

Nitrogéntartalmú ösztron származékok előállítása és tumorelleses hatásának *in vitro* vizsgálata

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Huber Judit

Témavezetők:
Prof. Dr. Wölfling János
professzor

Dr. Mernyák Erzsébet
tudományos munkatárs



Kémia Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem
Szerves Kémiai Tanszék

Szeged, 2015

1. Bevezetés és célkitűzések

Napjaink gyógyszerkutatásának egyik fő célja olyan hormonálisan inaktív szteroidok előállítása, amelyek ígéretes vezérmolekulái lehetnek a tumorelles szteroidok kutatásának. A hormonhatás visszaszorítását, illetve a vegyületek antitumor hatását az ösztéránváz célzott szerkezetmódosításával lehet elérni, mint például a D-gyűrű homologizálásával, D-szeko származékok előállításával, vagy a természetes ösztérón epimerizálásával. Ezen újonnan előállított szteroidok különböző úton fejtik ki tumorelles hatásukat. Lehetnek enzim inhibitorok, amelyek a szteroidbioszintézisben részt vevő egyes enzimek működését gátolják, akadályozva így a hormonképződést, és ezáltal a hormonfüggő daganatok fejlődését. Ismeretesekek antiösztrogének is, amelyek az ösztrogén receptorok aktív centrumából szorítják ki az endogén ligandumot, és a visszacsatolási mechanizmusnak köszönhetően visszaszorítják a hormonok bioszintézisét. Számos közlemény számol be továbbá olyan vegyületekről, amelyek nem a hormonális célpontokat támadva fejtik ki antitumor hatásukat. Ezek közül kiemelendők az antimitotikus vegyületek, amelyek a tubulin fehérje polimerizációját befolyásolják, és olyan rendellenes mikrotubulus-hálózat kialakulását idézik elő, amely nem teszi lehetővé a sejtosztódást.

Kutatásunk során új ösztérónszármazékokat állítottunk elő a 13 β - és a 13 α -ösztérón vázmódosításával, a D-gyűrű homologizálásával és szubsztituálásával, valamint heterociklusok beépítésével.

2. Alkalmazott módszerek

A szerves szintéziseket millimólos mennyiségben végeztük, a reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. A reakciótermékek elválasztása flash-kromatográfiával történt. A vegyületek szerkezetét egy- és kétdimenziós NMR-felvételekkel és tömegspektrometriás módszerrel (MALDI TOF/TOF, EI-MS) bizonyítottuk. Az újonnan előállított szteroidok sejtosztódást gátló hatását kolorimetriás MTT-módszerrel *in vitro* teszteltük négy tumoros (Hela – méhnyak

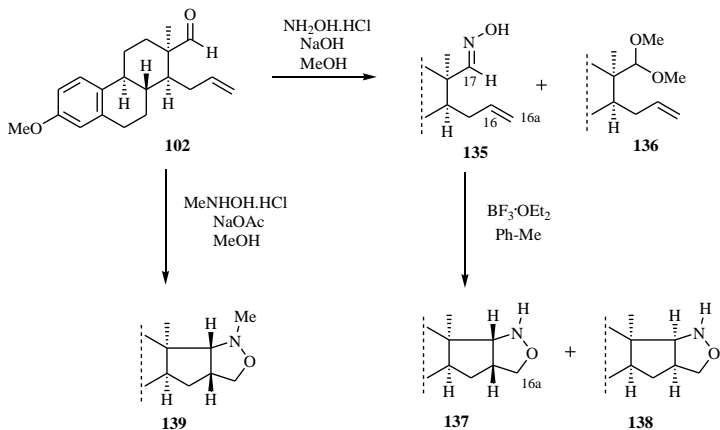
karcinóma, MCF-7 – emlő karcinóma, A431 – bőrlaphám karcinóma, A2780 – petefészkek karcinóma) és két intakt humán fibroblaszt sejtvonalon (MRC-5 és HFF-2) sejtvonalon. A kiemelkedően hatékony tesztanyagok esetében a hatásmechanizmus felderítésére vonatkozóan további vizsgálatokat is folytattunk. Egyes vegyületeket *in vitro* teszteltünk MTT-módszerrel, eltérő endokrin státuszú emlőkarcinóma sejtvonalakon (T-47D, MDA-MB-361, MDA-MB-231). Néhány hatékony származékkal sejtciklus analízist hajtottunk végre áramlási citometriás módszer felhasználásával. Továbbá a kiemelkedően hatékony vegyületeknek a tubulin fehérje polimerizációjának sebességére gyakorolt hatását is vizsgáltuk *in vitro* tubulin polimerizációs assay segítségével. Az MTT-tesztek során ciszplatint alkalmaztunk referenciaanyagként, a tubulin polimerizációs kísérletnél pedig paklitaxelt.

3. Az új tudományos eredmények tézisszerű összefoglalása *

3.1. A 13 α -D-szekoösztroon-aldehid 3-metil-éteréből (**102**) metanolos közegben, hidroxilamin-hidrokloriddal, nátrium-hidroxid jelenlétében oximot (**135**) állítottunk elő (1. ábra). Melléktermékként dimetil-acetál (**136**) képződését tapasztaltuk. A metanol alkalmazása következtében lejátszódó mellékreakció elkerülése érdekében a továbbiakban acetonitrilt és nátrium-acetátot használtunk.

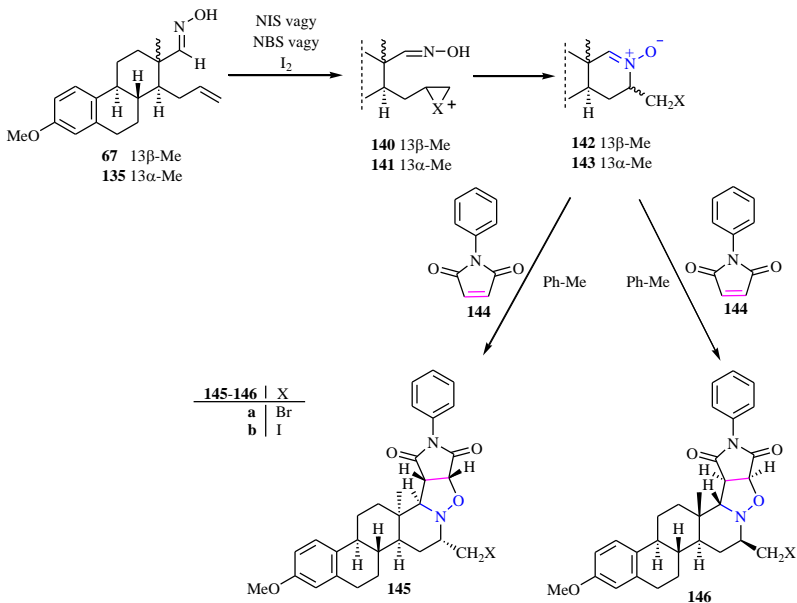
3.2. Az oxim (**135**) Lewis-sav indukált intramolekuláris gyűrűzárása két, *cisz*-gyűrűanellációval rendelkező izoxazolidin sztereoizomerhez (**137**, **138**) vezetett, 1:1 arányban. Amennyiben a gyűrűzárásokat *N*-metil-hidroxilamin-hidrokloriddal végeztük, egy sztereoizomer (**139**) képződését tapasztaltuk. A *cisz*-gyűrűanellációkat NOE-NMR felvételekkel bizonyítottuk.

* A vegyületek számozása megegyezik a doktori értekezésben alkalmazottal.



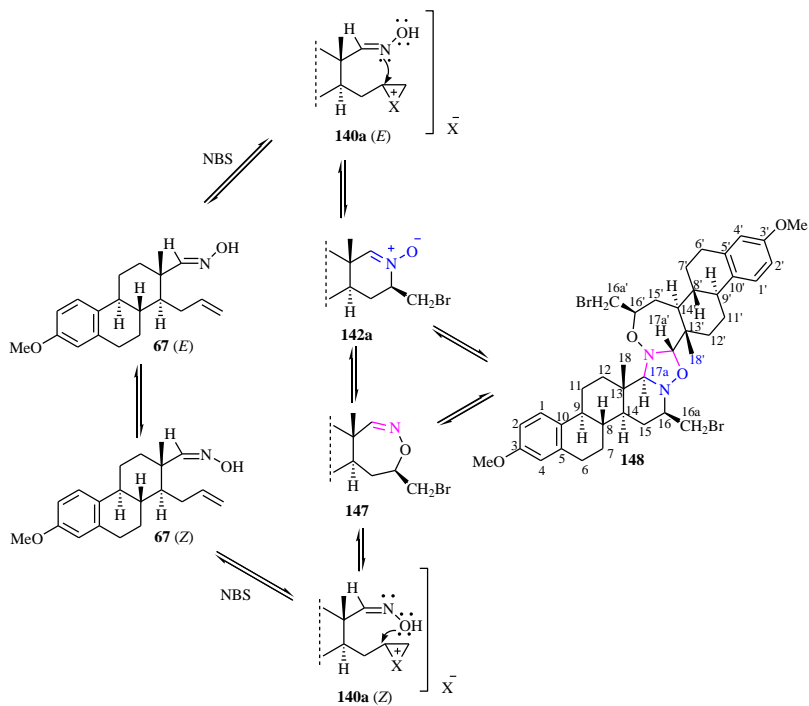
1. ábra

3.3. A 13 α - és a 13 β -ösztron sorbeli δ -alkenil-D-szekooximokból (**67**, **135**) elektrofil-indukált (NIS, NBS, I_2) gyűrűzárási reakcióban nitron dipólusokat (**142**, **143**) állítottunk elő (2. ábra). A gyűrűs nitron dipólusokat (**142**, **143**) C=C dipolarofillel (**144**, *N*-fenilmaleimid, NFM), 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióval alakítottuk át. A szintézisek sztereoselektíven szolgáltatták a 16-brómmetil- (**145a**, **146a**), illetve a 16-jódmetil-izomereket (**145b**, **146b**). Az új sztereogén centrumok konfigurációjának meghatározásában a 2D NMR vizsgálatok segítettek munkánkat (COSY, NOESY és HSQC).



2. ábra

3.4. A 13β-sorbéli oxim (**67**) brómozási reakciójánál csapadékképződést tapasztaltunk, amennyiben a reakciót diklórmétán helyett acetonitriles közegben végeztük. A csapadékként kiváló szteroid ¹H-NMR felvételéből annak dimer-jellegére következtettünk. A dimerképződés lehetséges magyarázata, hogy az oxim (**67**) ambidens nukleofilként viselkedhet (3. ábra), így az *O*-alkilezéssel képződött oxazepin-származék (**147**) mint C=N dipolarofil reakcióba lép az *N*-alkilezéssel kapott gyűrűs nitron (**142a**) 1,3-dipólussal, így alakul ki a nem szimmetrikus szteroid dimer (**148**). A dimerképződés reverzibilis, ugyanis a dimer (**148**) acetonitriles oldatához NFM-et (**144**) adva a korábbi cikloadduktumhoz (**146a**) jutunk. Diklórmétános közegben is kialakul a dimer (**148**), de jó oldékonysága miatt nem válik ki az oldatból.

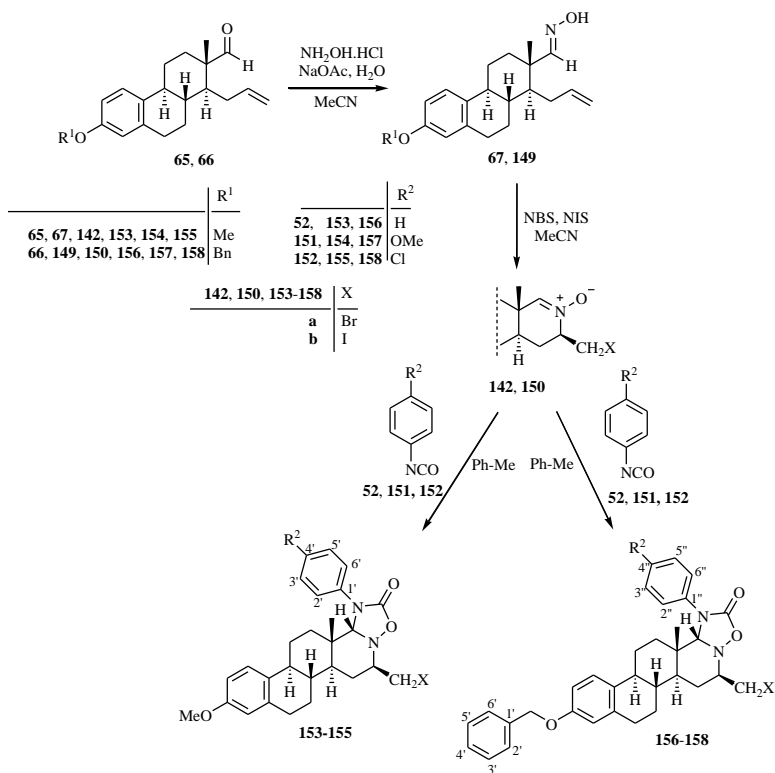


3. ábra

3.5. Megállapítottuk, hogy a gyűrűs nitron dipólusok (**142**, **150**) 1,3-dipoláris cikloaddíciója fenilizocianát C=N dipolarofilekkel (**52**, **151**, **152**) kemoszelektíven, kiváló hozammal szolgáltatja az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált oxadiazolidinon-származékokat (**153–158**, 4. ábra). A reakciók régiószelktívnek bizonyultak, minden esetben a dipolarofil N-atomja kapcsolódott a szteránváz 17a-szénatomjához.

3.6. A reakciósebességben eltérések mutatkoztak. Az elektronküldő (-I < +M) csoporttal rendelkező 4-metoxi-fenilizocianát (**151**) alkalmazása során tapasztaltuk a legrövidebb reakcióidőt, ezt a 4-klór-származékkal (**152**, -I > +M) végrehajtott 1,3-dipoláris cikloaddíciók követték, majd a leghosszabb reakcióidőt a szubsztituátlan fenilizocianát (**52**) esetében figyeltük meg.

3.7. A hagyományos melegítés mellett kipróbáltuk a mikrohullámú technikát is. Ez utóbbi módszerrel, 1 perc alatt, sztereo-, régió- és kemoszelektíven nyertük a kívánt oxadiazolidinon-származékokat (**153–158**). A fenilizocianát (**52**, **151**, **152**) szubsztituenseinek minősége nem befolyásolta a mikrohullámmal végrehajtott reakciók sebességét.

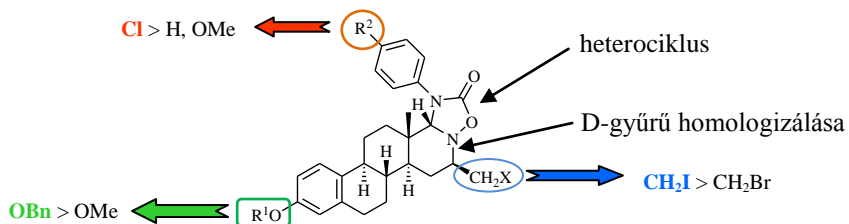


4. ábra

3.8. Megvizsgáltuk az általunk előállított új oxadiazolidinonok (**153–158**) antiproliferatív tulajdonságait. Kitént, hogy a 3-benzil-éter-funkcióval rendelkező származékok (**156a, b** és **158a, b**) sok esetben kedvezőbb antitumor hatással bírnak 3-metoxi-megfeleelőikhez (**153a, b** és **155a, b**) képest (5. ábra). A CH_2I -származékok

(**153b**, **155b**, **156b**, **158b**) jobban gátolták a sejtosztódást a CH_2Br -származékoknál (**153a**, **155a**, **156a**, **158a**). Az oxadiazolidinonok (**153–158**) tumorszelektívnek bizonyultak a női reprodukív tumorsejtvonalakon (Hela, A2780, MCF-7). A **156b**-jelű vegyület volt a leghatásosabb, tumorszelektív (az intakt sejtek osztódását kevésbé gátolta, mint a tumorsejtekét), és a sejtciklust G1–S fázisban blokkolta.

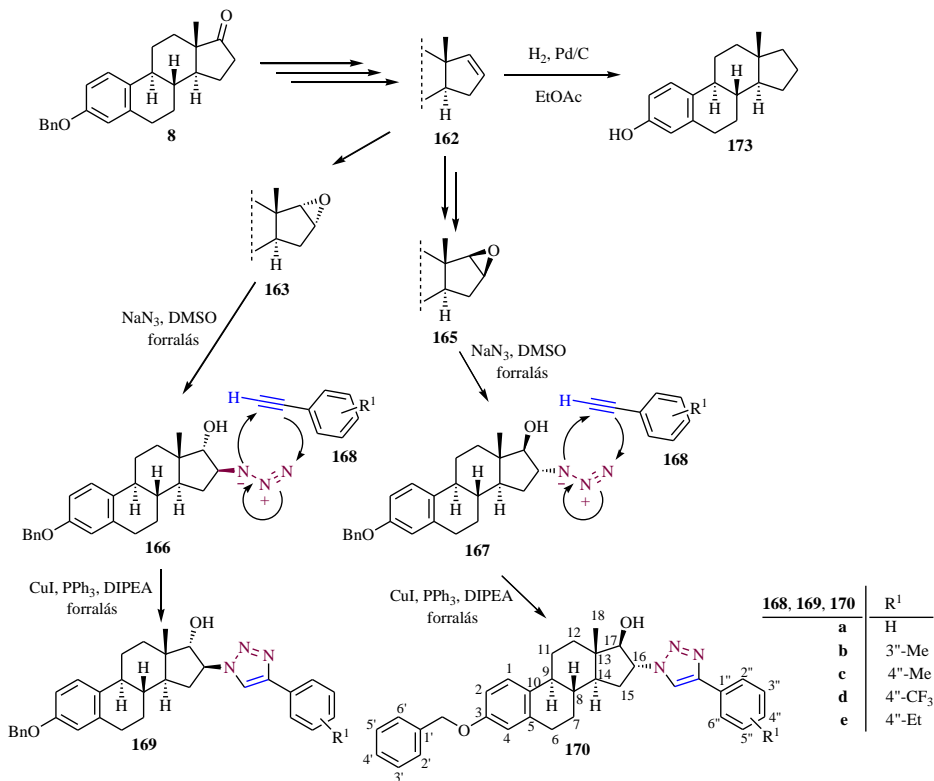
3.9. Az MTT-vizsgálat eredményéből azt a következtetést vontuk le, hogy az ösztránvázon a 3-as helyzetű benzil védőcsoport jelenléte, a D-gyűrű homologizálása, a heterociklusos gyűrű molekulára történő kiépítése, illetve a 16-os helyzetben lévő CH_2I szubsztituens növeli a tumorszelektív sejtosztódást gátló hatást.



5. ábra

3.10. Kutatásunk folytatásában, többlépcsős folyamatban, sztereoselektíven nyertük a 3-benzil védőcsoportot tartalmazó, ösztránvázas $16\alpha, 17\alpha$ - (**163**) és a $16\beta, 17\beta$ -epoxidot (**165**, 6. ábra). Abból a célból, hogy szteroid-azid dipólusokat állítsunk elő, végrehajtottuk az epoxidok (**163**, **165**) NaN_3 -dal történő gyűrűnyitását, és régiószelektíven jutottunk az új *transz* 16 -azido- 17 -alkoholokhoz (**166**, **167**).

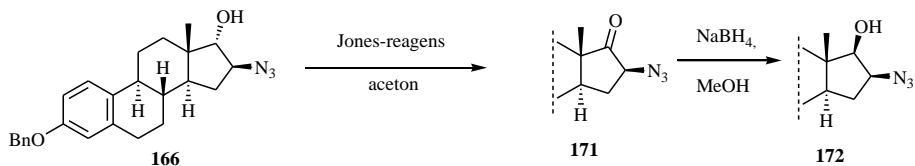
3.11. A 16β -azido-ösztron- 3 -benzil-éter- 17α -ol (**166**) és a 16α -azido-ösztron- 3 -benzil-éter- 17β -ol (**167**) CuAAC reakciója monoszubsztituált acetilénnekkel (**168a–e**) régiószelektíven vezetett a 16 -triazolil-származékokhoz (**169a–e** és **170a–e**, 6. ábra).



6. ábra

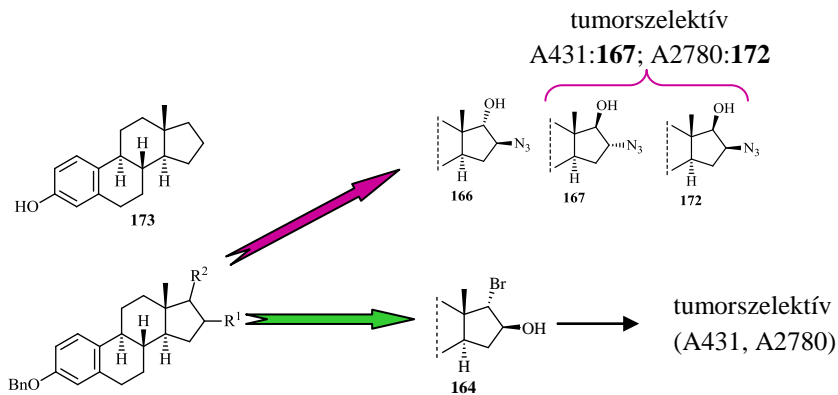
3.12. A szteroid olefin (**162**) benzil-védőcsoportját katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk, Pd/C katalizátort alkalmazva (6. ábra). A reakció során a debenzilezés mellett a vegyület (**162**) kettős kötése is telítődött, így jutottunk a 17-dezoxiszármazékhoz (**173**).

3.13. A 16 β -azido-17 α -hidroxi-ösztion-3-benzil-éterből (**166**) kiindulva Jones-oxidációval 16 β -azido-ösztion-3-benzil-étert (**171**) kaptunk, ez utóbbi vegyület (**171**) nátrium-tetrahidrido-borátos redukciója egy *cis*-azidoalkoholt (**172**) eredményezett (7. ábra).



7. ábra

3.14. A **162–173** vegyületek sejtosztódást gátló hatásának tanulmányozásakor kitudt, hogy bizonyos szerkezetváltoztatásokkal jelentős hatásnövekedést érhetünk el (8. ábra). Megállapítottuk, hogy az epoxidok (**163**, **165**) kevésbé gátolják a sejtosztódást, mint az azok gyűrűnyitásával képződő azidoalkoholok (**166**, **167**). Az utóbbi vegyületek 17-es hidroxilcsoportjának térállása továbbá nagymértékben befolyásolta a hatás mértékét. A 17 β -hidroxil-származékok (**167**, **172**) tumorszelektívnak bizonyultak (A431: **167**, IC₅₀ = 8,1 μ M; A2780: **172**, IC₅₀ = 10,7 μ M). A 17-OH-csoport oxidációja (**171**) aktivitás-csökkenéshez vezetett, amely eredmény alapján feltételezhetnénk, hogy a 17-es szénatomon lévő hidroxil-funkció jelenléte szükséges az antitumor hatás kialakulásához. A brómhidrin (16-os helyzetű azid funkció helyett Br szubsztituens, **164**) a 17 β -hidroxil-azidoalkoholokhoz (**167**, **172**) hasonlóan viselkedett. Az azido-funkció triazol-gyűrűre történő cseréje az antiproliferatív hatás csökkenését eredményezte. Megfigyeltük, hogy a fenilacetilénből származó szubsztituensek minősége és helyzete nem befolyásolta jelentősen az antiproliferatív hatást. Kizárólag a 4''-CF₃ szubsztituens (**169d**, **170d**) esetén tapasztaltunk említett érdemlő sejtosztódás gátlást. A 17-es oxigénfunkció eltávolításával nyert 17-deoxi-származék (**173**) minden tumorsejtvonalon 90% feletti sejtosztódás gátlást mutatott.



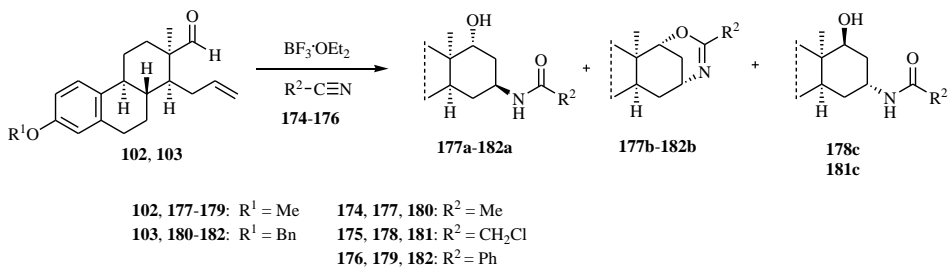
8. ábra

3.15. Kutatómunkánk következő részében folytattuk az új, nitrogéntartalmú D-homoösztron származékok előállítását. A 13 α -ösztron sorbeli D-szokoaldehid 3-metil és 3-benzil-éterét (**102**, **103**) Lewis-sav-indukált Prins-reakcióval D-homológokká alakítottuk, majd a 16-os szénatomon kialakuló karbokationra nukleofil beépítést valósítottuk meg a Ritter-reakció körülményei között, „one pot” eljárással (9. ábra). Lewis-sav katalizátorként BF₃·OEt₂-ot, oldószerként és nukleofil reagensként pedig különböző nitrileket (acetonitril, klóracetonitril, benzonitril) használtunk.

3.16. A Prins-Ritter reakciók eredményeként két új kiralitáscentrum alakult ki (C-16, C-17a), így négy sztereoizomer képződését vártuk. A szintézisek során azonban két-két termék keletkezett (4:1 arányban), a klóracetonitriles reakciónál pedig három (7:2:1 arányban): a várt 16-N-acil-17-hidroxi-származékok (**177a**, **c** – **182a**, **c**) mellett új, áthidalt típusú vegyületek (**177b**–**182b**) jelentek meg.

3.17. NMR-felvételek segítségével megállapítottuk, hogy a főtermékek (**177a**–**182a**) minden esetben 16 β ,17 $\alpha\alpha$ -*transz*-vegyületek, a melléktermékek (**177b**–**182b**) áthidalt-típusú 16 α ,17 $\alpha\alpha$ -dihidroxiazin-származékok, míg a klóracetonitriles reakciónál

megjelenő harmadik vegyületek (**178c**, **181c**) a főtermékek (**178a**, **181a**) diasztereomer párjai (16 α ,17 β -*transz*-vegyületek).



9. ábra

3.18. Az újonnan kialakult királis szénatomok (16, 17a) konfigurációjának meghatározásához acetilzéssel egy további származékot állítottunk elő. A reakció során a **180b** áthidalt gyűrűs része felnyílt, így eredményezve a 16-*N*-17a-*O*-diacetilvegyületet (**184**), amelynek egy- és kétdimenziós NMR-spektrumai segítségével megállapítottuk, hogy a vegyületek (**180b**, **184**) 16 α ,17 α -*cisz* izomerek.

3.19. Megállapítottuk, hogy a Prins-Ritter termékek szerkezeti különbségei nagyban befolyásolják azok sejtosztódást gátló aktivitását. Az *N*-acetil sorban a főtermékek (**177a**, **180a**) kevésbé hatásosak az áthidalt típusú vegyületekhez (**177b**, **180b**) képest. A **180b**-jelű D-homoszteroid az összes sejtvonalon a ciszplatinnal összemérhető értéket ad (IC₅₀ ~ 1 μ M), de nem szelektál az egyes sejtvonalak között. Azt tapasztaltuk, hogy a 3-as helyzetű benzil-védőcsoport jelenléte növeli a vegyületek sejtosztódást gátló aktivitását. Az *N*-klóracetil-származékok (**178**, **181**) széles hatásspektrummal rendelkeznek, a 3-benzil-éter sorban (**181a-c**) 90% körüli gátlást mutatnak minden sejtvonalon. Az *N*-benzoil-származékok (**179**, **182**) a legkevésbé hatásosak.

3.20. A két potens vegyület (**180b**, **181a**) tumorszelektivitási vizsgálatát is elvégeztünk egészséges fibroblaszt sejteken. Az eredményből megállapítottuk, hogy a **180b** tumorszelektív, míg az *N*-klóracetil-származék (**181a**) az intakt sejtek osztódását is gátolja. A **180b**-t különböző típusú emlőkarcinóma sejtvonalon is teszteltük. Ez az összehasonlító vizsgálat lehetőséget nyújtott a vegyület hatásmechanizmusának feltárásában. Megfigyeltük, hogy a **180b** nem mutat jelentős hatásbeli különbségeket az említett sejtvonalon, így feltételezzük, hogy hormonreceptor-független módon fejt ki antitumor aktivitását. Az áramlási citometriás analízisből azt a következtetést vontuk le, hogy rövid expozíciós idő alatt (24 óra) a sejtciklus G1–S átmenetét, míg hosszabb expozíciós idő alatt (48 óra) a G2/M fázis blokádját okozza. Továbbá a tesztanyag (**180b**) a tubulin polimerizáció sebességét növelte, hasonlóan, mint a referenciavegyületként használt paklitaxel, így olyan rendellenes mikrotubulus-hálózat kialakulását idézheti elő, amely nem teszi lehetővé a sejtosztódást.

4. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. **J. Huber**, J. Wölfling, Gy. Schneider, I. Ocsovszki, M. Varga, I. Zupkó, E. Mernyák. Synthesis of antiproliferative 13 α -D-homoestrones via Lewis acid-promoted one-pot Prins-Ritter reactions of D-secosteroidal δ -alkenyl-aldehydes. *Steroids* **2015**, *102*, 76. **Impakt faktor: 2,639 (2014)**
2. E. Mernyák, **J. Huber**, J. Szabó, Gy. Schneider, A. Hetényi, L. Márk, G. Maász, Á. Berényi, I. Kovács, R. Minorics, I. Zupkó, J. Wölfling. Cycloaddition of Steroidal Cyclic Nitrones to C=N Dipolarophiles: Stereoselective Synthesis and Antiproliferative Effects of Oxadiazolidinones in the Estrone Series. *Steroids* **2013**, *78*, 1021. **Impakt faktor: 2,716**
3. E. Mernyák, **J. Huber**, G. Benedek, R. Pfoh, S. Rühl, Gy. Schneider, J. Wölfling. Electrophile- and Lewis acid-induced nitrone formation and 1,3-dipolar cycloaddition reactions in the 13 α - and 13 β -estrone series. *Arkivoc* **2010**, *xi*, 101. **Impakt faktor: 1,096**

Összesített impakt faktor: 6,451

5. Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények

1. N. Szabó, Z. Iványi, M. Szécsi, J. Julesz, E. Mernyák, **J. Huber**, J. Wölfling, R. Minorics, I. Zupkó, Gy. Schneider. Synthesis of methoxycarbonylpyrazolylandrostene derivatives, and their potential inhibitory effect on androgen biosynthesis and cell proliferation. *Steroids* **2015**, 98, 143. **Impakt faktor: 2,639 (2014)**
2. E. Mernyák, J. Szabó, I. Bacsa, **J. Huber**, Gy. Schneider, R. Minorics, N. Bózsity, I. Zupkó, M. Varga, Zs. Bikádi, E. Hazai, J. Wölfling. Syntheses and antiproliferative effects of D-homo- and D-secoestrones. *Steroids* **2014**, 87, 128. **Impakt faktor: 2,639**
3. Z. Iványi, N. Szabó, **J. Huber**, J. Wölfling, I. Zupkó, M. Szécsi, T. Wittmann, Gy. Schneider. Synthesis of D-ring-substituted (5'R)-and(5'S)-17 β -pyrazolinylandrostene epimers and comparison of their potential anticancer activities. *Steroids* **2012**, 77, 566. **Impakt faktor: 2,803**
4. Z. Kádár, D. Kovács, É. Frank, Gy. Schneider, **J. Huber**, I. Zupkó, T. Bartók, J. Wölfling. Synthesis and In Vitro Antiproliferative Activity of Novel Androst-5-ene Triazolyl and Tetrazolyl Derivatives. *Molecules* **2011**, 16, 4786. **Impakt faktor: 2,386**

Összesített impakt faktor: 10,467

6. Az értekezéshez kapcsolódó poszterek és előadások

Előadások

1. **Huber Judit**, Mernyák Erzsébet, Schneider Gyula, Zupkó István, Wölfling János. Újszerű, N-tartalmú ösztromszármazékok szintézise és hatástani

vizsgálata. MTA Szteroid és Terpenoidkémiai Munkabizottsági ülés, Richter Gedeon Nyrt. Budapest, **2013**.

2. **Huber Judit**, Zupkó István, Mernyák Erzsébet, Wölfling János, Schneider Gyula. Ösztránvázis oxadiazolidinonok szintézise és antiproliferációs vizsgálata. Kémiai Előadói Napok, Szeged, **2011**. Előadásösszefoglalók 174. old.
3. **Huber Judit**, Mernyák Erzsébet, Wölfling János. Ösztránvázis gyűrűs nitron dipólusok cikloaddíciós reakciói C=N dipolarofilekkel. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Debrecen, **2009**. Előadásösszefoglalók 219. old.
4. **Huber Judit**, Mernyák Erzsébet. Ösztránvázis nitron dipólusok cikloaddíciója fenilizocianátokkal. Kémiai Előadói Napok, Szeged, **2008**. Előadásösszefoglalók 91. old.
5. **Huber Judit**, Mernyák Erzsébet. Nitrogéntartalmú D-homoszteroidok új szintézise. MTA Szteroidkémiai Munkabizottsági ülés, Szeged, **2008**.
6. **Huber Judit**, Mernyák Erzsébet. Ösztránvázis gyűrűs nitron dipólusok cikloaddíciója fenilizocianát C-N dipolarofillel. A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány tudományos előadótalálkozója, Szeged, **2008**.

Poszterek

1. **Huber Judit**, Wölfling János, Schneider Gyula, Zupkó István, Mernyák Erzsébet. Syntheses of 16-acylamino derivatives in the 13 α -estrone-series and their antiproliferative activities, 20th International Conference on Organic Synthesis, Budapest, **2014**. www.icos20.hu (P-41)
2. Mernyák Erzsébet, **Huber Judit**, Farkas Nóra Johanna, Schneider Gyula, Wölfling János, Zupkó István. Ösztránvázis savamidok Prins-Ritter reakcióval történő előállítása és *in vitro* hatástani vizsgálata a 13 α -

ösztromsorban. MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, **2013**.
Előadásösszefoglalók 100. old.

3. **Huber Judit**, Mernyák Erzsébet, Schneider Gyula, Wölfling János, Zupkó István. 16 β -triazolil-17 α -hidroxi-ösztrom származékok előállítására és antiproliferatív aktivitásuk meghatározása. MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, **2013**. Előadásösszefoglalók 82. old.
4. Mernyák Erzsébet, **Huber Judit**, Wölfling János, Schneider Gyula
Ösztránvázas gyűrűs nitron dipólusok cikloaddíciója fenilizocianát C-N dipolarofilekkel. MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, **2008**.
Előadásösszefoglalók P-37
5. Mernyák Erzsébet, Kozma Eszter, **Huber Judit**, Wölfling János, Schneider Gyula. Synthesis of steroidal dipolarophiles and dipoles and their 1,3-dipolar cycloadditions. 2nd European Chemistry Congress. Torino, **2008**. DVD ROM

7. Az értekezéshez nem kapcsolódó poszterek és előadások

Előadások

1. Wölfling János, Schneider Gyula, Frank Éva, Kádár Zalán, Iványi Zoltán, Kovács Dóra, Mótyán Gergő, Görbe Tamás, Juracsek Beáta, Sárközy Anita, Fodor Katalin, **Huber Judit**, Molnár Judit, Zupkó István. Triazolil-szteroidok új, potenciális gyógyszerhatóanyagok. Magyar Tudomány Ünnepe, Szeged, **2010**.

Poszterek

1. **Huber Judit**, Mernyák Erzsébet, Schneider Gyula, Schöneker Bruno, Wölfling János. Újszerű nitrogéntartalmú, kétfogú, királis ligandumok szintézise a 13 α -ösztrom sorban. MKE 1. Nemzeti Konferencia, Sopron, **2011**. Előadásösszefoglalók 185. old.