac-CO).

(5'S)17β-(1-acetil-5-fenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (144a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.67 (s, 3H, 18-H₃), 0.99 (s, 3H, 19-H₃), 2.32 (s, 3H, *N*-Ac-CH₃), 2.75 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, 4'-H_a), 3.27 (dd, 1H, *J*₁ = 16.0 Hz, *J*₂ = 11.8 Hz, 4'-H_m), 3.51 (s, 1H, 3-H), 5.39 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.15 (s, 2H, 2''- és 6''-H), 7.23 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, 4''-H), 7.30 (s, 2H, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.0 (C-18), 19.0 (C-19), 20.6, 21.5 (*N*-Ac-CH₃), 24.0, 24.2, 31.2, 31.3, 31.6, 36.1, 36.9, 38.1, 41.8, 43.5, 45.8, 49.7, 51.3, 56.1, 58.7, 71.2 (C-3), 120.9 (C-6), 124.9 és 128.4 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 127.0 (C-4''), 140.4 (C-5), 141.9 (C-1''), 158.7 (C-3'), 168.2 (*N*-Ac-CO).

(5'S)17β-(1-acetil-5-*p*-fluorfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (144b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 0.99 (s, 3H, 19-H₃), 2.30 (s, 3H, *N*-Ac-CH₃), 2.71 (dd, 1H, *J*₁ = 18.0 Hz, *J*₂ = 3.5 Hz, 4'-H_a), 3.26 (dd, 1H, *J*₁ = 18.0 Hz, *J*₂ = 11.8 Hz, 4'-H_m), 3.50 (m, 1H, 3-H), 5.38 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 6.98 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''-, és 5''-H), 7.12 (m, 2H, 2''- és 6''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.4 (C-19), 21.0, 21.8 (*N*-Ac-CH₃), 24.3, 24.6, 31.6, 31.7, 32.0, 36.5, 37.2, 38.5, 42.2, 43.9, 46.2, 50.0, 51.7, 56.5, 58.4, 71.6 (C-3), 115.6 (d, 2C, *J* = 21.4 Hz, C-3'' és C-5''), 127.0 (d, 2C, *J* = 8.0 Hz, C-2'' és C-6''), 121.3 (C-6), 138.1 (C-1''), 140.8 (C-5), 159.1 (C-3'), 162.0 (d, 1C, *J* = 244 Hz, C-4''), 168.6 (*N*-Ac-CO).

(5'S)17β-(1-acetil-5-*p*-klórfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (144c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 1.00 (s, 3H, 19-H₃), 2.31 (s, 3H, *N*-Ac-CH₃), 2.71 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz, 4'-H_a), 3.28 (dd, 1H, *J*₁ = 17.8 Hz, *J*₂ = 12.3 Hz, 4'-H_m), 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.37 (átfedő multiplettek, 2H, 6-H és 5'-H), 7.09 és 7.28 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.1 (C-18), 19.0 (C-19), 20.6, 21.4 (*N*-Ac-CH₃), 24.0, 24.2, 31.2, 31.3, 31.6, 36.1, 36.9, 38.1, 41.8, 43.5, 45.7, 49.7, 51.3, 56.1, 58.1, 71.2 (C-3), 120.9 (C-6), 126.4 és 128.6 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 132.7, 140.4 (2C), 158.7 (C-3'), 168.2 (*N*-Ac-CO).

(5'S)17β-(1-acetil-5-*p*-brómfenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (144d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.65 (s, 3H, 18-H₃), 0.99 (s, 3H, 19-H₃), 2.31 (s, 3H, *N*-Ac-CH₃), 2.70 (dd, 1H, *J*₁ = 18.2 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, 4'-H_a), 3.26 (dd, 1H, *J*₁ = 18.2 Hz, *J*₂ =

12.0 Hz, 4'-H_m), 3.52 (m, 1H, 3-H), 5.36 (átfedő multiplettek, 6-H és 5'-H), 7.03 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.43 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.5 (C-18), 19.4 (C-19), 21.0, 21.8 (*N*-Ac-CH₃), 24.4, 24.6, 31.6, 31.7, 32.0, 36.5, 37.3, 38.5, 42.2, 43.9, 46.0, 50.0, 51.7, 56.5, 58.6, 71.7 (C-3), 121.2 (C-4''), 121.3 (C-6), 127.1 és 132.0 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 140.8 (C-5), 141.3 (C-1''), 159.1 (C-3'), 168.6 (*N*-Ac-CO).

(5'S)17β-(1-acetil-5-*p*-cianofenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (144e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.65 (s, 3H, 18-H₃), 0.99 (s, 3H, 19-H₃), 2.32 (s, 3H, *N*-Ac-CH₃), 2.70 (dd, 1H, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 4'-H_a), 3.32 (dd, 1H, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, 4'-H_m), 3.50 (m, 1H, 3-H), 5.35 (m, 1H, 6-H), 5.42 (dd, 1H, $J_1 = 11.8$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 5'-H), 7.27 és 7.62 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2''- és 6''-H, és d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.5 (C-18), 19.4 (C-19), 20.9, 21.7 (*N*-Ac-CH₃), 24.3, 24.5, 31.5, 31.7, 32.0, 36.5, 37.2, 38.5, 42.2, 43.9, 45.8, 50.0, 51.6, 56.4, 58.8, 71.5 (C-3), 111.3, 118.6 (CN), 121.2 (C-6), 126.2 és 132.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 140.8 (C-5), 147.4, 159.0 (C-3'), 168.8 (*N*-Ac-CO).

(5'S)17β-(1-acetil-5-*p*-metoxifenil-3-pirazolinil)androszt-5-én-3β-ol (144f)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.68 (s, 3H, 18-H₃), 0.99 (s, 3H, 19-H₃), 2.30 (s, 3H, *N*-Ac-CH₃), 2.74 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 4'-H_a), 3.24 (dd, 1H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 4'-H_m), 3.49 (m, 1H, 3-H), 3.77 (s, 1H, -OCH₃), 5.36 (átfedő multiplettek, 6-H és 5'-H), 6.83 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.08 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 2''- és 6''-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.4 (C-19), 21.0, 21.9 (*N*-Ac-CH₃), 24.4, 24.6, 31.6, 31.7, 32.0, 36.5, 37.2, 38.5, 42.2, 43.9, 46.2, 50.1, 51.7, 55.2, 56.5, 58.5, 71.6 (C-3), 114.2 és 126.6 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 121.3 (C-6), 134.5, 140.8 (C-5), 158.8, 159.1, 168.5 (*N*-Ac-CO).

3β-Hidroxi-etiol-5-énsav-metil-észter (148b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.67 (s, 3H, 18-H₃), 1.00 (s, 3H, 19-H₃), 3.51 (m, 1H, 3-H), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 5.34 (s, 1H, 6-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.3 (C-18), 19.4 (C-19), 20.9, 21.0, 23.8, 24.6, 31.6, 31.8, 32.0, 36.6, 37.3, 38.2, 42.2, 43.9, 50.1, 51.1, 55.2, 56.2, 71.7 (C-3), 121.3 (C-6), 140.9 (C-5), 174.5 (C-20).

3β-Hidroxi-pregn-5-én-20-on-21-sav-metil-észter (149b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.62 (s, 3H, 18-H₃), 0.96 (s, 3H, 19-H₃), 3.23 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.48 (m, 1H, 3-H), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 5.31 (s, 1H, 6-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4, 19.3, 20.9, 22.2, 24.4, 31.4, 31.6, 31.8, 36.4, 37.1, 38.2, 42.1, 45.4, 49.8, 52.6, 57.0, 58.3, 71.5 (C-3), 121.1 (C-6), 140.7 (C-5), 163.4 (C-21), 196.2 (C-20).

3β-Hidroxi-21-cianopregn-5-én-20-on (150)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.67 (s, 3H, 18-H₃), 1.00 (s, 3H, 19-H₃), 2.67 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz, 17-H), 3.43 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz, 21-H₂), 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.34 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 6-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.4 (C-18), 19.3 (C-19), 21.0, 23.3, 24.4, 31.5, 31.6, 31.8, 33.3, 36.5, 37.2, 38.7, 42.1 (C-21), 44.8, 49.8, 56.8, 62.2, 71.6 (C-3), 113.8 (CN), 121.4 (C-6), 140.7 (C-5), 198.1 (C-20).

17β-(5-Izoxazolil)androszt-5-én-3β-ol (94)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 0.54 (s, 3H, 18-H₃), 1.01 (s, 3H, 19-H₃), 2.81 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 3.55 (m, 1H, 3-H), 5.38 (s, 1H, 6-H), 5.98 (s, 1H, 4'-H), 8.16 (s, 1H, 3'-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.5, 20.8, 24.5, 25.8, 31.6, 31.8, 32.2, 36.6, 37.3, 37.7, 42.2, 44.4, 48.7, 50.1, 56.0, 71.8 (C-3), 100.3 (C-4'), 121.4 (C-6), 140.8 (C-5), 149.9 (C-3').

17β-[3(5)-Amino-5(3)-pirazolil]androszt-5-én-3β-ol (151)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 0.47 (s, 3H, 18-H₃), 0.93 (s, 3H, 19-H₃), 2.46 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 3.27 (m, 1H, 3-H), 5.18 (s, 1H, 4'-H), 5.28 (s, 1H, 6-H).

¹³C NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 12.8 (C-18), 19.1 (C-19), 20.3, 24.0, 25.9, 31.3, 31.4, 31.8, 36.1, 36.9, 37.1, 42.1, 42.9, 48.2, 49.8, 55.3, 69.9 (C-3), 89.9 (C-4'), 120.3 (C-6), 141.2 (C-5), 144.4.