

Projekt záró beszámoló

K113150

Lényegi publikációs tevékenység összefoglalása

A kutatáshoz kapcsolódó folyóiratcikkek száma: 28, impakt faktora: 83.278. (Forrás: <https://www.scijournal.org>).

Ebből a pályázat azonosítószámával ellátott folyóiratcikkek száma: 20, impakt faktora: 58.598.

Külföldi (Németország [10-12, 17, 20, 21, 27], Szlovénia [16], Taiwan [25]) együttműködések keretében közzétett folyóiratcikkek száma: 9, össz-impakt faktora: 26.217.

A köszönetnyilvánításban a pályázati azonosító feltüntetésével megvédett doktori értekezések száma: 3. [13, 15, 22]

A kutatáshoz kapcsolódó folyóiratcikkek (28) és doktori értekezések (3) listája a dokumentum végén található. Technikai okokból (importálás miatt) az impakt faktorokat az NKFI felület „Közlemények” fül listájában a cikkek túlnyomó többségénél nem sikerült feltüntetni. A dokumentumvégi lista csak e két kategória közleményeit tartalmazza, a cikkek esetében az impakt faktorokkal együtt.

Az elért eredmények ismertetése

A 13 α -öszttront és annak 3-as helyzetben védett származékait halogénezttük, elektrofil forrásként *N*-bróm- vagy *N*-jódszukcinimidet alkalmazva. A 3-as szubsztituens minőségétől függően, különböző regio- és kemoszelektivitással nyertük a monohalo- (2- vagy 4-) és/vagy dihalo (2,4-) származékokat. Ezen vegyületek képezik az alapját a további, szubsztituált fenilacetilénekkel történő, Pd-katalizált Sonogashira-keresztkapcsolási reakcióknak. [1, 15] Az új halogénvegyületek 17 β -HSD1 enzimre gyakorolt inhibitor hatását *in vitro* radiosubsztrát inkubációs módszerrel vizsgáltuk az SZTE ÁOK I. számú Belgyógyászati Klinikájának Endokrinológiai Laboratóriumával együttműködve. Számos tesztvegyület szubmikromólos IC₅₀-értékkel gátolta az enzim működését [7, 15, 16].

Megvalósítottuk a szteroid-nukleozid hibridek szintézisét. Olyan szteroid-alkint konjugáltunk a nukleozid-azidokkal, amely önmagában már hordozza a sejtosztódást gátló hatást. Az azidocsoportot a nukleozidok 5'-szénatomjára építettük (tozil-azid cserével). Az azidonukleozidok szteroid-alkinhez való konjugálását Cu(I)-katalizált azid-alkin click-reakcióval (CuAAC) valósítottuk meg [2]. A célvegyületeket sejtalapú és egyéb *in vitro* biológiai vizsgálatoknak is alávetettük. A sejtosztódást gátló hatás vizsgálata több tumoros humán reprodukív rendszeri sejtvonalon történt, az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetével együttműködve. A 17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 1 enzim (17 β -

HSD-1) gátlására gyakorolt hatás vizsgálatát radiosubsztrát inkubációs módszerrel végeztük az SZTE I. számú Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriumával együttműködésben, humán placenta citoszolt alkalmazva enzimforrásként. A sejtes vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a nukleoziddal történő konjugálás a benzilaziddal valóhoz képest hátrányos a sejtosztódás-gátlás szempontjából. Feltételezhetően a nukleozid-konjugátumok sejtbe való bejutása akadályozott, ugyanis a dezacetilezett nukleozid-konjugátumok a peracetilezetettekhez képest gyengébb hatást mutattak. A 17 β -HSD 1 enzimgátlási vizsgálatok szerint a 3-as helyzetbe nukleozid beépítése rontja az alapvegyület inhibitor hatását.

Olyan alapvegyületek előállítását és *in vitro* 17 β -HSD 1 gátlási vizsgálatát is elvégeztük, amelyek további származékok tervezéséhez fontos adatokat szolgáltathatnak [3]. Így előállítottuk a 13-epimer ösztرونok, D-szekoalkoholok és D-szekooximok 3-as helyzetben hidroxil, metiléter vagy benziléter funkciót tartalmazó származékait, és elvégeztük azok összehasonlító enzimgátlási vizsgálatait. Arra a megállapításra jutottunk, hogy a 13 α -ösztرون, a 13 β -D-szekoalkohol és -szekooxim kiváló enzimgátlók. Ezen alapvegyületek tehát új utat nyitnak meg a 17 β -HSD 1 enzim inhibitorok fejlesztésére irányuló kutatásban, ugyanis napjainkig egy szteroid-alapú inhibitor sem került klinikai kipróbálásra a fennálló ösztrogen aktivitása miatt. Az általunk vizsgált vázmódosított 13-epimerek és/vagy szekoösztرونok esetében számottevő hormonális aktivitással nem kell számolnunk.

A 3-as helyzetben 17-hidroxi-16-hidroximetil-ösztرون származékok Birch-redukciójával előállítottuk a megfelelő 19-nor-tesztoszteron származékokat. Szerkezet-hatás összefüggések megállapítása céljából a 17-hidroxi-19-nor-tesztoszteron epimerek szintézisét is megvalósítottuk. A 17 α -epimer észter származékait a 17 β -hidroxivegyület inverziós észterképzési, Mitsunobu-reakciójával képeztük, alkil-, illetve aril-karbonsavak felhasználásával. Az észterek Zemplén-szerinti dezacetilezése vezetett a kívánt 17 α -19-nor-tesztoszteronhoz. Az előállított diolok, a 17 α -hidroxivegyület és annak észter származékai *in vitro* vizsgálatra kerültek az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében. A tesztvegyületek sejtosztódásra gyakorolt hatását számos tumoros humán reprodukív rendszeri és egy intakt sejtvonalon vizsgálták, MTT-módszer segítségével. A 17 α -19-nor-tesztoszteron bizonyult legpotensebb sejtosztódást gátló vegyületnek, szubmikromólos IC₅₀-értékkel. Kiemelendő, hogy a 17 α -19-nor-tesztoszteron szelektíven gátolta a HeLa méhnyak karcinóma sejtek osztódását, a többi tumoros, illetve az intakt sejtvonal osztódását nem befolyásolta. [4]

Előállítottuk a C-13 epimer D-szekoalkoholok fenolos OH-n propargilezett származékait azzal a céllal, hogy CuAAC reakciókhoz alkalmas terminális alkineket nyerjünk [5, 13]. A szekoszteroid-alkineket benzilazidokkal reagáltatva triazol-származékokat nyertünk. Az új vegyületek *in vitro* vizsgálatra kerültek. A tesztvegyületek sejtosztódásra gyakorolt hatását számos tumoros humán reprodukív rendszeri és egy intakt sejtvonalon vizsgálták, MTT-módszer segítségével. Az új triazolok sejtosztódásra gyakorolt hatását elemezve megállapítható, hogy a szekoalkohol-benzilazid konjugátumok jelentősen gátolják egyes tumorsejtek osztódását, több esetben szubmikromólos IC₅₀-értékkel. Kitűnt, hogy a 13 β -származékok általában potensebbek 13 α -megfelelőiknél, de egy 13 α -származék is kiemelkedő antiproliferatív hatást mutatott. A legpotensebb vegyület hatás-mechanizmusának felderítésére is tettünk kísérleteket. Megállapítottuk, hogy a vegyület apoptózist indukál két különböző HPV-státuszú méhnyak tumoros sejtvonalban, de nem

befolyásolja az egészséges humán fibroblaszt osztódását, tehát tumorszelektívnek tekinthető. A sejtciklust az M-fázisban állítja le, jelentősen fokozza a tubulin fehérje polimerizációjának sebességét, és gátolja a HeLa sejtek migrációját és invázióját. Mindezek alapján elmondható, hogy ez a D-szekoalkohol-benzilazid konjugátum ígéretes alapja lehet tumorszelektív vegyületek kifejlesztésének. [8]

A 13 α -ösztрон sorban is előállítottuk a négy lehetséges diasztereomer 17-hidroxi,16-hidroximetil-származékot a célból, hogy hibridvegyületek képzésének alapanyagául szolgálhassanak. [6, 13]

A halogénezett 13 α -ösztрон és 3-metiléterének aromás gyűrűjéhez Sonogashira-kapcsolási reakciókban fenilacetiléneket kapcsoltunk. A reakciókat mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre. Hatékony C-C kapcsolási eljárásokat dolgoztunk ki 2-es és 4-es regioizomerek előállítására. Egyes kiválasztott vegyületek transzfer hidrogénezését is megvalósítottuk. A 3-metiléterek ilyen körülmények között a megfelelő fenilalkenil-származékokká, míg a 3-OH vegyületek kondenzált vázas benzofuránokká alakultak. [7, 15]

Monoszacharid-azidokat és nukleozid-azidokat állítottunk elő. A D-glükóz, D-mannóz, D-galaktóz és D-ribóz monoszacharidokat vízmentes nátrium-acetát és ecetsavanhidrid oldatában-olvadékában peracetileztük, majd az 1-es helyzetű acetátokat ón-tetraklorid segítségével, trimetilszilil-azid reagenssel azidocsoportra cseréltük, így jutottunk a megfelelő peracetyl-1-azido-monoszacharidokhoz. D-glükózból, D-mannózból és D-ribózból 1-metil-glikozidot képeztünk, majd minden esetben a primer hidroxilcsoportot tozil-kloriddal tozileztük. Ezután a szabadon maradt szekunder hidroxilokat benzoil védőcsoporttal láttuk el, benzoil-kloridot alkalmazva. Az így oldhatóbbá tett monoszacharidok tozilcsoportját nátrium-aziddal azidra cseréltük, és megkaptuk a benzoilcsoporttal védett monoszacharid metil-glikozidok megfelelő (6-os illetve ribóz esetén 5-ös helyzetű) azid származékait. Nukleozid-azidokat is képeztünk. *N*-benzoil-5'-deoxi-5'-azido-3'-acetyl-2'-deoxiadenozint és deoxicitidin, valamint 5'-deoxi-5'-azido-3'-acetyl-timidint állítottunk elő a megfelelően védett, de 5'-szabad hidroxilt tartalmazó nukleozid előállítását követően 5'-tozilezéssel, majd azt követő tozil-azid cserével. [9]

Nemcsak a 13 α -ösztрон sorban, hanem a természetes ösztрон sorban is végrehajtottunk C-C keresztkapcsolási reakciókat német együttműködő partnerünk részvételével. Az ösztрон A-gyűrűjének brómozását követően Suzuki-Miyaura kapcsolásokkal különböző szubsztituált származékokat állítottunk elő. A 3-as helyzetű hidroxilcsoport jelenlétének köszönhetően ciklizációs reakciók végrehajtására is lehetőségünk nyílt, így jutottunk különböző benzofurán vagy benzokumarin származékokhoz. Egyes 4-arilösztронok szubmikromólos lipáz inhibitornak bizonyultak. [10]

A D-gyűrűn is sikerült keresztkapcsolási reakciókat végrehajtanunk. A D-gyűrűn α,β -telítetlen keton rendszert (exo-metilén funkcióval) kialakítva Suzuki-Miyaura vagy Mizoroki-Heck reakcióban 16-*E*-arilidén származékokat állítottunk elő. A Suzuki-Miyaura kapcsolások a 13 α -ösztрон sorban történtek, különbözőképpen szubsztituált arilbórsavakat alkalmazva reagensként. A bórsavak elektronküldő vagy

elektronszívó szubsztituensei nem befolyásolták lényegesen a reakciók kimenetelét. A Mizoroki-Heck reakciók hozamát az alkalmazott arilhalogenidek elektronikus sajátosságai döntően befolyásolták. [11, 12]

A 3-metoxi- vagy a 3-benziloxi-16-hidroximetilidén-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on 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 -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on termékeket nyertük. A 16 β -hidroximetil-17-keetonok Luche típusú redukcióval mind a 3-metoxi-, mind a 3-benziloxi-sor esetében azt mutatták, hogy a 16 β ,17 β - és a 16 β ,17 α -sztereoizomer közel azonos arányban képződött a reakció során. Hasonlóképpen a 16 α -hidroximetil-17-keetonok Luche redukciója 16 α ,17 α - és a 16 α ,17 β -izomerek szinte megegyező arányú képződéséhez vezetett. A kétlépéses hidrogénezés/redukció módszer jelentősen leegyszerűsíti a korábban alkalmazott klasszikus szintetikus eljárást. [14, 22]

Artemizinin-ösztroon hibrideket állítottunk elő és együttműködésben vizsgáltuk *in vitro* azok biológiai aktivitását malária paraziták (*Plasmodium falciparum* 3D7), humán citomegalovírus (HCMV) és humán reprodukív rendszerei tumoros sejtvonalakon (MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-361, T47D, HeLa, SiHa, C33A). Mindhárom biológiai aktivitást tekintve nano- vagy szubmikromólos hatást értünk el. [17]

Új 17 α -szubsztituált 19-nortesztozteron származékokat állítottunk elő. Egyes halogéntartalmú képviselők hatékony antiproliferatív szerekeknek bizonyultak több humán reprodukív rendszerei sejtvonalon is. A legpotensebb vegyület hatásának mechanizmusát is sikerült megállapítanunk. [18]

Munkánk során hatékony mikrohullámú Buchwald-Hartwig kapcsolási módszert dolgoztunk ki, amely új, 2-es és 4-es pozícióban anilinekkel szubsztituált 13 α -ösztroon származékokat eredményezett. Az előállított származékok a későbbiekben ígéretes 17 β -HSD1 gátlók, egyben tumorelles hatóanyagok lehetnek. [15, 19]

A 16-*E*-(trifilioximetilidén)-3-metoxi- α -ösztroon Suzuki-Miyaura reakciói lehetővé tették különböző 16-*E*-arilidén-3-metoxi- α -ösztroonok kényelmes szintézisét jó vagy magas hozammal és kiváló *E*-szelektivitással. Mind az elektronban gazdag, mind az elektronban szegény bórsavakat sikeresen lehetett alkalmazni. [20]

4-Bróm-3-*O*-trifililösztroon 2 lépésben szintetizáltuk az ösztroonból, és sikeresen alkalmaztuk kemoszelektív palládium-katalizált Suzuki-Miyaura-reakciókban. A ligandumok és oldószerek variálásával szelektíven végeztünk mono- és bisz-arilezéseket. Összesen 19 mono- és bisz-arilezett ösztroon származékot szintetizáltunk optimalizált körülmények között, nagy hozammal. Több termék atrop izomériát mutatott, amit NMR-spektroszkópiával részletesen tanulmányoztunk. [21]

A 17 α - és a 17 β -azidoandroszt-5-én-3 β -ol epimerek és fenilacetilének regioszelektív Cu(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíciójával szubsztituált triazolokat állítottunk elő. Az újonnan szintetizált vegyületek C_{17,20}-liáz enzim működését befolyásoló hatását *in vitro* radiosubszttrát inkubációval vizsgáltuk együttműködésben. Kitűnt, hogy egyes triazolok hatékony enzimgátlók, ezáltal tumorelles hatással rendelkeznek. [22, 23]

A 16-hidroximetilén-3-metoxi-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ont és 3-benziloxi származékát redukálva olyan *cisz*- vagy *transz*-1,3-diol rendszert alakítottunk ki a 13 α -ösztro D-gyűrűjén, amely bifunkciós vegyület számos további átalakítási lehetőséget nyújt. A diolok több humán reprodukív rendszeri tumor sejtvonalon (HeLa, A2780, MCF-7, T47D, MDA-MB-231 és MDA-MB-361) jelentős sejtosztódás-gátlást mutattak. [22, 24]

A 3-as és/vagy 16-os helyzetben módosított ösztrodiol származékok hatékony antiproliferatív és antimetasztatikus szerekeknek bizonyultak a tripla negatív emlőtumor sejtvonalon (MDA-MB-231). A vegyületek tumorelles hatásukat egy új célpontot támadva fejtették ki. [25]

Különböző ösztro származékokat szintetizáltunk, amelyek különféle 15 β -oxa-kapcsolt szubsztituenseket és hidrox-, metox-, benzilox- és szulfamátcsoportokat tartalmaznak a C-3 helyzetben. A vegyületek potenciális 17 β -HSD1 inhibitorok. Megállapítást nyert, hogy számos származék esetében jelentősek az IC₅₀-értékek a szubsztituáltlan molekulához képest. [26]

Kidolgoztuk az ösztro-bisz(triflát) egyszerű, regioszelektív arilezését Suzuki-Miyaura reakcióval. A monoarilezés szelektíven hajtható végre a D-gyűrűn, jó vagy kiváló hozammal. a módszer jól alkalmazható két különböző arilszubsztituenst tartalmazó ösztrook szintézisére. [27]

A 10-aminovindolint és a 17-dezacetilvindolint 5 α -dihidrotesztoszteron-hemiszukcináttal és 19-nortesztoszteron-hemiszukcináttal kapcsoltuk. Ennek eredményeként négy vindolin-szteroid hibridet szintetizáltunk egy szukcinát-linkeren keresztül. Az egyik új hibrid vegyület jelentős rákellenes hatást mutatott *in vitro* vastagbélrák és melanoma sejtvonalak esetében. [28]

A 3-metoxi- és 3-benziloxiösztro-1,3,5(10)-trién-17-olok négy lehetséges izomerjét 16-*p*-toziloxi-metil- vagy 16-brómmetil-származékokon keresztül alakítottuk át a 3-metoxi- és 3-benziloxi-16-azidometilösztro(1,3,5(10)-trién származékokká. Ezeknek a vegyületeknek a különböző terminális alkénnel történő regioszelektív Cu(I)-katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciója új 1,4-diszubsztituált diasztereomereket eredményezett. A szerkezetileg rokon triazolok antiproliferatív aktivitását *in vitro* mikrokultúras tetrazólium tesztel határoztuk meg négy nőgyógyászati eredetű rosszindulatú humán sejtvonalon (Hela, SiHa, MCF-7 és MDA-MB-231). [22, 29]

Az új típusú ösztro hibrid molekulák előállításához 3-metoxi- és 3-benziloxi-17 β ,16 β -epoximetilén-estra-1,3,5(10)-triéneket választottunk kiindulási anyagként.

Ezeket a szteroid-oxetánokat $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jelenlétében etilénlikollal 3-metoxi- és 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-hidroxibutyl-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trien-17 β -olokká alakítottuk át. A terminális hidroxilcsoport jódozásával jódszármazékokat kaptunk, amelyek 3-O-alkileztünk aszkorbinsavval. Ugyanezen eljárás szalicilsavval 2-O-alkilezett szalicilsav-származékokhoz vezetett. A jódszármazékok NaN_3 -dal nukleofil cserereakcióban vettek részt, amely a megfelelő azidovegyületeket eredményezte. Ezeket a származékokat azid-alkin (CuAAC) reakciónak vetették alá fenilacetilénnel és *p*-szubsztituált származékaikkal, hogy 1,4-szubsztituált triazolokat képezzenek. Egyes származékok redukciója hidrazin-hidráttal Raney Ni jelenlétében a megfelelő aminoszármazékokat eredményezte. Ezeket a vegyületeket különböző szubsztituált benzoésavakkal reagáltattuk tovább, hogy terminális benzamido származékokat kapjunk. Egyes származékok *in vitro* antiproliferatív aktivitását MTT-tesztekkel határoztuk meg humán adherens rákos sejtvonalakon (A2780, MCF-7, MB-231 és SiHa 231). [22, 30]

Az öszttron sorba tartozó új D-kondenzált 2-pirazolinok mikrohullámmal támogatott szintézisét hatékonyan végeztük el szteroid enonokból és hidrazinszármazékokból kiindulva. A 16-benzilidén-öszttron-3-metil-éter hidrazinnal, ecetsavban végzett gyűrűzárási reakciója két 16,17-cisz kondenzált pirazolin 2:1 diasztereomer keverékét eredményezte, ami mind a sztereoszelektivitás, mind a termékszerkezet tekintetében ellentétes a korábbi irodalmi adatokkal. Egy mesztranolból származó telítetlen keton ciklizációs reakciói különböző arilhidrazinokkal savas etanolban azonban jó vagy kiváló hozammal adták a heterociklusos termékeket, függetlenül az alkalmazott reagensek aromás gyűrűjén lévő szubsztituensektől. Az MW körülmények lehetővé tették a *p*-nitrofenil-hidrazin gyűrűzárási reakcióját is, amely hagyományos hőközléssel kedvezőtlen. Az átalakítások továbbá sztereoszelektíven 16,17-cisz gyűrűkapcsolattal rendelkező heterociklusos vegyületekhez vezettek anélkül, hogy érzékenyek lettek volna a spontán pirazolokká történő oxidációra. [31]

	Közlemény	Típus	IF	NKFI köszönet- nyilvánítás
1	Bacsa Ildikó, Jójárt Rebeka, Schneider Gyula, Wölfling János, Maróti Péter, Herman Bianka Edina, Szécsi Mihály, Mernyák Erzsébet: Synthesis of A-ring halogenated 13alpha-estrone derivatives as potential 17beta-HSD1 inhibitors , STEROIDS 104: pp. 230-236., 2015	folyóiratcikk	2.858	igen
2	Brigitta Bodnár, Erzsébet Mernyák, János Wölfling, Gyula Schneider, Bianka Edina Herman, Mihály Szécsi, Izabella Sinka, István Zupkó, Zoltán Kupihár, Lajos Kovács: Synthesis and biological evaluation of triazolyl 13α-estrone–nucleoside bioconjugates , MOLECULES 21: (9) , 2016	folyóiratcikk	3.229	igen
3	Herman BE, Szabó J, Bacsa I, Wölfling J, Schneider G, Bálint M, Hetényi C, Mernyák E, Szécsi M: Comparative investigation of the in vitro inhibitory potencies of 13-epimeric estrones and D-secoestrone towards 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 , J ENZYM INHIB MED CH 31: (Suppl. 3) 61-69, 2016	folyóiratcikk	4.172	igen
4	Schneider Gyula, Kiss Anita, Mernyák Erzsébet, Benke Zsanett, Wölfling János, Frank Éva, Bózsity Noémi, Gyovai András, Minorics Renáta, Zupkó István: Stereocontrolled synthesis of the four 16-hydroxymethyl-19-nortestosterone isomers and their antiproliferative activities , STEROIDS 105: pp. 113-120., 2016	folyóiratcikk	2.880	igen
5	Szabo J, Jerkovics N, Schneider G, Wölfling J, Bózsity N, Minorics R, Zupko I, Mernyak E: Synthesis and in Vitro Antiproliferative Evaluation of C-13 Epimers of Triazolyl-d-Secoestrone Alcohols: The First Potent 13alpha-d-Secoestrone Derivative. , MOLECULES 21: (5) , 2016	folyóiratcikk	3.229	igen
6	Szabó Johanna, Pataki Zoltán, Wölfling János, Schneider Gyula, Bózsity Noémi, Minorics Renáta, Zupkó István, Mernyák Erzsébet: Synthesis and biological evaluation of 13α-estrone derivatives as potential antiproliferative agents , STEROIDS 113: 14-21, 2016	folyóiratcikk	2.880	igen
7	Bacsa I, Jojart R, Wölfling J, Schneider G, Herman BE,	folyóiratcikk	2.395	igen

	Szecsí M, Mernyak E: Synthesis of novel 13 alpha-estrone derivatives by Sonogashira coupling as potential 17 beta-HSD1 inhibitors , BEILSTEIN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 13: pp. 1303-1309., 2017			
8	Bózsity Noémi, Minorics Renáta, Szabó Johanna, Mernyak Erzsébet, Schneider Gyula, Wölfling János, Wang Hui-Chun, Wu Chin-Chung, Ocsovszki Imre, Zupkó István: Mechanism of antiproliferative action of a new D-secoestrone-triazole derivative in cervical cancer cells and its effect on cancer cell motility , JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY 165: pp. 247-257., 2017	folyóiratcikk	4.048	igen
9	Brigitta Bodnár, Erzsébet Mernyak, Johanna Szabó, János Wölfling, Gyula Schneider, István Zupkó, Zoltán Kupihár, Lajos Kovács: Synthesis and in vitro investigation of potential antiproliferative monosaccharide-D-secoestrone bioconjugates , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 27: (9) pp. 1938-1942., 2017	folyóiratcikk	2.577	igen
10	Ivanov A, Abida Ejazd S, Jawad Ali Shah S, Ehlers P, Villinger A, Frank É, Schneider G, Wölfling J, Rahman Q, Iqbal J, Langer P: Synthesis, Functionalization and Biological Activity of Arylated Derivatives of (+)-Estrone , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY 25: (3) pp. 949-962., 2017	folyóiratcikk	3.028	nem
11	Jopp S, Liesegang M, Ehlers P, Frank É, Schneider G, Wölfling J, Villinger A, Langer P: Palladium-Catalysed Sonogashira Reactions of 16-(Hydroxymethylidene)-3-methoxy-α-estrone , SYNLETT 28: (19) pp. 2647-2649., 2017	folyóiratcikk	2.290	nem
12	Riebe S, Jopp S, Ehlers P, Frank É, Schneider G, Wölfling J, Villinger A, Langer P: Synthesis of 16-E-([aryl]idene)-3-methoxy-estrones by a Palladium catalysed Mizoroki-Heck reaction , TETRAHEDRON LETTERS 58: (29) pp. 2801-2803., 2017	folyóiratcikk	2.187	igen
13	Zóka (Szabó) Johanna: Biológiailag aktív konjugátumok szintézise módosított ösztrán vázon , SZTE Doktori Repozitórium, 2017	disszertáció	-	igen
14	Anita Kiss, Erzsébet Mernyak, János Wölfling, György Szöllősi, Gyula Schneider: Improved stereoselective	folyóiratcikk	1.497	igen

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, REACTION KINETICS MECHANISMS AND CATALYSIS 125: (1) pp. 47-53., 2018

- | | | | | |
|----|---|---------------|-------|------|
| 15 | Bacsa Ildikó: Ösztrán vázas vegyületek A- és D-gyűrűben történő módosítása , SZTE Doktori Repozitórium, 2018 | disszertáció | - | igen |
| 16 | Bacsa Ildikó, Herman Bianka Edina, Jójárt Rebeka, Herman Kevin Stefan, Wölfling János, Schneider Gyula, Varga Mónika, Tömböly C, Rizner Tea Lanisnik, Szécsi Mihály, Mernyák Erzsébet: Synthesis and structure-activity relationships of 2- and/or 4-halogenated 13β- and 13α-estrone derivatives as enzyme inhibitors of estrogen biosynthesis , JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY 33: (1) pp. 1271-1282., 2018 | folyóiratcikk | 4.351 | nem |
| 17 | Froehlich Tony, Kiss Anita, Wölfling Janos, Mernyak Erzsébet, Kulmany Agnes E., Minorics Renata, Zupko Istvan, Leidenberger Maria, Friedrich Oliver, Kappes Barbara, Hahn Friedrich, Marschall Manfred, Schneider Gyula, Tsogoeva Svetlana B.: Synthesis of Artemisinin-Estrogen Hybrids Highly Active against HCMV, P-falciparum, and Cervical and Breast Cancer , ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 9: (11) pp. 1128-1133., 2018 | folyóiratcikk | 3.740 | igen |
| 18 | Gyovai, A., Minorics, R., Kiss, A., Mernyák, E., Schneider, G., Szekeres, A., Kerekes, E., Ocsovszki, I., Zupkó, I.: Antiproliferative properties of newly synthesized 19-nortestosterone analogs without substantial androgenic activity , FRONTIERS IN PHARMACOLOGY, 9: art. no. 825., 2018 | folyóiratcikk | 3.966 | igen |
| 19 | Ildikó Bacsa, Dávid Szemerédi, János Wölfling, Gyula Schneider, Lilla Fekete, Erzsébet Mernyák: The first Pd-catalyzed Buchwald-Hartwig aminations at C-2 or C-4 in the estrone series , BEILSTEIN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 14: pp. 998-1003., 2018 | folyóiratcikk | 4.833 | nem |
| 20 | Jopp S, Liesegang M, Ehlers P, Frank É, Schneider G, Wölfling J, Langer P: Synthesis of novel 16-E-(arylidene)-3-methoxy-α-estrones via a palladium catalysed Suzuki-Miyaura reaction , TETRAHEDRON | folyóiratcikk | 2.351 | nem |

LETTERS 59: (1) pp. 26-28., 2018

- Jopp S, Wallaschkowski T, Ehlers P, Frank E, Schneider G, Wölfling J, Mernyák E, Villinger A, Langer P:
- 21 **Chemoselective Suzuki-Miyaura reactions of 4-bromo-3-O-triflyl-estrone. Synthesis and atropisomerism of arylated estrones**, TETRAHEDRON 74: (23) pp. 2825-2836., 2018 folyóiratcikk 2.493 nem
- 22 Kiss Anita: **Szteroid hibridek sztereoszelektív szintézise**, SZTE Doktori Repozitórium, 2018. disszertáció - igen
- Kiss Anita, Herman Bianka Edina, Görbe Tamás, Mernyák Erzsébet, Molnár Barnabás, Wölfling János, Szécsi Mihály, Schneider Gyula: **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/C17,20-lyase**, STEROIDS 135: pp. 79-91., 2018
- 23 **17-triazolyl-androst-5-en-3-ol epimers via Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition and their inhibitory effect on 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase**, STEROIDS 135: pp. 79-91., 2018 folyóiratcikk 2.142 igen
- Kiss Anita, Mernyák Erzsébet, Wölfling János, Sinka Izabella, Zupkó István, Schneider Gyula: **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 134: pp. 67-77., 2018
- 24 **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 134: pp. 67-77., 2018 folyóiratcikk 2.142 igen
- Sinka I, Kiss A, Mernyák E, Wölfling J, Schneider G, Ocsóvszki 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**, EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 123: pp. 362-370., 2018
- 25 **3-benzyloxy-16-hydroxymethylene-estradiol analogs against breast cancer cell lines**, EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 123: pp. 362-370., 2018 folyóiratcikk 3.752 igen
- Herman Bianka Edina, Kiss Anita, Wölfling János, Mernyák Erzsébet, Szécsi Mihály, Schneider Gyula: **Synthesis of substituted 15 β -alkoxy estrone derivatives and their cofactor-dependent inhibitory effect on 17 β -HSD1**, JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY 34: (1) pp. 1271-1286., 2019
- 26 **Synthesis of substituted 15 β -alkoxy estrone derivatives and their cofactor-dependent inhibitory effect on 17 β -HSD1**, JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY 34: (1) pp. 1271-1286., 2019 folyóiratcikk 4.850 igen
- Jopp Stefan, Ehlers Peter, Frank Eva, Mernyák Erzsébet, Schneider Gyula, Wölfling János, Villinger Alexander, Langer Peter: **Site-Selective Synthesis of 3,17-Diaryl-1,3,5,16-estratetraenes**, SYNLETT 30: pp. folyóiratcikk 2.025 nem

A-E., 2019

- Keglevich A., Zsiros V., Keglevich P., Szigetvári Á., Dékány M., Szántay C. Jr., Mernyák E., Wölfling J.,
28 Hazai L.: ***Synthesis and in vitro antitumor effect of new vindoline-steroid hybrids***, CURRENT ORGANIC CHEMISTRY 23: (8) pp. 959-967., 2019 folyóiratcikk 1.988 igen
- Kiss Anita, Wölfling János, Mernyák Erzsébet, Frank Éva, Benke Zsanett, Ashkan Senobar Tahaei Seyyed, Zupkó István, Mahó Sándor, Schneider Gyula:
29 ***Stereocontrolled synthesis of the four possible 3-methoxy and 3-benzyloxy-16-triazolyl-methyl-estra-17-ol hybrids and their antiproliferative activities***, STEROIDS 152: 108500, 2019 folyóiratcikk 2.033 igen
- Kiss Anita, Wölfling János, Mernyák Erzsébet, Frank Éva, Gyovai András, Kulmány Ágnes, Zupkó István, Schneider Gyula: ***Stereoselective Synthesis of New Type of Estradiol Hybrid Molecules and their Antiproliferative Activities***, STEROIDS 148: pp. 63-72., 2019 folyóiratcikk 2.033 igen
- Mótyán G, Molnár B, Wölfling J, Frank É: ***Microwave-Assisted Stereoselective Heterocyclization to Novel Ring D-fused Arylpyrazolines in the Estrone Series***, MOLECULES 24: (3) p. 569., 2019 folyóiratcikk 3.309 nem