

Doktori (PhD) értekezés tézisei

SZTEROID HIBRIDEK SZTEREOSZELEKTÍV SZINTÉZISE

Kiss Anita

Témavezető:

Prof. Dr. Wölfling János

tanszékvezető egyetemi tanár



Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Kémia Doktori Iskola

Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2018

1. Bevezetés és célkitűzések

A szteroidok a legtöbb élő szervezetben csaknem mindenütt előforduló, biológiai szempontból fontos természetes szénvegyületek. A modern gyógyszerkutatás számára a félszintetikus és a szintetikus szteroidok előállítása, farmakológiai hatásuk vizsgálata egyik meghatározó irányává vált. A szteránvázis vegyületek terápiás alkalmazása a hormonfüggő megbetegedések kezelésére egyre inkább elterjedt. Napjainkban gyógyászati szempontból kiemelkedő jelentőségűvé vált a szteroid hibridek szintézise, melyek szinte kimeríthetetlen lehetőséget biztosítanak új készítmények előállítására. Egy alkalmasan kiválasztott „vivőmolekula” egy alkalmas linkerrel hozzácsatolt természetes vagy szintetikus vegyülettel sajátos szerkezetű, új tulajdonságokkal rendelkező hibridet hoz létre. A korábban már közlésre került hibrid típusú citosztatikus hatású vegyületek jelentős része szteránvázis vivőmolekulához kapcsolódik. A kapcsolódás módja befolyásolhatja a molekula megfelelő receptorhoz való kötődését. Az alkalmazott szintézismódszer meghatározza a molekularészek kapcsolódásának helyét és térhelyzetét.

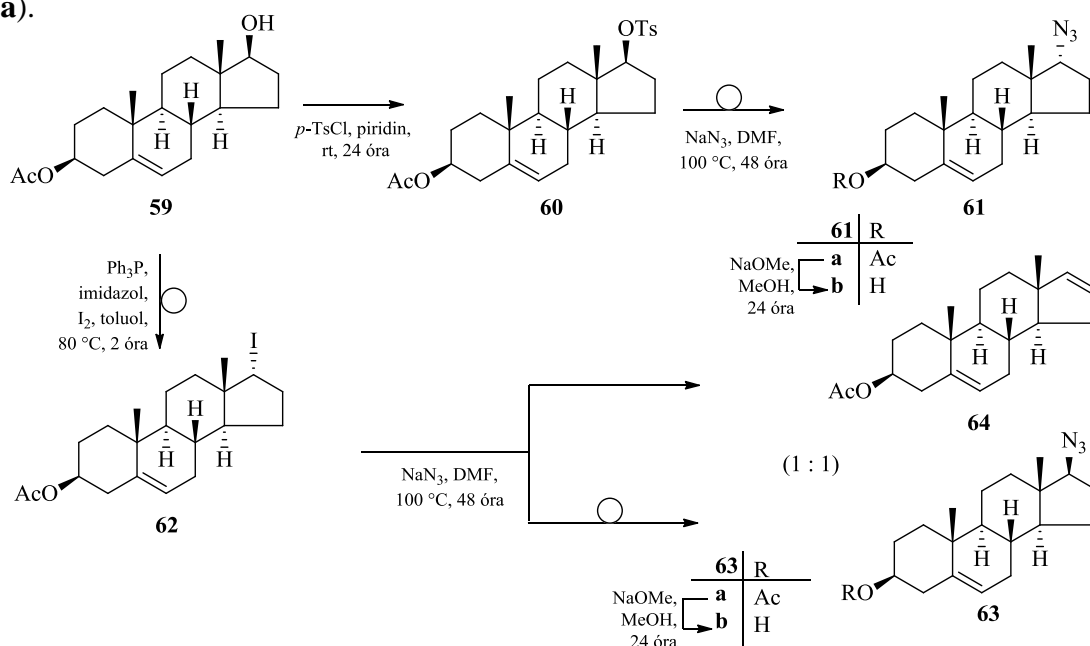
Az irodalmi előzmények ismeretében doktori munkám céljával olyan változatos szerkezetű vegyületsorozat előállítását tűztük ki, mellyel lehetőség nyílt egy átfogó farmakológiai vizsgálatra. A vegyületcsoportok szintézisének megtervezésekor több szempontot tartottunk szem előtt. Mindeddig nem történt kísérlet a különböző sztereoizomer hibrid molekulák összehasonlító jellegű farmakológiai vizsgálatára. Ezt a célt szolgálta az androsztánváz 17 α és 17 β helyzetében szubsztituált triazolil vegyületek előállítása és vizsgálata. Célunk volt továbbá, hogy a 3-metoxi- és 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién lehetséges négy izomeréből 16-triazolilmetil hibrid molekulákat állítsunk elő. Az izomerek térhelyzetének függvényében az antriproliferatív tulajdonságok különbözősége volt várható. A biológiai eredményeket a 3-metoxi-, valamint a 3-benziloxi-csoport jelenléte ugyancsak befolyásolhatja. A metilén-linkerrel rendelkező hibridek vizsgálatának kiterjesztése érdekében hosszabb szénatomszámú linkerek kialakítását tűztük ki célul. A természetes ösztrán sorban elvégzett vizsgálataink kiterjesztésére az ösztrogénhatást nem mutató, 3-metoxi- és 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxil-13 α -osztra-1,3,5(10)-trién lehetséges izomersorozatának előállítását is terveztük.

2. Vizsgálati módszerek

A kiindulási anyagok előállítását több tíz mólos mennyiségekben, a származékok szintézisének többségét pedig millimólos mennyiségekben hajtottuk végre. Az átalakulások követését vékonyréteg-kromatográfiával végeztük. Az előállított vegyületek tisztítása és a termékek elválasztása oszlopkromatográfiás módszerrel történt. Az összes termék szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR módszerrel igazoltuk, illetve bizonyos származékok esetében HMBC és HSQC kétdimenziós NMR spektroszkópiai mérési technikát alkalmaztunk.

3. Új tudományos eredmények*

3.1. Megállapítottuk, hogy a 3β -acetoxi- 17β -hidroxi-androszt-5-én (**59**) vegyületből kiindulva előállítható mind a 3β -hidroxi- 17α - és a 3β -hidroxi- 17β -azidoandroszt-5-én (**61b** és **63b**) epimer (1. ábra). Elsőként a 3β -acetoxi- 17β -hidroxi-androszt-5-én (**59**) *p*-toluolszulfonsav-kloriddal való észteresítésével jutottunk a 3β -acetoxi- 17β -toziloxiandroszt-5-én (**60**), majd $\text{Ts} \rightarrow \text{N}_3$ cserét végrehajtva, *Walden* inverzióval történő átalakulással jutottunk a 3β -acetoxi- 17α -azidoandroszt-5-én (**61a**). A 3β -acetoxi- 17β -hidroxiandroszt-5-én (**59**) *Appel* reakcióval a 3β -acetoxi- 17α -jódandroszt-5-én vegyületté (**62**) alakítottuk, majd a $\text{I} \rightarrow \text{N}_3$ inverziós cserével kaptuk a 3β -acetoxi- 17β -azidoandroszt-5-ént (**63a**).

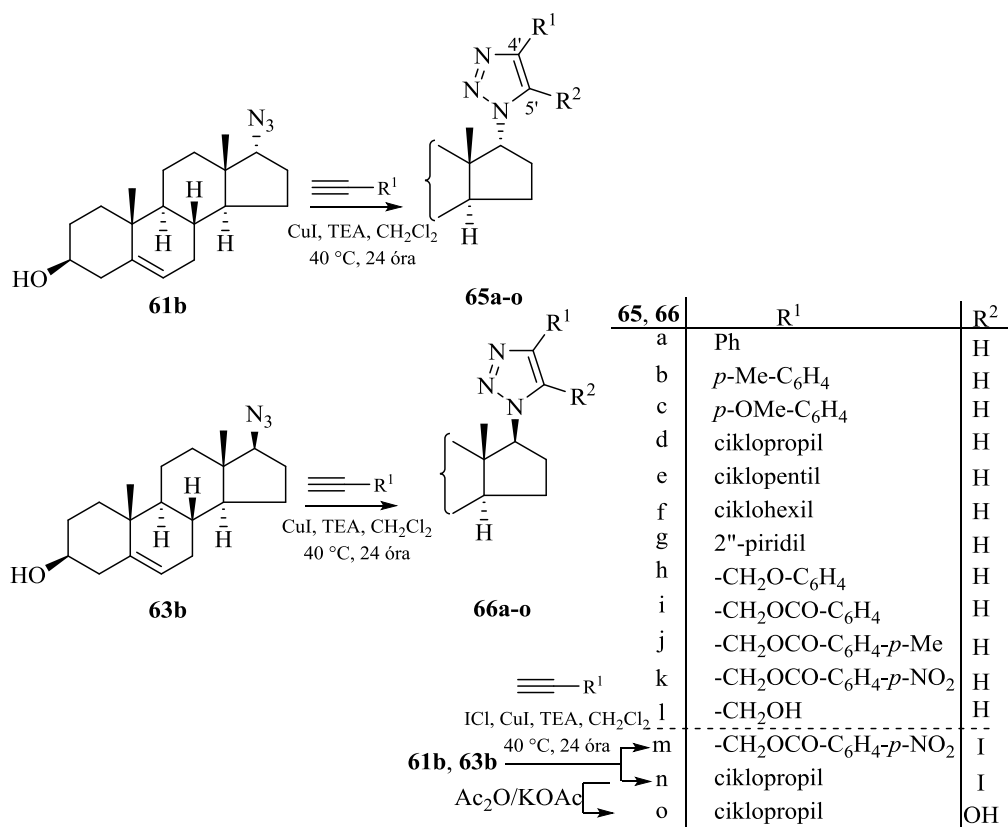


*A vegyületszámolás megegyezik a disszertációban alkalmazottal.

3.2. A 17 α - és 17 β -azidocsoportok Cu(I)-katalizálta cikloalkil- és arilalkinokkal végzett 1,3-dipoláris cikloaddíciójával az androsztánvázhoz közvetlenül kapcsolódó triazolil-származékokat (**65a–n**, **66a–n**) állítottunk elő (2. ábra).

3.3. Megfigyeltük, hogy a 4'-benzoiloximetil-triazolok (**65i–k** és **66i–k**) bázikus közegben végzett hidrolízise a 4'-hidroximetil-triazolil származékokhoz vezetett anélkül, hogy a triazolgyűrű bomlást szenvedne (2. ábra; **65l**, **66l**).

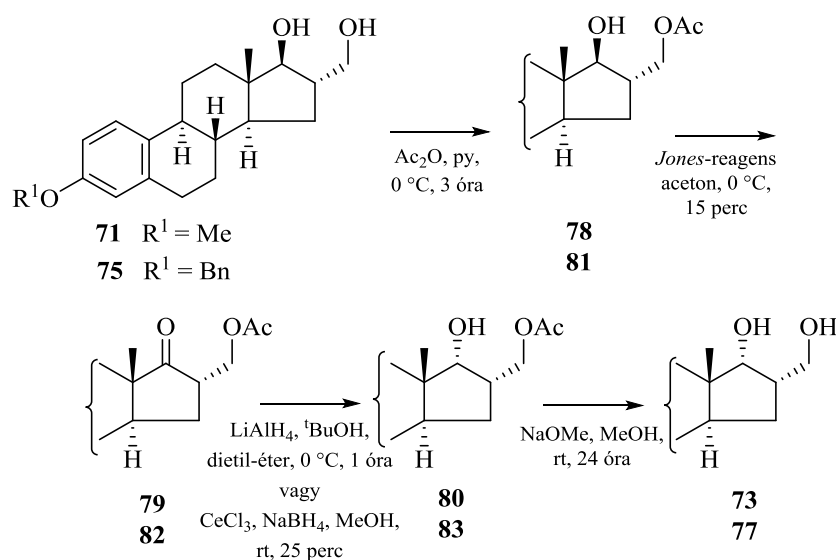
3.4. Azt találtuk, hogy a click reakciónál [Cu(I) által katalizált alkin–azid cikloaddíció; CuAAC] 10 ekvivalens CuI és TEA alkalmazásával, 1,5 ekvivalens ICl jelenlétében az 5'-jód-triazolil vegyületek jó hozammal képződnek (**65m–n** és **66m–n**) (2. ábra).



2. ábra

3.5. Az 5'-jód-triazolil vegyületek (**65n**, **66n**) ecetsav-anhidrid/KOAc eleggyel való forralásakor I \rightarrow AcO cserével járnak, majd bázikus hidrolízisük az 5'-hidroxi származékokhoz (**65o**, **66o**) vezet (2. ábra).

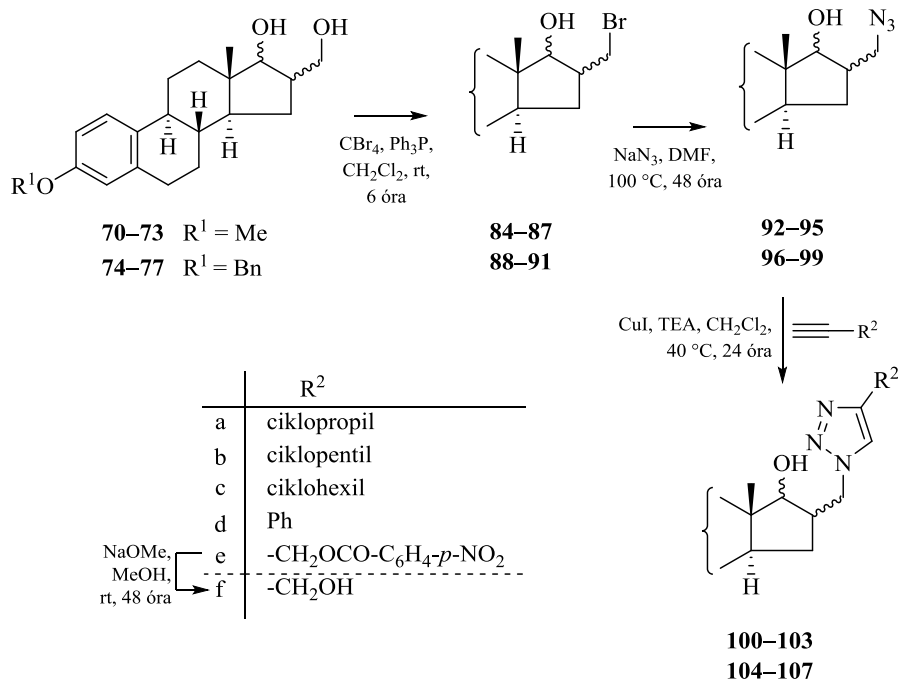
3.6. A korábban előállított 3-metoxi- és 3-benziloxi-16-hidroxi-17-hidroxiösztrea-1,3,5(10)-trién izomer sorban a 16 α ,17 α -izomer előállítására új módszert alkalmaztunk. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16 α -hidroximetil-17 β -hidroxiosztrea-1,3,5(10)-trién (**71**, **75**) *primer* OH-csoportjának szelektív acetilezésével a 16 α -acetoxi-származék (**78**, **81**) képződik. A C-17-es szénatom hidroxilcsoportjának *Jones*-oxidációja a 17-keto vegyületeket (**79**, **82**) szolgáltatta. A 17-keto származékokat (**79**, **82**) *in situ* előállított lítium-*tert*-butoxi-alumínium-hidriddel, dietil-éter oldószerben redukálva a 16 α -acetoximetil-17 α -hidroxi és a 16 α -acetoximetil-17 β -hidroxi vegyületeket (**80**, **83**) eredményezte 4:1 arányban. A képződő termékeket *Zemplén* szerinti dezacetilezéssel az eddig hiányzó izomerhez, a 16 α -hidroximetil-17 α -hidroxiosztrea-1,3,5(10)-trién (**73**, **77**) végtermékhez vezet mind a 3-metoxi- és a 3-benziloxi sorban (3. ábra). A laboratóriumi tapasztalatok azt mutatták, hogy ez a szintézismódszer csak kis mennyiségekkel volt hatékonyan kivitelezhető.



3. ábra

3.7. Azt találtuk, hogy a *Luche* redukció kísérleti körülményei között a 16 α -acetoximetil-17-keto-származékok (**79**, **82**) NaBH₄-del történő redukciója CeCl₃-jelenlétében, az ösztránváz D-gyűrűjén kialakuló *pseudo-axiális*, 17 α -térhelyzetű hidroxilcsoportot, tehát a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16 α -hidroximetil-17 α -hidroxiosztrea-1,3,5(10)-trién (**73**, **77**) vegyületeket jó hozammal eredményezi (3. ábra).

3.8. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroxi-17-hidroxiösztrea-1,3,5(10)-trién sztereoiszomerek (70–77) az Appel reakcióval a megfelelő 16-brómmetil származékokat (84–91) adják. Az ezt követő nukleofil szubsztitúciós reakcióban Br→N₃ cserével adták a CuAAC reakciók kiindulási anyagául szolgáló 16-azidometil származékokat (4. ábra; 92–95 és 96–99).



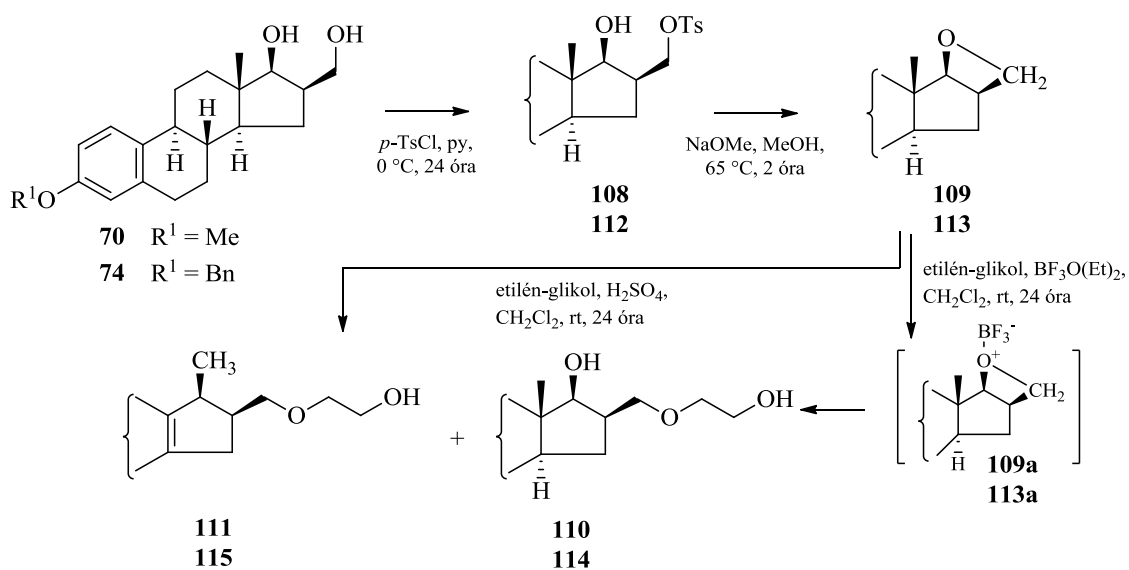
4. ábra

3.9. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-azidometil-17-hidroxiösztrea-1,3,5(10)-trién lehetséges négy-négy sztereoiszomere (92–95 és 96–99) az azid-alkin cikloaddíciós reakciók során a megfelelő metilén-linkerrel kapcsolt triazolil-hibrid származékokhoz (100–107) vezetett.

3.10. Megállapítottuk, hogy az előállított sztereoiszomer 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-azidometil-17-hidroxiösztrea-1,3,5(10)-trién (92–95 és 96–99), valamint a belőlük képzett triazolil-származékok (100–107) ¹H-NMR spektrumain a 17-H jelének csatolása a következő tendencia szerint jelenik meg minden esetben:

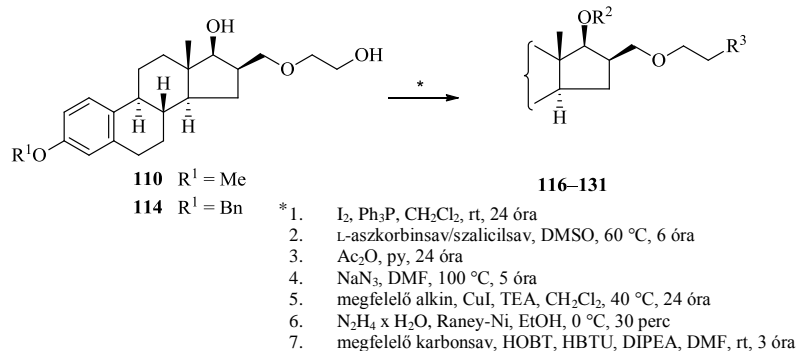
$$\begin{array}{ccccccc}
 J_{16\alpha\text{H},17\alpha\text{H}} & > & J_{16\beta\text{H},17\alpha\text{H}} & > & J_{16\beta\text{H},17\beta\text{H}} & > & J_{16\alpha\text{H},17\beta\text{H}} \\
 \sim 9,5 \text{ Hz} & & \sim 7,0 \text{ Hz} & & \sim 5,0 \text{ Hz} & & \sim 0-1 \text{ Hz} \\
 (92, 96, 100, 104) & & (93, 97, 101, 105) & & (95, 99, 103, 107) & & (94, 98, 102, 106)
 \end{array}$$

3.11. Felismertük, hogy a 3-metoxi- és 3-benziloxi-16 β -toziloximetil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (**108**, **112**) vegyületekből szomszédcsoport részvétellel lejátszódó folyamatban képződő D-gyűrűhöz kondenzált oxetánok (**109**, **113**) alkalmas szüntön ekvivalensek a különböző tagszámú linkerek kiépítésére. Előállításukat az a felismerés segítette elő, hogy a gyűrűs éter *Lewis*-sav jelenlétében, így BF₃·OEt₂-rel oxónium-komplexet (**109a**, **113a**) képez, mely szolvolitikus reakcióban az α,ω -diolokkal, így etilén-glikollal a gyűrű felnyílásához vezet. Így a 16 β -térhelyzetű tetszőleges szénatomszámú alkiloxi-linkerek (**110**, **114**) képződnek. Amennyiben az átalakítást *Brønsted*-savval végezzük, akkor az oxónium-komplex (**109a**, **113a**) felnyílása *Wagner-Meerwein* átrendeződéssel a 16 β -[(2'-oxa)- ω -hidroxialkil]-17 β -metilözstra-1,3,5(10),13(14)-tetraén-3-étereket (**111**, **115**) eredményezi (5. ábra).



5. ábra

3.12. Azt találtuk, hogy a kialakított ω -hidroxialkil linkerek (**110**, **114**) az *Appel* reakcióban a megfelelő jódkil vegyületekké (**116**, **120**) alakíthatók, melyek alkalmas alkilezőszernek bizonyultak az L-aszkorbinsav (2-dezoxi-2-keto-L-gulonsav- γ -lakton) (**117–122**) és a szalicilsav szelektív alkilezésére (6. ábra; **119**, **123**).



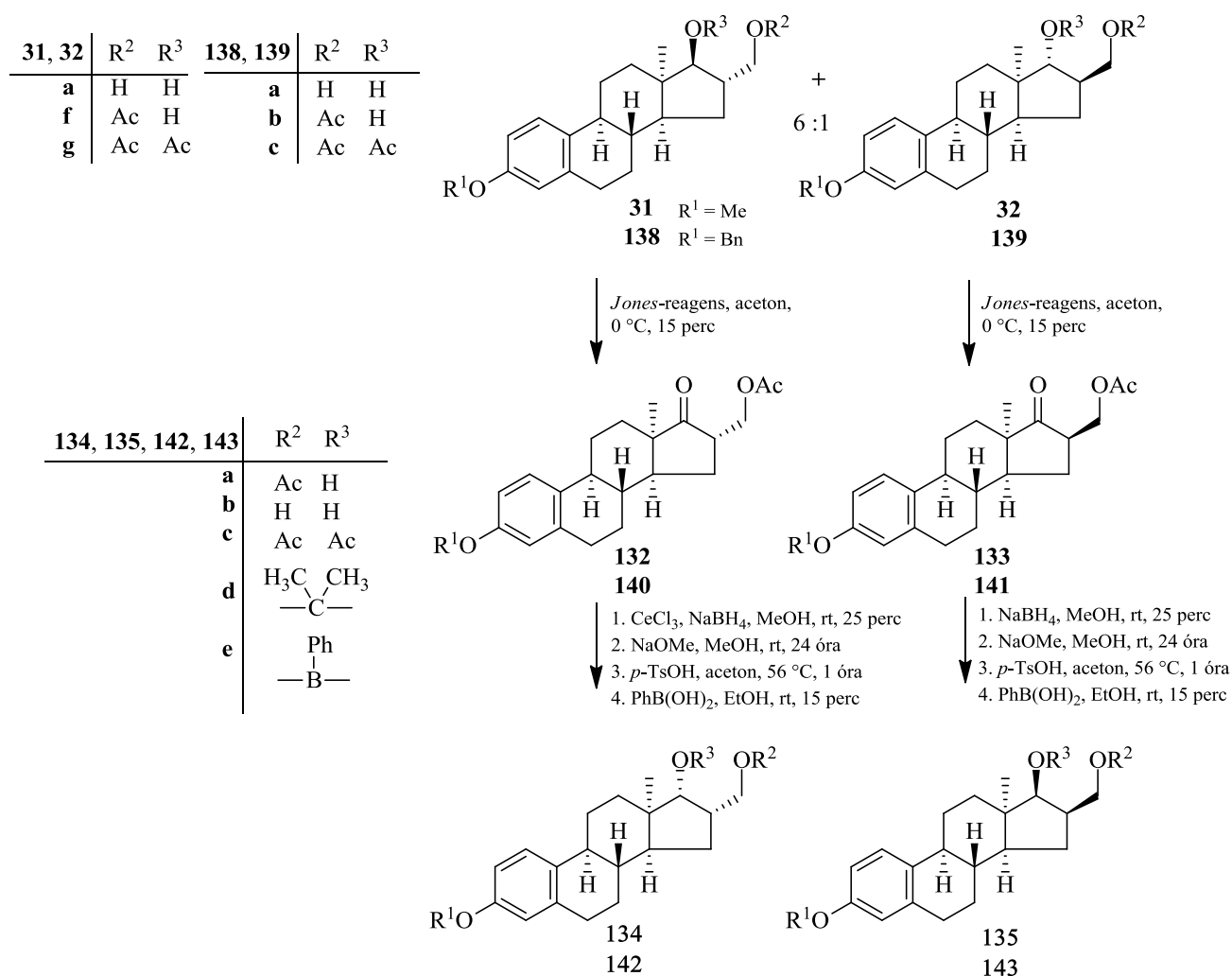
6. ábra

3.13. A meglévő ω-jódalkil vegyületek (**116**, **120**) NaN₃-dal végrehajtott nukleofil szubsztitúciós reakciójában kapott ω-azidoalkil származékok (**124**, **125**) alkalmasak láncvégi diszubsztituált 1,2,3-triazolok (**126a–c** és **127a–c**) előállítására a CuAAC körülményei között (6. ábra).

	R ³	R ²
110 114	OH	H
116 120	I	H
118 122		OAc
119 123		H
124 125	N ₃	H
126a 127a		H
126b 127b		H
126c 127c		H
128 129	NH ₂	H
130a 131a		H
130b 131b		H
130c 131c		H
130d 131d		H

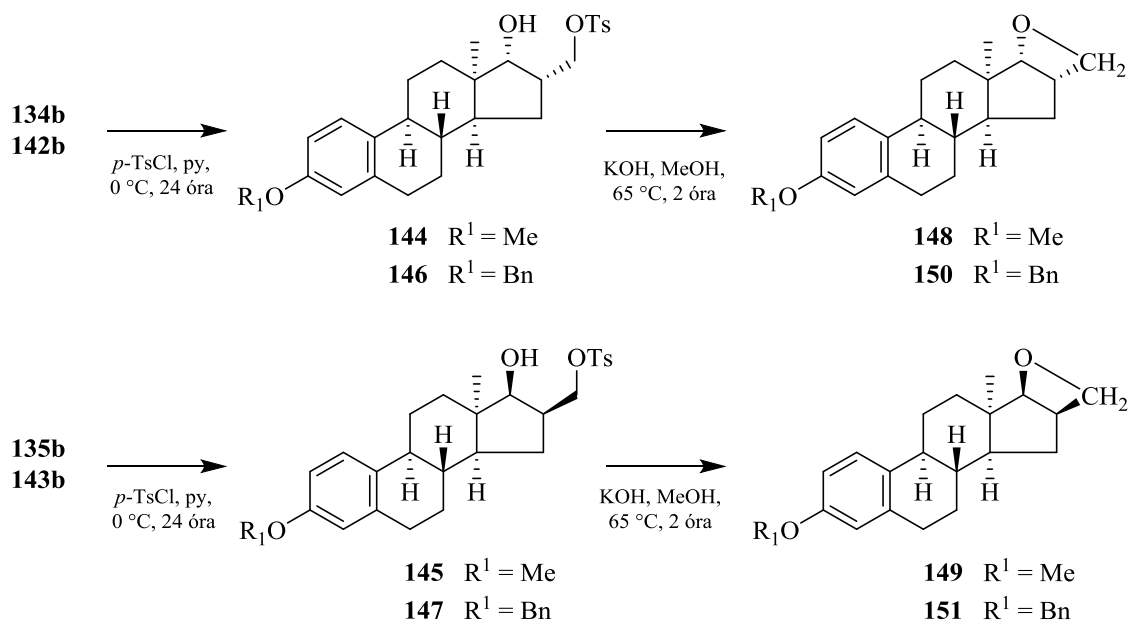
3.14. A megfelelő ω-azidoalkil vegyületek (**124**, **125**) terminális azidocsoportjainak redukciója hidrazin-hidráttal, Raney-Ni katalizátor jelenlétében, etanolos közegben a megfelelő ω-aminoalkil származékokat (**128**, **129**) eredményezi, melyek aromás karbonsavakkal és különböző, a peptidkémiaiában használatos kapcsolóreagensekkel savamid kötést tartalmazó hibrid vegyületekké alakíthatók (6. ábra; **130a–d** és **131a–d**).

3.15. Az izolált 16-acetoximetil-17-hidroxi (**31f**, **32f** és **138b**, **139b**) vegyületek megfelelő izomerének *Jones* oxidációját követő *Luche*, valamint klasszikus NaBH₄-del végzett redukciója, majd *Zemplén* szerinti dezacetilezése az eddig még nem ismert *cis*-diolokhoz (**134b**, **135b** és **142b**, **143b**) vezetett, teljessé téve ezzel a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroxi-17-hidroxi-13 α -ösztira-1,3,5(10)-trién izomersorozatot (7. ábra).



7. ábra

3.16. A természetes ösztiraán sorban végzett vizsgálatok alapján az *epi*-ösztiraán vázas 16 β ,17 β - (**135b**, **143b**) és a 16 α ,17 α -diolok (**134b**, **142b**) *primer* hidroxilcsoportjainak szelektív tozilezési reakciójával, majd az így előállított 1,3-tozilhidrinek (**144–147**) bázikus körülmények között végrehajtott intramolekulás nukleofil szubsztitúciójával, (O⁻-4) általános szimbólummal jellemezhető szomszédcsoport részvétellel a szteránvázhhoz kondenzált gyűrűs éterekké (**148–151**) alakultak a 13 α -ösztiraán sorban is (8. ábra).



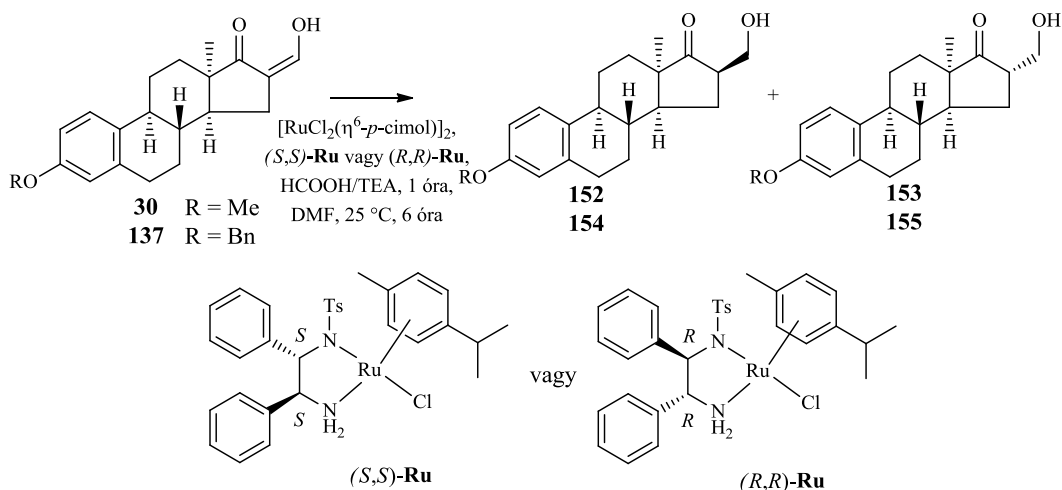
8. ábra

3.17. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-acetoximetil-17-acetoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién négy-négy lehetséges izomerének (**31g**, **32g**, **134c**, **135c** és **138c**, **139c**, **142c**, **143c**) HSQC- és HMBC-NMR spektrumai segítségével azonosítottuk a konfigurációérzékeny szénatomok jeleit. Azt a jellegzetes tendenciát figyeltük meg, hogy a vizsgált vegyületek $^1\text{H-NMR}$ spektrumaiban a C-17-es *tercier* szénatom egyetlen protonjának jele minden esetben dublettként jelenik meg, azonban csatolási állandóik a térhelyzet, tehát a diéderes szög függvényében változnak a *Karplus* szabálynak megfelelően. A proton spektrumokon a 17-H jelének csatolásában a következő tendenciát figyeltük meg mind a 3-metoxi-, mind a 3-benziloxi sorban:

$$\begin{array}{ccccccc}
 J_{16\alpha\text{H},17\alpha\text{H}} & = & J_{16\beta\text{H},17\alpha\text{H}} & < & J_{16\alpha\text{H},17\beta\text{H}} & = & J_{16\beta\text{H},17\beta\text{H}} \\
 \sim 5,0 \text{ Hz} & & \sim 5,0 \text{ Hz} & & \sim 9,0 \text{ Hz} & & \sim 9,0 \text{ Hz} \\
 (\mathbf{135c}, \mathbf{143c}) & & (\mathbf{31g}, \mathbf{138c}) & & (\mathbf{32g}, \mathbf{139c}) & & (\mathbf{134c}, \mathbf{142c})
 \end{array}$$

3.18. A 3-metoxi- vagy a 3-benziloxi-16-hidroximetilidén-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**30**, **137**) transzfer hidrogénezését, Ru(*S,S*-Ts-DPEN)(*p*-cimol)Cl [(*S,S*)-**Ru**] vagy az enantiomere, a Ru(*R,R*-Ts-DPEN)(*p*-cimol)Cl [(*R,R*)-**Ru**] jelenlétében, DMF oldószerben végrehajtva a 3-metoxi-, illetve a 3-benziloxi-16-hidroximetil-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on termékeket (**152–155**) szolgáltatja. A keletkező 16-hidroximetil-17-keon izomerek

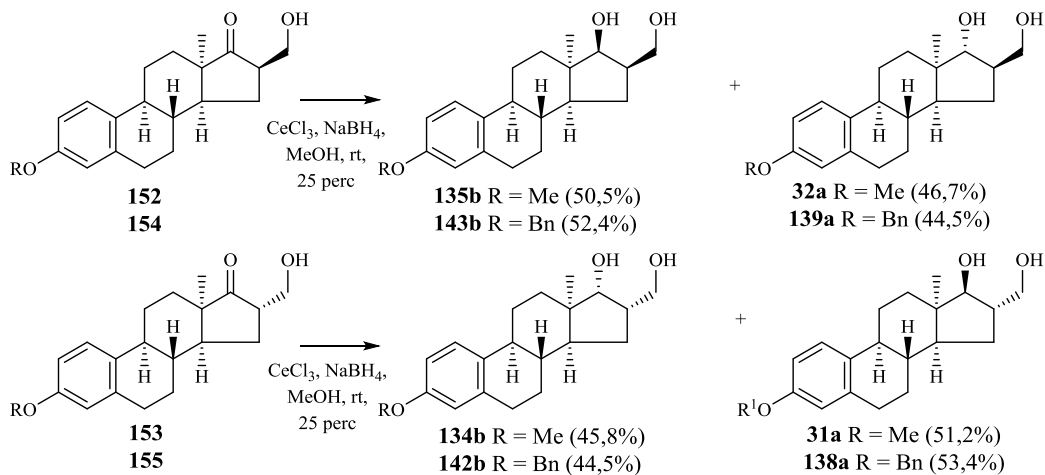
(152–155) oszlopkromatográfias tisztítása után az izolált diasztereomerek arányát a 9. ábrán látható táblázat foglalja össze.



Kiind. anyag	Királis kat.	Termékek (%)	16β:16α arány	Hozam (%)
30	<i>(S,S)</i> - Ru	152 (18,0) + 153 (81,1)	1 : 4,50	99,1
30	<i>(R,R)</i> - Ru	152 (27,5) + 153 (69,4)	1 : 2,52	96,9
137	<i>(S,S)</i> - Ru	154 (17,9) + 155 (79,0)	1 : 4,45	97,7
137	<i>(R,R)</i> - Ru	154 (28,1) + 155 (70,4)	1 : 2,50	98,5

9. ábra

3.19. A 16β-hidroximetil-17-keon (**152**, **154**) származékok *Luche* típusú redukciónal mind a 3-metoxi-, mind a 3-benziloxi-sor esetében azt mutatták, hogy a 16β,17β- (**135b**, **143b**) és a 16β,17α-sztereozimer (**32a**, **139a**) közel azonos arányban képződött a reakció során. Hasonlóképpen a 16α-hidroximetil-17-keon (**153**, **155**) vegyületek *Luche* redukciónja 16α,17α- (**134b**, **142b**) és a 16α,17β-izomerek (**31a**, **138a**) szinte megegyező arányú képződéséhez vezetett. A kétlépéses hidrogénezés/redukció módszer jelentősen leegyszerűsíti a korábban alkalmazott klasszikus szintetikus eljárást (10 ábra).



10. ábra

4. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények (MTMT azonosító: 10064024)

1. **Kiss, A.**; Herman, B. E.; Görbe, T.; Mernyák, E.; Molnár, B.; Wölfling, J.; Szécsi, M.; Schneider, Gy.
Synthesis of novel 17-triazolyl-androst-5-en-3-ol epimers via Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition and their inhibitory effect on 17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase
Steroids **2018**, *135*, 79–91.
IF: 2,523
2. **Kiss, A.**; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Sinka, I.; Zupkó, I.; Schneider, Gy.
Stereoselective synthesis of the four 16-hydroxymethyl-3-methoxy- and 16-hydroxymethyl-3-benzyloxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ol isomers and their antiproliferative activities
Steroids **2018**, *134*, 67–77.
IF: 2,523
3. **Kiss, A.**; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Szöllősi, Gy.; Schneider, Gy.
Improved stereoselective synthesis of 3-methoxy- and 3-benzyloxy-16-hydroxymethyl-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ol isomers by transfer hydrogenation using chiral Ru catalysts
Reac. Kinet. Mech. Cat. **2018**, *125*, 47–53.
IF: 1,515
4. **Kiss, A.**; Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Gyovai, A.; Kulmány, Á.; Zupkó, I.; Schneider, Gy.
Stereoselective synthesis of new type steroid hybrid molecules and their antiproliferative activities
Steroids **2018**, közlésre benyújtva
5. **Kiss, A.**; Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Benke, Zs.; Senobar Tahaei, S. A.; Mahó, S.; Zupkó, I.; Schneider, Gy.
Stereocontrolled synthesis of the four possible 3-methoxy- and 3-benzyloxy-16-triazolylmethylestra-17-ol hybrids and their antiproliferative activities
Steroids **2018**, közlésre benyújtva

Összesített IF: 6,561

5. A doktori értekezés alapjául szolgáló előadások és poszterek

Előadások:

1. **Kiss, A.**; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Sztereoizomer hibrid molekulák előállítása az ösztrán sorban
MTA Szteroid- és Terpenoidkémiai Munkabizottsági ülése, Szeged, Magyarország, 2017. november 27.
2. **Kiss, A.**
Hybrids and conjugates at the focus of steroid research
1st Hungarian-Norwegian Summer School on Bioactive Substance Research, University of Tromsø, Tromsø, Norvégia, 2017. július 15.
3. **Kiss, A.**; Schneider, Gy.
A 16-hidroximetil-13-*epi*-ösztradiol-3-éterek sztereoselektív átalakítása
Innováció a Természettudományban-Doktorandusz Konferencia, Szeged, Magyarország, 2015. szeptember 26.
4. **Kiss, A.**; Huber J.; Zupkó, I.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Synthesis of novel hybrid molecules of estrone
Innováció a Természettudományban-Doktorandusz Konferencia, Szeged, Magyarország, 2014. május 2–3.

Poszterek:

1. **Kiss, A.**; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
The preparation of the four stereoisomers of 16-hydroxymethyl-13-*epi*-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol-3-methyl-, and 3-benzylethers
Xth Joint Meeting in Medicinal Chemistry, Dubrovnik, Horvátország, 2017. június 25–28.
2. **Kiss, A.**; Benke, Zs.; Zupkó, I.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Sztereoizomer hibrid molekulák előállítása az ösztron sorban
MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, Magyarország, 2017. június 19–21.
3. **Kiss, A.**; Zupkó, I.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Ösztránvázis hibrid molekulák előállítása
MKE 2. Nemzetközi Konferencia, Hajdúszoboszló, Magyarország, 2015. augusztus 31.–szeptember 2.
4. **Kiss, A.**; Huber, J.; Zupkó, I.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Investigation of novel hybrid molecules of estrone
16th Tetrahedron Symposium, Berlin, Németország, 2015. június 16–19.
5. **Kiss, A.**; Zupkó, I.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
New 16-substituted estrone hybrids
IXth Joint Meeting in Medicinal Chemistry, Athén, Görögország, 2015. június 7–10.

6. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

1. Fröhlich, T.; **Kiss, A.**; Wölfling, J.; Mernyák, E.; Kulmány, Á.; Minorics, R.; Zupkó, I.; Leidenberger, M.; Friedrich, O.; Kappes, B.; Hahn, F.; Marschall, M.; Schneider, Gy.; Tsogoeva, S.
Synthesis of first artemisinin-estrogen hybrids and study of their activities against human cytomegalovirus, *P. falciparum*, breast and cervical cancer
ACS Med. Chem. Lett. **2018**, közlésre elfogadva
IF: 3,794
2. Gyovai, A.; Minorics, R.; **Kiss, A.**; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Szekeres, A.; Kerekes, E.; Ocsovszki, I.; Zupkó, I.
Antiproliferative properties of newly synthesized 19-nortestosterone analogs without substantial androgenic activity
Front. Pharmacol. **2018**, doi: 10.3389/fphar.2018.00825.
IF: 3,831
3. Sinka, I.; **Kiss, A.**; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.; Ocsovszki, I.; Kuo, C. Y.; Wang, H. C.; Zupkó, I.
Antiproliferative and antimetastatic properties of 3-benzyloxy-16-hydroxymethylene-estradiol analogs against breast cancer cell lines
Eur. J. Pharm. Sciences **2018**, 123, 362–370.
IF: 3,466
4. Schneider, Gy.; **Kiss, A.**; Mernyák, E.; Benke, Zs.; Wölfling, J.; Frank, É.; Bózsity, N.; Gyovai, A.; Minorics, R.; Zupkó, I.
Stereocontrolled synthesis of the four 16-hydroxymethyl-19-nortestosterone isomers and their antiproliferative activities
Steroids **2016**, 105, 113–120.
IF: 2,523
5. Iványi, Z.; Görbe, T.; Szabó, N.; **Kiss, A.**; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
17 β -Priazolil és -pirazolinil-szteroidok szintézise
Magy. Kém. Foly. **2014**, 120, 2–3, 116–122.
IF: -

Összesített IF: 13,614

7. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó előadások és posztterek

Előadások:

1. **Kiss, A.**; Schneider, Gy.; Wölfling, J.
Ösztron hibrid származékok szintézise
Tudományos Diákköri Konferencia, helyi forduló, Szeged, Magyarország, 2014. április 29.
2. **Kiss, A.**; Schneider, G.; Wölfling, J.
Új típusú szteroid hibrid származékok szintézise
Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány és a SZAB Szerves- és Gyógyszerkémiai Munkabizottságának 13. tudományos előadóülése, Szeged, Magyarország, 2014. május 7.
3. **Kiss, A.**; Kovács, I.; Schneider, Gy.; Zupkó, I.; Wölfling, J.
Synthesis of steroid-carboxylic acid conjugates
“Research Cooperation of the University of Szeged and the University of Novi Sad in Development of Anticancer Drug Compounds” (RECODAC), Szeged, Magyarország, 2013. szeptember 20.
4. **Kiss, A.**; Kovács, I. J.; Schneider, G.; Zupkó, I.; Wölfling, J.
Ösztránvázas karbonsav-konjugátumok szintézise
XXXVI. Kémiai Előadói Napok, Szeged, Magyarország, 2013. október 28–30.
5. **Kiss, A.**; Gábor, E.; Mahó, S.
A dihidrotesztoszteron előállítása
Richter Gedeon Nyrt., Budapest, Magyarország, 2013. október 29.

Posztterek:

1. Sinka, I.; Mernyák, E.; **Kiss, A.**; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Ocsovszki, I.; Kuo, C. Y.; Wang, H. C.; Zupkó, I.
Investigation on antiproliferative and antimetastatic properties of estrane analogs modified D-ring against breast cancer cell lines
3rd International Cancer Symposium, Lyon, Franciaország, 2017. szeptember 25–27.
2. Sinka, I.; Mernyák, E.; **Kiss, A.**; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Ocsovszki, I.; Kuo, C. Y.; Wang, H. C.; Zupkó, I.
Investigation of anticancer properties of D-ring modified estrane analogs against a panel of breast cancer cell lines
7th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, Balatonfüred, Magyarország, 2017. október 5–7.
3. Gyovai, A.; Minorics, R.; Bózsity, N.; Schneider, Gy.; Ocsovszki, I.; **Kiss, A.**; Zupkó, I.
19-Nortesztozteron származékok antriproliferatív hatása humán malignus ráksejtvonalakon
FAMÉ 2016: Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs és Élettani Társaságok Közös Tudományos Konferenciája, Pécs, Magyarország, 2016. június 1–4.

4. Gyovai, A.; Minorics, R.; Bózsity, N.; **Kiss, A.**; Ocsovszki, I.; Schneider, Gy.; Zupkó, I.
Antiproliferative effect of 19-nortestosterone analogues on gynecological cancer cell lines
International Conference on Bioscience 2016, Novi Sad, Szerbia, 2016. szeptember 19–21.