

PhD értekezés tézisei

**POTENCIÁLIS ANTIANDROGÉNEK ELŐÁLLÍTÁSA
A DIHIDROTESZTOSZTERON A-GYŰRŰJÉNEK
SZERKEZETMÓDOSÍTÁSAIVAL**

Kiss Márton Attila

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Frank Éva

egyetemi docens



Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Kémia Doktori Iskola

Szervetlen, Szerves és Analitikai Kémiai Tanszék

Szeged

2023

1. Bevezetés és célkitűzések

Az androgén hormonok (tesztoszteron, 5α -dihidrotesztoszteron – DHT) a természetes szénvegyületek fontos csoportját alkotják. Transzkripciós faktorként részt vesznek számos endonukleáris folyamat, így például a prosztata sejtek növekedésének és fejlődésének a szabályozásában. A megnövekedett androgénszint összefüggésbe hozható a prosztatatarák kialakulásával, így az androgén deprivációs terápia az áttétes prosztatatarák kezelésének elsővonalbeli lehetősége. A rákos megbetegedések esetén tapasztalható gyors mutációk következményeképpen kialakuló gyógyszer-rezisztencia és az ezzel szoros összefüggésben lévő hatáscsökkenés, valamint a ráksejtekre nézve nem szelektív hatóanyagok okozta nemkívánatos mellékhatások miatt folyamatos az igény az új típusú rákellenes szerek fejlesztésére. A természetes hormonok A- és D-gyűrűjének androgén receptor (AR) kötődésben résztvevő funkciós csoportjainak félszintetikus módosításával a hormonális hatás háttérbe szorítható, és egy új, az eddigiektől eltérő főhatás érehető el.

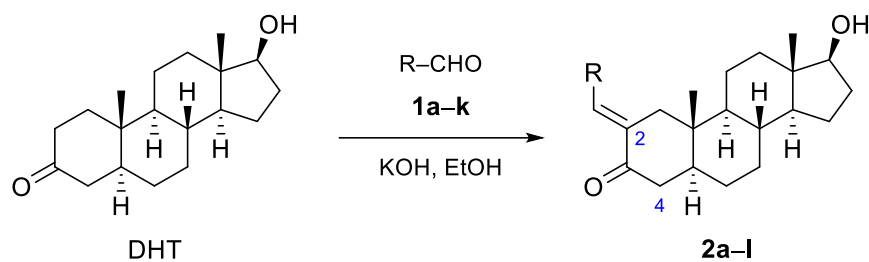
A Sztteroidkémiai Kutatócsoport előzetes eredményeire és a nemzetközi szakirodalomra alapozva a doktori munkám célja új, várhatóan AR antagonistá hatású, a DHT A-gyűrűjéhez kondenzált különböző tagszámú heterociklusos származékok szintézise volt. Tanulmányozni kívántuk az alapváz megváltoztatásával járó szerkezet-hatás összefüggéseket, minden esetben célul tűztük ki az átalakítások körülményeinek optimalizálását, valamint az előállított termékek nagyműszeres módszerekkel történő szerkezetigazolását. Együtműködések keretében bizonyos reprezentatív származékok szilárd fázisú szerkezetének röntgendiffrakcióval történő alátámasztását is célul tűztük ki. Az előállított vegyületek AR kötődéssel kapcsolatos *in vitro* farmakológiai vizsgálatait külföldi együtműködő partnereink segítségével kívántuk elvégezni.

2. Vizsgálati módszerek

A szintetikus munka során a legtöbb átalakítást millimólos mennyiségekben hajtottuk végre, a kiindulási anyagokat pedig grammos skálán állítottuk elő. Bizonyos esetekben zárt rendszerben, mikrohullámú (MW) fűtési technikát alkalmaztunk, a reakciók lejátszódását pedig vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) követtük. Az előállított származékokat oszlopkromatográfia, valamint átkristályosítás segítségével tisztítottuk, szerkezetüket nagyműszeres módszerekkel (^1H - és ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC, NOESY, ESI-MS), egyes vegyületek szilárdfázisú szerkezetét pedig együtműködő partnereink segítségével egykristály röntgendiffrakcióval igazoltuk.

3. Új tudományos eredmények*

3.1. A DHT benzaldehyddel (**1a**), lúgos etanolos közegben végrehajtott *Claisen-Schmidt* kondenzációjával szobahőmérsékleten kiváló hozammal (92%) nyertük a kívánt 2-benzilidén-DHT származékot (**2a**) (1. ábra). Megállapítottuk, hogy a magasabb hőmérséklet vagy a MW fűtési technika alkalmazása a nemkívánatos 4-benzilidén származék keletkezésének kedvezett.



R-CHO	R	Hőmérséklet	Idő	Termék	Hozam (%)
1a	Ph	forralás	30 perc	2a	74
1a	Ph	25 °C	3 óra	2a	92
1a	Ph	80 °C (MW)	10 perc	2a	69
1b	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	25 °C	4 óra	2b	87
1c	<i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	25 °C	4 óra	2c	89
1d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	25 °C	4 óra	2d	89
1e	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	25 °C	3 óra	2e	91
1f	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	0 °C	3 óra	2f	90
1g	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	0 °C	3 óra	2g	86
1h	furán-2-il	0 °C	1 óra	2h	84
1i	tiofén-2-il	0 °C	3 óra	2i	83
1j	piridin-2-il	0 °C	3 óra	2j	69
1k	<i>p</i> -OH-C ₆ H ₄	forralás	16 óra	2k	47
1l	CH ₃	-10 °C	3,5 óra	2l	70

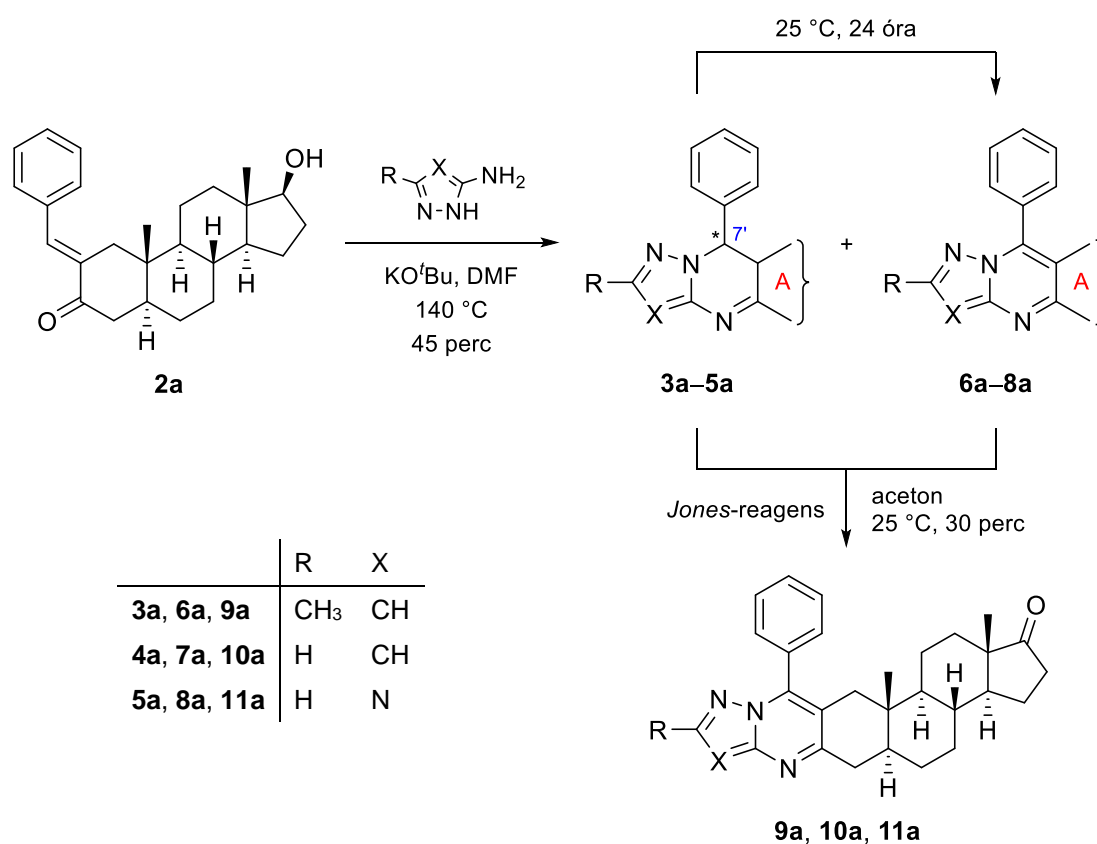
1. ábra

3.2. A *Claisen-Schmidt* reakciót ezután egyéb reaktánsokra is kiterjesztve azt tapasztaltuk, hogy a különböző elektronikus természetű (hetero)arilaldehidek (**1b–k**) eltérő reakciókörülmények használatát igényelték. Az **1b–g** arilaldehidek esetében a reakcióidők az aromás gyűrűn található szubsztituens minőségétől függtek; elektronküldő csoportok (CH₃, OMe) esetén megállapítottuk, hogy szobahőmérsékleten hosszabb reakcióidők voltak szükségesek a kívánt termékek (**2b–d**) régiószelektív képződéséhez. Az elektronvonzó klór- (**1f**) és brómatomot (**1g**) tartalmazó reagensek, valamint az **1h–j** heteroaril-aldehidek esetében a megnövekedett reaktivitás miatt alacsonyabb hőmérséklet alkalmazása vált szükségessé.

* A vegyületek számozása a disszertációban található számozással egyezik meg.

3.3. A *p*-hidroxi-benzilidén származék (**2k**) hasonló előállítására tett kísérleteink sikertelenek voltak. Azt tapasztaltuk azonban, hogy a kívánt termék előállítása megvalósítható a felhasznált aldehid metoximetil (MOM) csoporttal történő védésével, majd a kondenzációs reakciót követően a védőcsoport sósavval történő, vizes-metanolos közegű eltávolításával. A 2-(hetero)arilidén-DHT termékek szerkezetét – oszlopkromatográfiás tisztításukat követően – ¹H- és ¹³C-NMR mérések segítségével, a **2a** esetében pedig a molekula szilárd fázisú szerkezetét SXRD méréssel is alátámasztottuk.

3.4. Modellreakciókként ezután a 2-benzilidén-DHT-t (**2a**) különböző aminoazol (3-aminopirazol, 3AP, 3-amino-5-metilpirazol, 3A5MP és 3-amino-1,2,4-triazol, 3AT) reagensek felhasználásával gyűrűzárási reakciókban alakítottuk tovább. Rámutattunk a heterociklizációk optimalizált reakcióköörülményeire; *N,N*-dimetil-formamidban (DMF) 140 °C-on, bázisként kálium-*tert*-butilátot alkalmazva a reakciók 45 perc alatt lezajlottak. Két új, a **2a**-nál polárisabb anyagokhoz tartozó folt megjelenését tapasztaltuk (VRK). Ezek közül a kevésbé poláris anyaghoz tartozó folt mindhárom esetben a kívánt termékhez (**6a–8a**), a polárisabb pedig annak két nem oxidált epimerjének keverékéhez (**3a–5a**) tartozott (2. ábra).

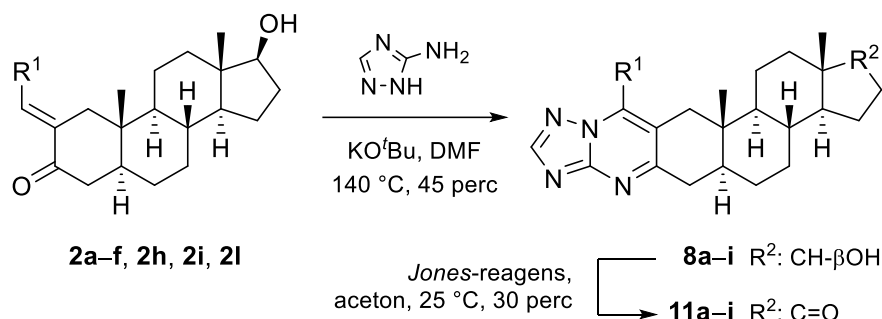


2. ábra

3.5. Bebizonyítottuk, hogy a reakcióelegyek további 24 órán keresztül, szobahőmérsékleten történő kevertetése az epimerek keverékének teljes oxidációját eredményezi. Rámutattunk arra, hogy a nyers reakcióelegyek *Jones*-reagenssel, acetonban történő kezelésével a dihidropirimidin-gyűrű mellett a 17 β -hidroxilcsoport is oxidálódik, és a megfelelő 17-onok (**9a–11a**) közepes hozamokkal keletkeztek.

3.6. Kísérletet tettünk a **8a** triazolo[1,5-*a*]-pirimidin háromkomponensű, *one-pot* előállítására is közvetlenül DHT-ből, azonban a hozzávetőlegesen megegyező, esetenként rosszabb hozamok, valamint a korábban bemutatott α,β -enon molekularészt tartalmazó termékek (**2a–k**) potenciális farmakológiai aktivitása miatt a multikomponensű reakciókkal kapcsolatos vizsgálatainkat elvetettük.

3.7. A (hetero)arilidén származékokat (**2a–f**, **2h**, **2i**, **2l**) ezek után A-gyűrűhöz kondenzált triazolo[1,5-*a*]pirimidinek előállítására használtuk fel az optimalizált reakciókörülmények között. A benzolgyűrűn elektronvonzó klóratomot hordozó **2f** reakciója során oxidálószerként 5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokinont (DDQ) alkalmaztunk. A vegyülettárat az **5**-öt és **8**-at egyaránt tartalmazó nyers reakcióelegyek *Jones*-reagenssel történő kezelésével egészítettük ki, 17-on származékokat (**11b–i**) nyerve.

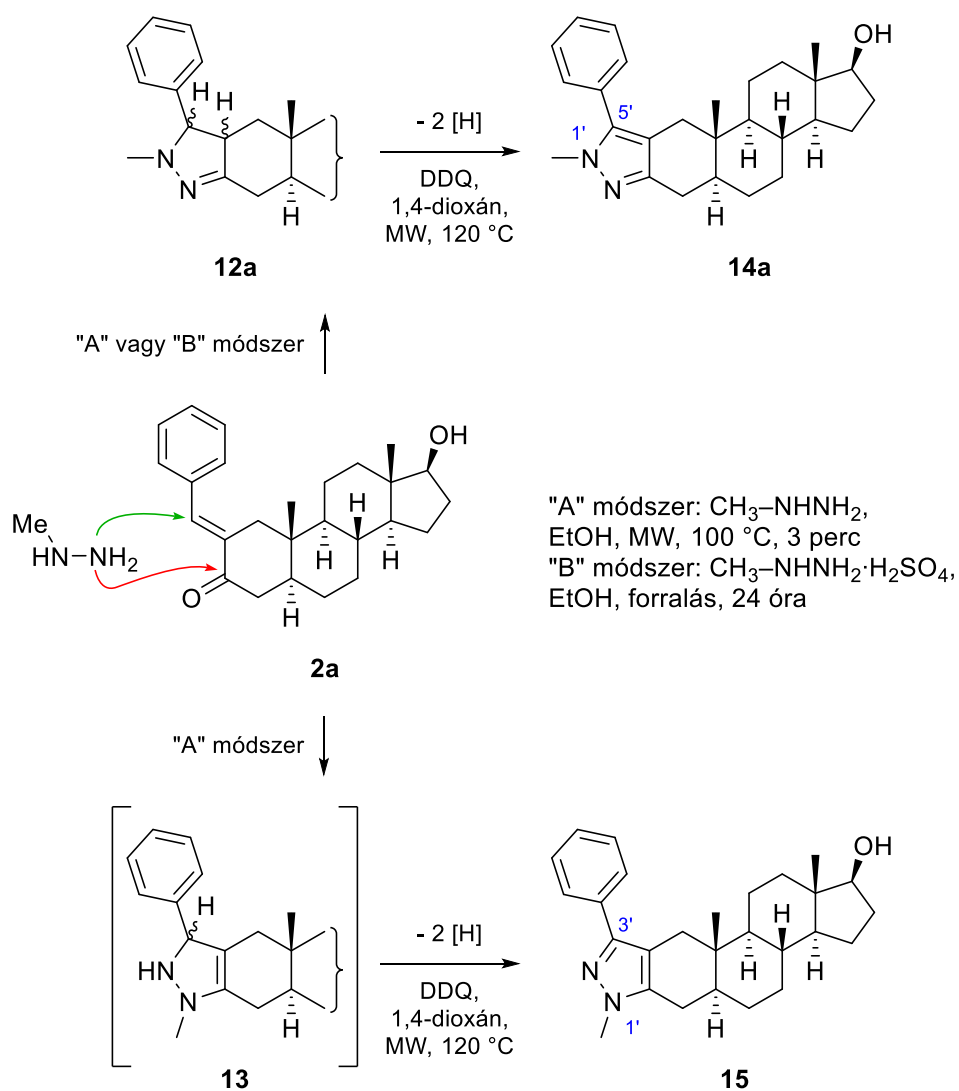


Enon	R ¹	Termék	Hozam (%)	Termék	Hozam (%)
2a	Ph	8a	72	11a	59
2b	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	8b	76	11b	62
2c	<i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	8c	77	11c	66
2d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	8d	71	11d	59
2e	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	8e	73	11e	57
2f	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	8f	65	11f	62
2h	furán-2-il	8g	59	11g	55
2i	tiofén-2-il	8h	62	11h	57
2l	CH ₃	8i	69	11i	52

3. ábra

3.8. Egy reprezentatív, tiofénygyűrűt hordozó származék (**8h**) szilárd fázisú kristályszerkezetét SXRD-vel is alátámasztottuk együttműködő partnereink segítségével. Az egykristályt a vegyület CH₂Cl₂/Et₂O elegyében készült oldatának kontrollált elpárologtatásával nyertük.

3.9. A Kutatócsoportunkban korábban előállított, a szteránváz A-gyűrűjéhez kondenzált diszubsztituált pirazolok régióizomerjeinek szintézisét valósítottuk meg a **2a** származék metilhidrazinnal végzett gyűrűzárási reakcióiban. Az átalakítást etanolos közegben, a reagens szabad bázis formájával, MW reaktorban végezve, 3 perces besugárzási idő alkalmazásával négy új folt megjelenését tapasztaltuk ("A" módszer). A négy termékből kettő a heterociklizáció és az azt követő autooxidáció során képződő pirazol régióizomer (**14a** és **15**), kettő pedig a **14a** heteroaromás főtermék **12a** pirazolin prekursor diasztereomer párja volt (4. ábra). A vegyületek szerkezetét 1D- és 2D-NMR spektroszkópiás módszerekkel igazoltuk.

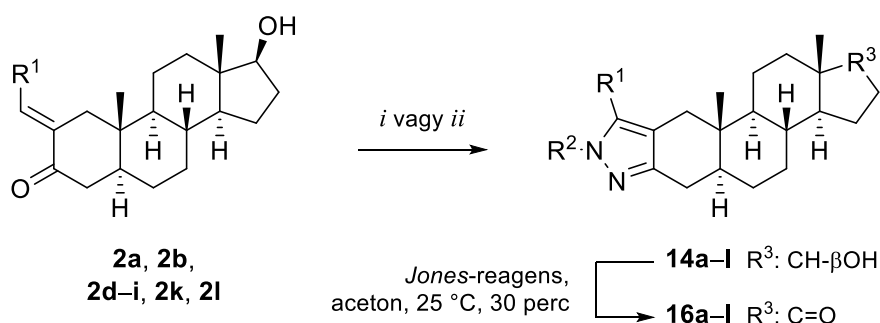


4. ábra

3.10. A tapasztalt részleges spontán oxidáció teljessé tétele érdekében a reakcióelegy tisztítása előtt egy oxidációs lépést vezettünk be. Bemutattuk, hogy a DDQ-nal végzett reakció a két lehetséges pirazol régióizomer (**14a** és **15**) körülbelül 2:1 arányú keverékét eredményezte, melyek oszlopkromatográfiával már könnyedén elválaszthatók voltak. A **14a** származékot közepes hozammal (57%) kaptuk.

3.11. A reakciót metilhidrazin-szulfát reagenssel, hagyományos melegítéssel végezve kizárólag a termodinamikailag stabilisabb 1',5'-diszubsztituált pirazol (**14a**) képződését tapasztaltuk, a pirazolin előanyag diasztereomer párjának (**12a**), és a **15** pirazol régióizomer megjelenése nélkül (4. ábra, "B" módszer).

3.12. A **14a** terméket kiegészítve további arilidén származékok (**2b**, **2d–i**, **2k**) és a 2-etilidén-DHT (**2l**) gyűrűzárását is megvalósítottuk a "B" módszer szerint. A megfelelő 1',5'-pirazol régióizomereket (**14b–i**) közepes és jó hozamokkal kaptuk (5. ábra).



i) R₂-NH-NH₂·H₂SO₄, EtOH, forralás, 24 óra (**14a–i**)

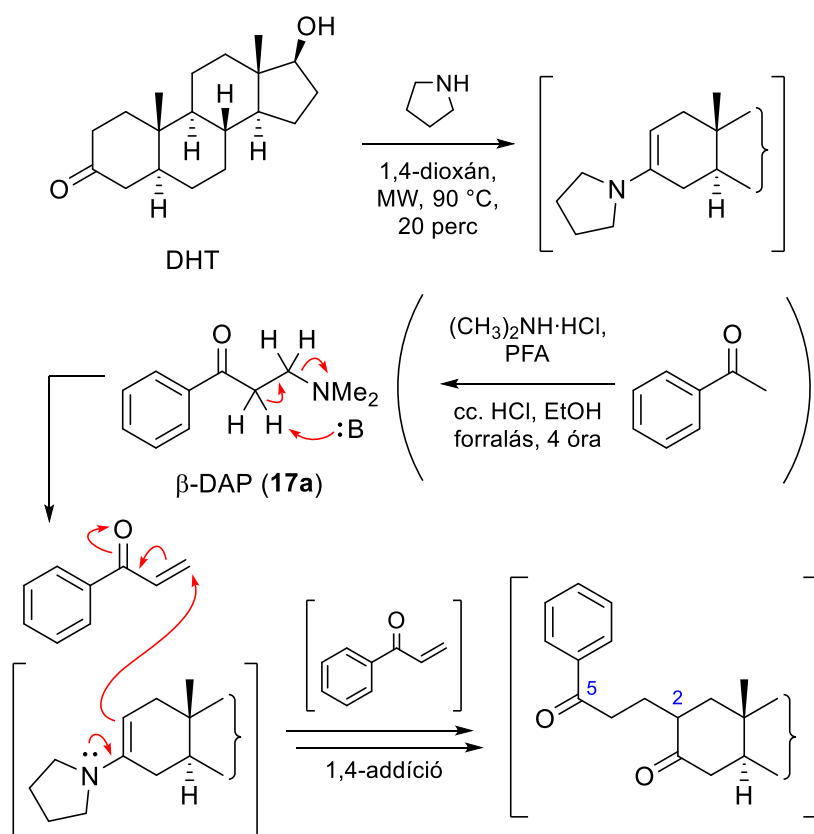
ii) R₂-NH-NH₂·HCl, I₂, EtOH, MW, 100 °C, 2 perc (**14j–l**)

Enon	R ¹	R ²	Termék	Hozam (%)	Termék	Hozam (%)
2a	Ph	CH ₃	14a	80	16a	76
2b	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	14b	81	16b	74
2d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	CH ₃	14c	79	16c	74
2e	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	CH ₃	14d	66	16d	60
2f	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	14e	69	16e	64
2g	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	CH ₃	14f	63	16f	57
2h	furán-2-il	CH ₃	14g	52	16g	46
2i	tiofén-2-il	CH ₃	14h	58	16h	53
2l	CH ₃	CH ₃	14i	60	16i	54
2a	Ph	Ph	14j	84	16j	95
2f	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Ph	14k	79	16k	91
2k	<i>p</i> -OH-C ₆ H ₄	Ph	14l	90	16l	91

5. ábra

3.13. A legtöbb esetben spontán oxidációt figyeltünk meg, azonban a benzolgyűrűn halogén szubsztituenszt hordozó származékok (**2e–g**) esetében DDQ felhasználásával tettük teljessé az oxidációt. A reakciókból származó nyerstermékek *Jones*-reagenssel történő kezelésével a vegyülettárat 17-onokkal (**16a–i**) is kiegészítettük. Három reprezentatív α,β -enon (**2a**, **2f**, **2k**) oxidatív gyűrűzárási reakcióját fenilhidrazin-hidrokloriddal is elvégeztük MW besugárzás alkalmazásával.

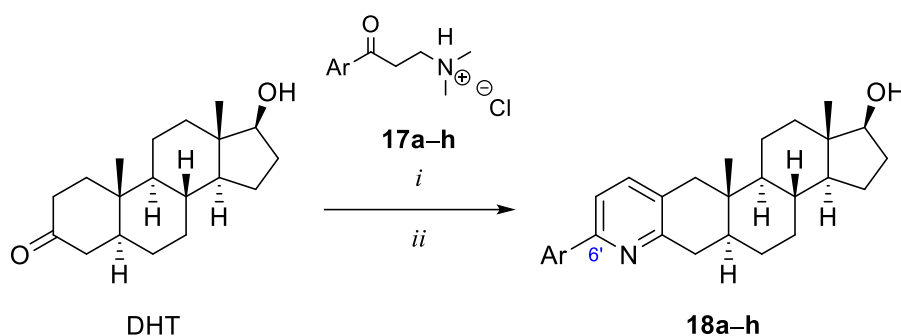
3.14. A DHT A-gyűrűjének 3-(dimetilamino)propiofenon-hidrokloriddal (β -DAP, **17a**) végzett módosításával a C-2 helyzetben régiószelektív módon alakítottunk ki 1,5-diketon molekularészt. A reakciót optimalizáltuk, és a kívánt terméket *in situ* képzett pirrolidinénaminon keresztül, 1,4-dioxánban, MW besugárzás mellett állítottuk elő (6. ábra).



6. ábra

3.15. A nyertermék bepárlásával, a visszamaradó anyagot etanolban oldva és a heterociklizációt MW besugárzás alkalmazásával végezve jó hozammal (81%) nyertük a 6'-fenilpiridin származékot (**18a**). Annak szerkezetét ESI-MS, ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópai módszerek mellett a minta diklórmetánban készült oldatának kontrollált elpárologtatásával kapott egykristály segítségével SXRD-vel is igazoltuk.

3.16. Az aromás gyűrűn különböző elektronikus tulajdonságú szubsztituenseket hordozó aril-metil-ketonokból *Mannich*-sókat (**17b–h**) állítottunk elő, és a vegyületeket a DHT-ból képzett 1,5-diketon köztitermékekké alakítottuk. Hidroxilamin-hidrokloriddal végzett gyűrűzárási reakciókban az aromás gyűrű szubsztituensének elektronikus természetétől függetlenül közepes és jó hozamok mellett állítottunk elő 6'-monoszubsztituált piridinszármazékokat (**18a–h**, 7. ábra).

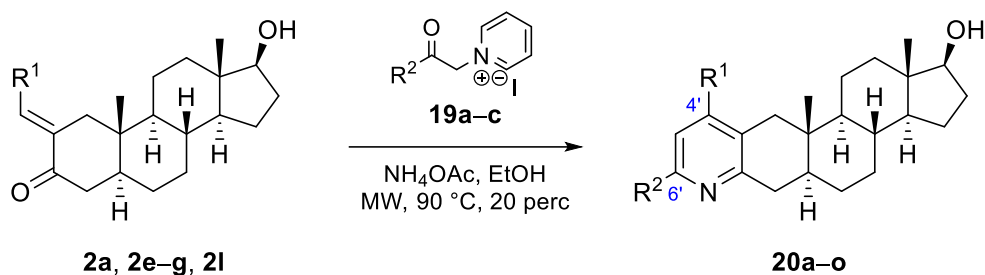


i) pirrolidin, 1,4-dioxán, MW, 120 °C, 20 perc
 ii) HO–NH₂·HCl, EtOH, MW, 90 °C, 10 perc

<i>Mannich</i> -só	Ar	Termék	Hozam (%)
17a	Ph	18a	81
17b	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	18b	70
17c	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	18c	79
17d	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	18d	72
17e	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	18e	80
17f	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	18f	72
17g	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	18g	78
17h	<i>o</i> -OH-C ₆ H ₄	18h	67

7. ábra

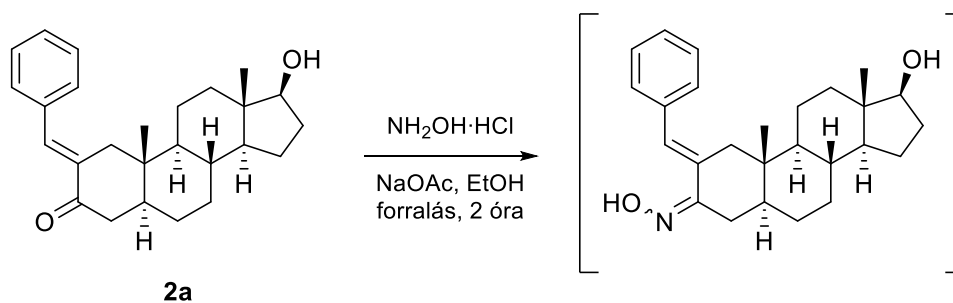
3.17. Az előzetes farmakológiai eredmények alapján a 2-etilidén- (**2l**) és 2-benzilidén- (**2a**), valamint a halogén szubsztituenseket hordozó vegyületeket (**2e–g**) felhasználva a C-6' és C-4' helyzetekben egyaránt szubsztituált analogonok szintézisét is bemutattuk. 1-(2-oxo-feniletil)piridínium-jodid-sót (**19a**) és annak analogonjait (**19b**, **19c**) állítottunk elő *Ortoleva-King*-reakciókban. Azt tapasztaltuk, hogy a klasszikus *Kröhnke*-körülmenyek optimalizálásával, a heterociklizációkat etanolban, nagy ammónium-acetát felesleg mellett, MW besugárzás alkalmazásával végezve a reakcióidők 20 percre csökkenthetők. A **2a**, **2e–g** és **2l** származékokat a *Kröhnke*-sókkal (**19a–c**) szisztematikusan kombinálva 15, a C-6' és C-4' helyzetekben különbözőféleképpen szubsztituált heterocilusos terméket nyertünk, az alkalmazott reagensek és reaktánsok elektronikus természetétől függetlenül közepes és jó hozamokkal (**20a–20o**, 8. ábra).



Enon	R ¹	Kröhnke só	R ²	Termék	Hozam (%)
		19a	Ph	20a	72
2l	CH ₃	19b	<i>o</i> -OH-C ₆ H ₄	20b	65
		19c	piridin-2-il	20c	71
		19a	Ph	20d	77
2a	Ph	19b	<i>o</i> -OH-C ₆ H ₄	20e	76
		19c	piridin-2-il	20f	82
		19a	Ph	20g	67
2e	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	19b	<i>o</i> -OH-C ₆ H ₄	20h	59
		19c	piridin-2-il	20i	68
		19a	Ph	20j	73
2f	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	19b	<i>o</i> -OH-C ₆ H ₄	20k	70
		19c	piridin-2-il	20l	77
		19a	Ph	20m	52
2g	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	19b	<i>o</i> -OH-C ₆ H ₄	20n	51
		19c	piridin-2-il	20o	54

8. ábra

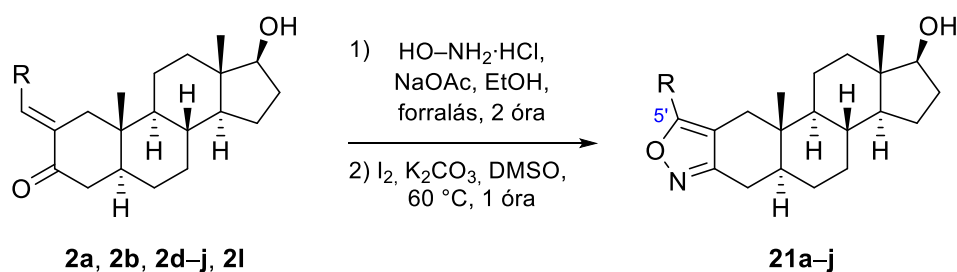
3.18. A 2-benzilidén-DHT-t (**2a**) hidroxilamin-hidrokloriddal reagáltattuk etanolban, nátrium-acetát jelenlétében, a DHT A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált izoxazol heterociklusok kialakítása érdekében. Két óra alatt teljes konverziót és a VRK lapon két új folt megjelenését tapasztaltuk, melyek feltehetően a (*Z*)- és (*E*)-izomereknek feleltek meg (9. ábra). A ketoxim köztitermék izolálását nem végeztük el, a reakcióelegy feldolgozását követően a visszamaradó olajat tandem jelleggel oxidatív gyűrűzárási reakcióba vittük.



9. ábra

3.19. Az oxidatív gyűrűzárást 1,2 ekvivalens elemi jód felhasználásával, dimetil-szulfidban végeztük, bázisként kálium-karbonátot használtunk. A ketoxim izomerek átalakulásán kívül egy nagyobb R_f értékkel jellemezhető új folt jelent meg a VRK lapon. Bemutattuk, hogy a gyűrűzárási reakció 60 °C-on történő kevertetés mellett 1 óra alatt lejátszódott. A reakcióelegy feldolgozását követően a végterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, és két lépésben, közepes hozammal (62%) kaptuk az 5'-szubsztituált izoxazol származékot (**21a**, 10. ábra).

3.20. A jód általi oxidatív intramolekuláris C-O kötés kialakítására alkalmas reakcióutat a továbbiakban kiterjesztettük további kilenc α,β -enonra (**2b**, **2d-j**, **2l**) is, és két lépésben, a ketoxim köztitermékek tisztítása nélkül 5'-szubsztituált izoxazol termékeket (**21b-j**) nyertünk (10. ábra).



Enon	R	Termék	Hozam (%)
2a	Ph	21a	62
2b	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	21b	67
2d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	21c	64
2e	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	21d	68
2f	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	21e	71
2g	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	21f	61
2h	furán-2-il	21g	54
2i	tiofén-2-il	21h	67
2j	piridin-2-il	21i	55
2l	CH ₃	21j	55

10. ábra

3.21. Az előállított származékok antiandrogén aktivitását együttműködő partnereink Csehországban, a Palacký Egyetemen vizsgálták. Egyes származékokról kimutatták, hogy dózisfüggő módon képesek elnyomni az AR transzaktivációt, valamint gátolják az AR által szabályozott fehérjék kifejeződését. Bizonyos 5'-aril-1'-metilpirazolok erős antagonistáknak bizonyultak. A vegyületek D-gyűrűn oxidált analogonjai általában kevésbé voltak hatásosak a 17 β -OH rokonvegyületeiknél. Az 5'-(4"-brómfenil)-1'-metilpirazol (**16f**) aktivitását *ex vivo* tenyészeteken is ígéretes eredményekkel tesztelték. Egyes reprezentatív származékok esetében flexibilis dokkolási tanulmányokat is folytattak a javasolt kötési mód leírására.

4. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények (MTMT azonosító: 10068924)

1. **Márton A. Kiss**, Miroslav Peřina, Laura Bereczki, Ádám Baji, Jakub Bělíček, Radek Jorda, Éva Frank
Dihydrotestosterone-based A-ring-fused pyridines: Microwave-assisted synthesis and biological evaluation in prostate cancer cells compared to structurally related quinolines
The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, **2023**, 231, 106315.
IF = 4,100*
2. Miroslav Peřina, **Márton A. Kiss**, Gergő Mótyán, Eva Szczyrbová, Martin Eliáš, Vladimír Študent jr, Daniela Kurfürstová, Markéta Kovalová, Lukáš Mada, Jan Bouchal, Éva Frank, Radek Jorda
A-ring-fused pyrazoles of dihydrotestosterone targeting prostate cancer cells via the downregulation of the androgen receptor
European Journal of Medicinal Chemistry, **2023**, 249, 115086.
IF = 6,700*
3. **Márton A. Kiss**, Miroslav Peřina, Václav Bazgier, Nóra V. May, Ádám Baji, Radek Jorda, Éva Frank
Synthesis of dihydrotestosterone derivatives modified in the A-ring with (hetero)arylidene, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and triazolo[1,5-*a*]pyrimidine moieties and their targeting of the androgen receptor in prostate cancer
The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, **2021**, 211, 105904.
IF = 5,011

Összesített IF = 15,811*

5. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

1. Yvette Szabó, **Márton A. Kiss**, Zoltán Kónya, Ákos Kukovecz, István Pálinkó, Pál Sipos, Éva Frank, Márton Szabados
Microwave-induced base-catalyzed synthesis of methyl levulinate, a further improvement in dimethyl carbonate-mediated valorization of levulinic acid
Applied Catalysis A: General, **2023**, 651, 119020.
IF = 5,500*
2. Tatsiana V. Petrasheuskaya, Debora Wernitznig, **Márton A. Kiss**, Nóra V. May, Dominik Wenisch, Bernhard K. Keppler, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Estrone–salicylaldehyde *N*-methylated thiosemicarbazone hybrids and their copper complexes: solution structure, stability and anticancer activity in tumour spheroids
Journal of Biological Inorganic Chemistry, **2021**, 26, 775–791.
IF = 3,862

3. Éva A. Enyedy, Tatsiana V. Petrasheuskaya, **Márton A. Kiss**, Debora Wernitznig, Dominik Wenisch, Bernhard K. Keppler, Gabriella Spengler, Nóra V. May, Éva Frank, Orsolya Dömötör
Complex formation of an estrone-salicylaldehyde semicarbazone hybrid with copper(II) and gallium(III): Solution equilibria and biological activity
Journal of Inorganic Biochemistry, **2021**, 2230, 111468.

IF = 4,336
4. Tatsiana V. Petrasheuskaya, **Márton A. Kiss**, Orsolya Dömötör, Tamás Holczbauer, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Annamária Kincses, Ana Čipak Gašparović, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Salicylaldehyde thiosemicarbazone copper complexes: impact of hybridization with estrone on cytotoxicity, solution stability and redox activity
New Journal of Chemistry, **2020**, 44, 12154–12168.

IF = 3,591
5. Orsolya Dömötör, **Márton A. Kiss**, G. Tamás Gál, Nóra V. May, Gabriella Spengler, Márta Nové, Ana Čipak Gašparović, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Solution equilibrium, structural and cytotoxicity studies on Ru(η^6 -*p*-cymene) and copper complexes of pyrazolyl thiosemicarbazones
Journal of Inorganic Biochemistry, **2020**, 202, 110883.

IF = 4,155
6. Gergő Mótyán, László Mérai, **Márton A. Kiss**, Zsuzsanna Schelz, Izabella Sinka, István Zupkó, Éva Frank
Microwave-assisted synthesis of biologically relevant steroidal 17-*exo*-pyrazol-5'-ones from a norpregnene precursor by a side-chain elongation/heterocyclization sequence
Beilstein Journal of Organic Chemistry, **2018**, 14, 2589–2596.

IF = 2,595

Összesített IF = 24,039*

6. A doktori értekezés alapjául szolgáló előadások és poszterek

1. **Kiss Márton A.**, Frank Éva
Potenciális antiandrogének előállítása a dihidrotesztoszteron A-gyűrűjének szerkezetmódosításával
MTA Szteroid- és Terpenoidkémiai Munkabizottsági ülés, online, 2022. november 28.
2. **Kiss Márton A.**, Frank Éva
A DHT A-gyűrűjéhez kondenzált nitrogéntartalmú heterociklusok szintézise
MTA Szteroid- és Terpenoidkémiai Munkabizottsági ülés, online, 2021. december 6.

3. **Kiss Márton A.**, Frank Éva
Pirazolo- és triazolopirimidin szteroid hibrid vegyületek előállítása
A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány előadói ülése, online, 2020. május 18.

7. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó előadások és poszterek

1. Tamás Pivarcsik, **Márton A. Kiss**, Uroš Rapuš, Hilda Kovács, Éva Frank, Iztok Turel, Éva A. Enyedy
Complexes formed with $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(\text{Cl})_2]_2$, $[\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\text{Cl})_2]_2$ and $[\text{Re}(\text{Cl})(\text{CO})_5]$ organometallic cations of sterane-based ligands bearing (N,N) donor set
3rd European NECTAR Conference, Ljubljana, Slovenia, 2022. augusztus 24–26. (poszter prezentáció)
2. Tatsiana V. Petrasheuskaya, **Márton A. Kiss**, Nóra V. May, Gabirella Sengler, Peter Rapta, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Comparative solution study on the interactions of Cu(II), Fe(II/III) and Ni(II) with imidazole-derived thiosemicarbazones: impact of methylation, redox and anticancer activity
16th European Biological Inorganic Chemistry Conference (EuroBIC-16), Grenoble, France, 2022. július 17–21. (poszter prezentáció)
3. Tatsiana V. Petrasheuskaya, **Márton A. Kiss**, Debora Wernitznig, Dominik Wenisch, Bernhard K. Keppler, Nóra V. May, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Estrone-salicylaldehyde N-methylated-thiosemicarbazone hybrids and their copper complexes: solution study and anticancer activity in tumor spheroids
International Symposium Thermodynamics of Metal Complexes, ISMEC, Białystok, Poland, 2021. június 16–18. (poszter prezentáció)
4. Tatsiana V. Petrasheuskaya, **Kiss Márton A.**, Dömötör Orsolya, Spengler Gabirella, Debora Wernitznig, Bernhard K. Keppler, May Nóra V., Frank Éva, Enyedy Éva A.
Rákellenes tioszemikarbazon – ösztron hibridvegyületek és rézkomplexeik
54. Komplexkémiai Kollokvium és Koordinációs Kémiai Munkabizottsági ülés, online, 2021. május 26–27.
5. Tatsiana V. Petrasheuskaya, Debora Wernitznig, **Márton A. Kiss**, Nóra V. May, Dominik Wenisch, Bernhard K. Keppler, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Effects of stepwise terminal NH₂-methylation of estrone-salicylaldehyde-thiosemicarbazone and copper coordination, solution speciation, anticancer activity and redox activity
26th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, Szeged, Hungary, 2020. november 23–24. (poszter prezentáció)
6. Tatsiana V. Petrasheuskaya, **Márton A. Kiss**, Orsolya Dömötör, Debora Wernitznig, Dominik Wenisch, Gabriella Spengler, Annamária Kincses, Nóra V. May, Bernhard K. Keppler, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Comparative solution study on estrone salicylaldehyde (thio)semicarbazones and their copper complexes: impact of hybridization and methylation
XLIII. Chemistry Days, Szeged, Hungary, 2020. október 27–28.

7. Tatsiana V. Petrasheuskaya, **Márton A. Kiss**, Orsolya Dömötör, Gabriella Spengler, Annamária Kincses, Nóra V. May, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Synthesis, solution stability and anticancer activity of copper complexes formed with salicylaldehyde thiosemicarbazone-estrone conjugates
MTA Steroid and Terpenoid Chemistry working group meeting, Szeged, Hungary, 2019. november 22.
8. Tatsiana V. Petrasheuskaya, Orsolya Dömötör, Gabriella Spengler, Annamária Kincses, Nóra V. May, **Márton A. Kiss**, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Antitumor copper complexes of salicylaldehyde thiosemicarbazones: Solution chemistry and biological activity
XLII. Chemistry Days, Szeged, Hungary, 2019. október 28–30.
9. Orsolya Dömötör, G. Tamás Gál, Nóra V. May, Gabriella Spengler, **Márton A. Kiss**, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Studies on copper(II) and organoruthenium(II) complexes of pyrazolo-thiosemicarbazones: anticancer activity, structure and stability
International Symposium of Metal Complexes 2019, Debrecen, Hungary, 2019. június 11–14. (poszter prezentáció)
10. Tatsiana V. Petrasheuskaya, Orsolya Dömötör, Gabriella Spengler, Annamária Kincses, **Márton A. Kiss**, Éva Frank, Éva A. Enyedy
Copper(II) complexes of salicylaldehyde thiosemicarbazone and its sterane-based conjugate: solution stability, redox properties and cytotoxicity
International Symposium of Metal Complexes 2019, Debrecen, Hungary, 2019. június 11–14. (poszter prezentáció)
11. Dömötör Orsolya, Tatsiana V. Petrasheuskaya, Gál G. Tamás, May Nóra V., Nové Márta, Kincses Annamária, Spengler Gabriella, Ana Čipak Gašparović, **Kiss Márton A.**, Frank Éva, Enyedy Éva A.
Pirazolo- és szaliciladehid-tioszemikarbazon ligandumok Cu(II) és Ru(II)(*p*-cimol) komplexei: szintézis, rákellenes aktivitás, stabilitás és szerkezet
53. Komplexkémiai Kollokvium, Velence, Magyarország, 2019. május 21–23.
12. **Kiss Márton A.**, Frank Éva
Potenciálisan rákellenes hatású komplexképző (tio)szemikarbazon ligandumok szintézise
XXXIV. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Budapest, Magyarország, 2019. március 23.
13. **Kiss Márton A.**, Frank Éva
Potenciálisan rákellenes hatású komplexképző (tio)szemikarbazon ligandumok szintézise
XLI. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2018. október 15–17.
14. **Márton A. Kiss**, Ágnes Zsigmond
Metal-Free Organophotoredox Catalysis with Visible Light
1st Hungarian-Norwegian Summer School on Bioactive Substance Research, Tromsø, Norvégia, 2016. július 11–26.

Halmozott IF = 39,850*