

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Die Thesen der Doktorarbeit (Ph.D)

Kísérletek glikozilidén-spiro-heterociklusok előállítására

Untersuchungen zur Herstellung von Glycosylden- spiro-Heterozyklen

Páhi, András

Témavezető/Doktorvater: Dr. Somsák, László



DEBRECENI EGYETEM/UNIVERSITÄT DEBRECEN

Kémiai Tudományok Doktori Iskola/Chemische Graduiertenschule

Debrecen, 2014

1. Die Vorgeschichte und die Zielsetzungen der Dissertation

Die Spirozyklen sind polyzyklische Verbindungen, deren Ringe nur an einem sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatom verbunden sind.

Die Spiroderivative werden von optischer, elektronischer und pharmazeutischer Industrie oft verwendet. Der Grund des optischen Verbrauches ist die Wirkung des Lichtes oder der Wärme auf einige Verbindungen, die ihre Farben dadurch reversibel verlieren. Diese Wirkung wird bei der Herstellung der nachdunkelnden Linsen bei Sonnenlicht verwendet. Der elektronische Verbrauch basiert auf der Spirozyklisation von zwei oder mehreren π -Systemen mit delokalisierten Elektronen. Solche Moleküle werden bei der Produktion organischer Elektrolumineszenzvorrichtungen (OLEDs), der Solarzellen verwendet.

Unter den pharmazeutisch wichtig, natürlichen und synthetischen Materialien kommen viele Spiroderivaten vor. Das Hydantocidin ist ein anomerer Spirozyklus, das die Aufmerksamkeit auf die Spirokohlenhydrate gerichtet hat und hat zahlreiche Untersuchungen angestossen. Die spiroheterozyklischen Derivate des Benzopyranes und des Succinimides sind Aldosereduktase Inhibitoren, mit denen die Diabetes-Komplikationen behandelbar sind.

Die Zuckerkrankheit (diabetes mellitus) ist heutzutage eine der schnellsten verbreitenden Volkskrankheiten, wofür es noch keine kausale Therapie gibt. Das grösste Risiko der verlängerten Krankheit ist die Erscheinung der Komplikationen, die Ärzte stimmen hierfür dabei zu, dass die Beibehaltung des normalen Blutzuckerwertes als symptomatische Behandlung fortgesetzt werden sollte. Die derzeit verfügbaren hypoglykämischen Medikamenten erweisen sich im Drittel der Fällen als unwirksam, haben viele Nebenwirkungen und bei der Verwendung der wirksamen Medikamenten tritt Toleranz auf.

Bei dem nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus erhöht sich die Glucosebildung in der Leber, die aus der Glykogenolyse und aus der Glukoneogenese besteht. Mit den Inhibitoren des GP Enzymes kann der Prozess der Glykogenolyse formal verhindert werden, aber es wurde bezeichnet, dass die in der Glukoneogenese bildete Glukose die Glykogenolyse durchquert, so kann man gleichzeitig in beide Prozessen eingreifen. Wenn kein Glukose-1-phosphat aus dem Glykogen entstehen kann, dann sinkt der Blutglucosewert, so kann die Zuckerkrankheit behandelt werden.

Viele Inhibitoren des GP Enzymes sind bekannt, wie zum Beispiel die *N*-Glykosyl-*N'*-Acylharnstoffe, *N*- und *C*-Glykosyl Heterozyklen, die Iminozucker und die anomeren Spiroderivaten. Während meiner Doktorarbeit habe ich die Herstellung neuer anomeren Spiroderivaten untersucht*. Die Ziele waren die Synthese solcher Spiroderivaten, die

* In dieser These verwende ich die Verbindungsnummer der Doktorarbeit

nützliche Strukturelemente mit guter Inhibitionsfähigkeit haben (Abb. 1). Das Spiro-Thiohydantoin (**13**) kann die gute Inhibitionsfähigkeit der **Oxo-Gruppe** bedanken, die im α -Kanal des GP Enzymes passt. Bei dem Spiro-Oxathiazolin (**36**) fehlt dieses Strukturelement, aber es verfügt über **eine grosse raumfüllende, apolare Gruppe in Position 3**, die im β -Kanal des GP Enzymes passt. Das Acylimino-thiazolon (**174**) enthält funktionelle Gruppen in beiden Richtungen, aber die **=NCO-** Gruppe hat ungünstige Wirkung auf die Bindung zwischen dem Inhibitor und dem Enzym. Aus diesem Grund wurde die Synthese der Spiroderivate vom Typ **175** als Ziel gesetzt.

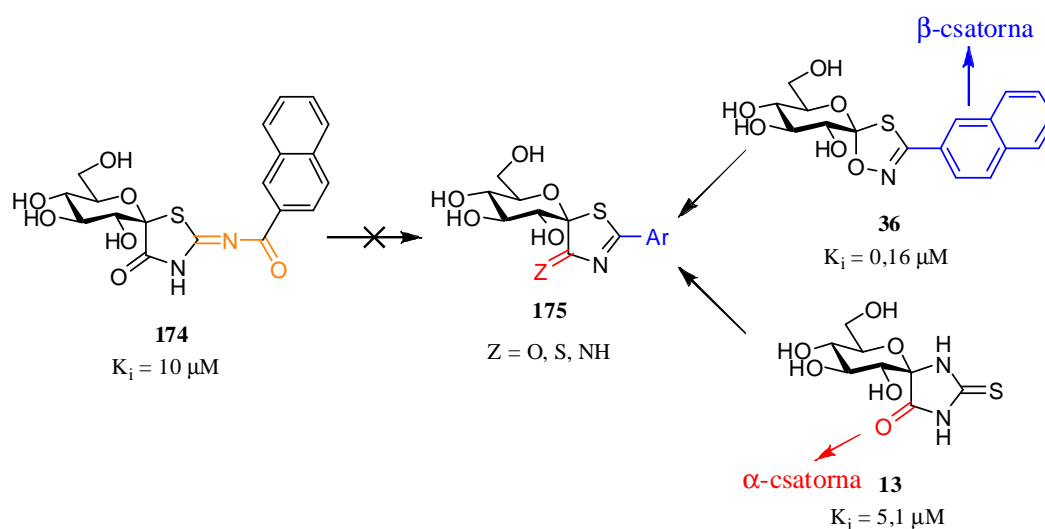


Abb. 1 Geplante Zielmoleküle

Unsere Untersuchungen dehnten sich auch auf weitere Spirozyklisierungen der Ausgangsmaterialien des Derivats **175** aus: auf die Reaktion von Brom-derivaten (**81**, **179**) und bifunktionellen aromatischen Systemen, und auf den Ringschluss der Moleküle **176**, **177** mit Ketonen oder Aldehyden (Abb. 2).

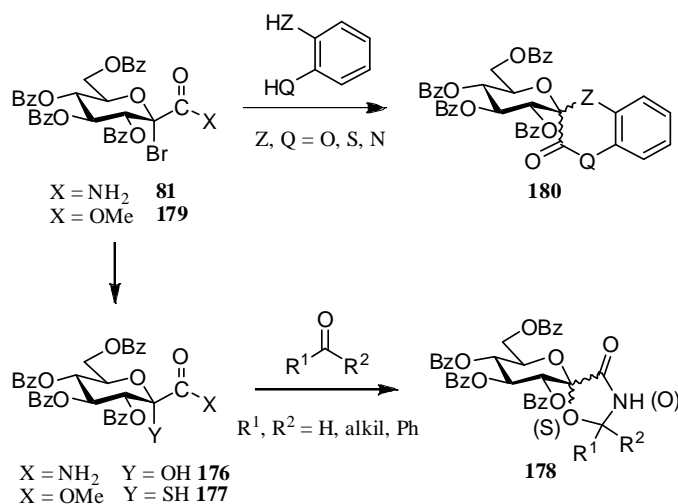


Abb. 2 Geplante Spirozyklisierungen

2. Angewandte Arbeitsmethoden

Während unserer Arbeit wurden die Makro-, Halbmikro- und Mikromethoden der organischen Chemie verwendet. Die Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch auf Kieselgelfolie verfolgt. Die Produkte wurden mit Säulenchromatographie und mit Umkristallisation gereinigt. Die physikalischen Konstanten der hergestellten Moleküle wurden durch die Messung des Schmelzpunktes und der optischen Drehung bestimmt. Die Molekülstrukturen wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie und Massenspektrometrie bewiesen.

3. Neue wissenschaftlichen Ergebnisse

3.1 Die Synthese von (1*R*)-1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-acyl(oder sulfonyl)imino-1,3-thiazolidin-4-on

Die Synthese von 1*R*-1,5-anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-imino-1,3-thiazolidin-4-on (**82**) wurde unter Mikrowellenumständen optimalisiert. Die ursprüngliche Reaktionszeit (5 Tage \rightarrow 60 Minuten) wurde deutlich gekürzt und die Konversion (72% \rightarrow 82%) und die Ausbeute (82% \rightarrow 97%) wurden erhöht (Abb. 3).

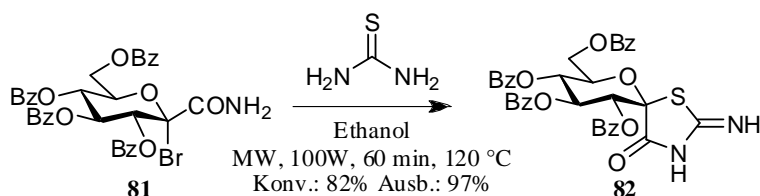
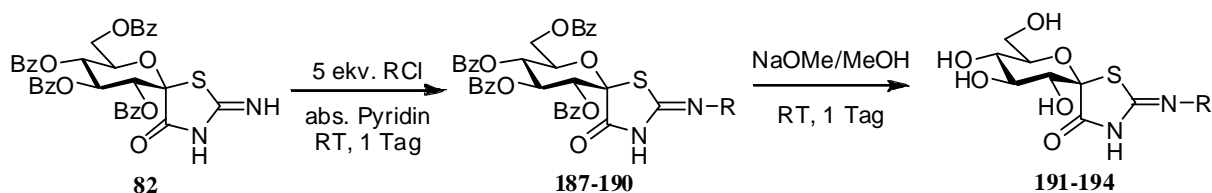


Abb. 3 Die optimalisierte Herstellung des Glükopyranosilidene-spiro-imino-thiazolidin (**82**)

Die Zahl der Derivate der bekannten Thiazolidin-Moleküle wurden mit 1*R*-1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-acyl (oder sulfonyl) imino-1,3-thiazolidin-4-onen (**187-190**) ergänzt. Zur biologischen Untersuchungen wurden danach die Schutzgruppen unter Zemplén-Bedingungen entfernt, so wurden die 1*R*-1,5-anhydro-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-acyl(oder sulfonyl)imino-1,3-thiazolidin-4-on Derivate hergestellt (**191-194**) (Abb. 4). Es wurden die Ringschlussreaktionen zwischen die Molekülen *C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl-1-brom-1-desoxy- β -D-glükopyranosyl)formamid (**81**) und Methyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-brom-1-desoxy- β -D-glükopyranosyl)formiat (**179**) auch mit

Thiobenzamid, Thiosemicarbazon, Guanidin, Benzamidin und Ammonium-dithiocarbamate untersucht, aber diese Reaktionen waren erfolglos.



Eintrag	R	Produkt	Ausbeute (%)	Produkt	Ausbeute (%)
1	4-Me-C ₆ H ₄ -CO	187	53	191	43
2	Ph-SO ₂	188	55	192	98
3	1-naphtyl-SO ₂	189	45	193	96
4	2-naphtyl-SO ₂	190	62	194	98

Abb. 4 Die Acylierung des Iminothiazolidin-4-ons (**82**) und die Entfernung der Schutzgruppen

3.2 Die Reaktion von Methyl-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-brom-1-desoxy-β-D-glucopyranosyl)formiat (**179**) und S-Nukleophile

Mit den Reaktionen des Methyl-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-brom-1-desoxy-β-D-glucopyranosyl)formiates (**179**) und S-Nukleophile wurden Methyl(1*R*-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-acetylthio-1-desoxy-β-D-glucopyranosyl)formiat (**198**) und Methyl(1*RS*-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-desoxy-1-piperidincarbodithioat-β-D-glucopyranosyl)formiat (**201**) hergestellt. Unter Zemplén-Bedingungen bei -20 °C wurde die S-Acetylgruppe entfernt, wobei das Methyl-(1*R*-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-desoxy-1-thio-β-D-glucopyranosyl)formiat (**177**) entstanden ist. Durch die Methode HSQMBC wurde die Anomerkonfiguration der Moleküle **177** und **198** bestimmt (Abb. 5). Die Experimente der Zyklisierung dieser Derivate mit Benzonitril im basischen, beziehungsweise mit Cyclohexanon im sauren Medium waren erfolglos.

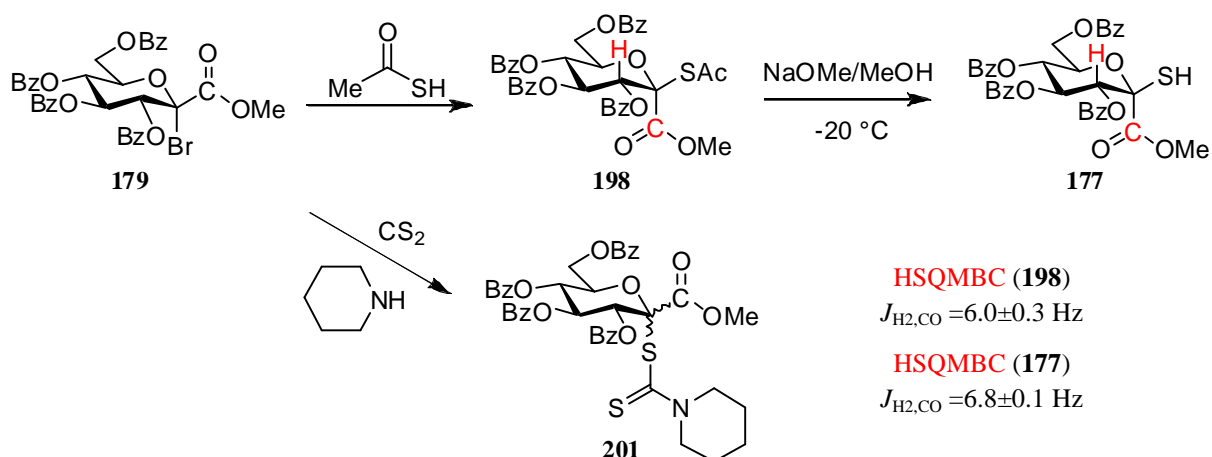


Abb. 5 Die Reaktion von Methyl-glucopyranosyl-formiat (**179**) und S-Nukleophile

3.3 Die Herstellung und Umwandlung von *N*-thioacyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranosyl)formamid

A) Die Reaktion von *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranosyl)-formylchlorid (**202**) und Thiobenzamid wurde in abs. Acetonitril und Pyridin durchgeführt, wobei das *N*-thiobenzoyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranosyl)formamid (**203**) entstanden ist. Mit Thioacetamid wurde das *N*-thioacetyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranosyl)formamid (**205**) hergestellt (Abb. 6).

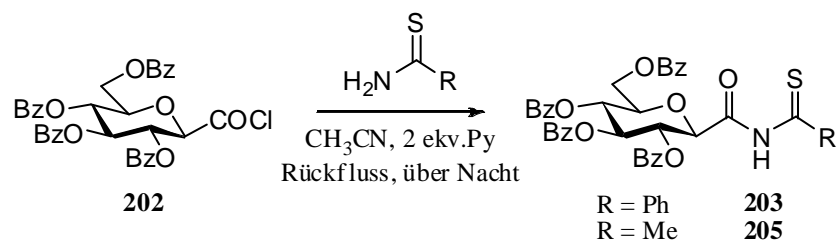
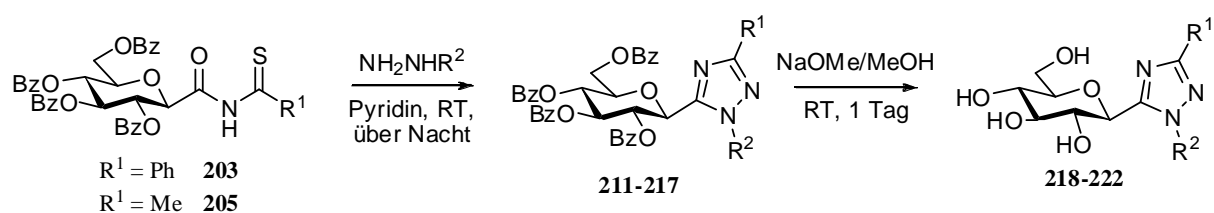


Abb. 6 Die Reaktion unter Glucopyranosyl-formyl chlorid (**202**) und Thioacetamid/Thiobenzamid

In Versuchen unter oxidativen Ringschlussbedingungen (PIDA, NBS, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$) konnten die gewünschten Produkte nicht hergestellt werden.

B) Die Verbindungen **203** und **205** wurden mit Hydrazin-Derivaten zyklisiert und die 5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranosyl)-1,3-disubstituierte-1,2,4-triazolen (**213-217**) wurden synthetisiert (Abb. 7).



Eintrag	Ausgangssubstanz	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute (%)	Produkt	Ausbeute (%)
1	203	Ph	H	211	35		
2	205	Me	H	212	57		
3	203	Ph	Ph	213	90	218	83
4	205	Me	Ph	214	65	219	96
5	203	Ph	C ₂ H ₄ -OH	215	90	220	98
6	203	Ph	4-NO ₂ -C ₆ H ₄		keine Transformation		
7	203	Ph	4-Me-C ₆ H ₄ -SO ₂	211	62*		
8	203	Ph	^t Bu	216	60	221	99
9	203	Ph	3-Cl-C ₆ H ₄	217	72	222	99

* Disubstituiertes Triazol, die Tosylgruppe spaltete ab, als Produkt R² = H

Abb. 7 Die Zyklisierung von *N*-thioacyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -*D*-glucopyranosyl)formamid (**203**, **205**) und Hydrazin-Derivate

In diesen Reaktionen wurden lediglich die eine Regioisomer wegen der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der C=O und C=S Gruppen beobachtet. Die Struktur dieses Moleküls wurde mit ROESY NMR bestimmt (Abb. 8). Unter Zemplén-Bedingungen wurden die Schutzgruppen von diesen Molekülen entfernt, somit wurden die 5-(β -D-glucopyranosyl)-1,3-disubstituierte-1,2,4-triazole (**218-222**) erhalten.

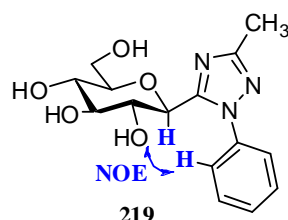
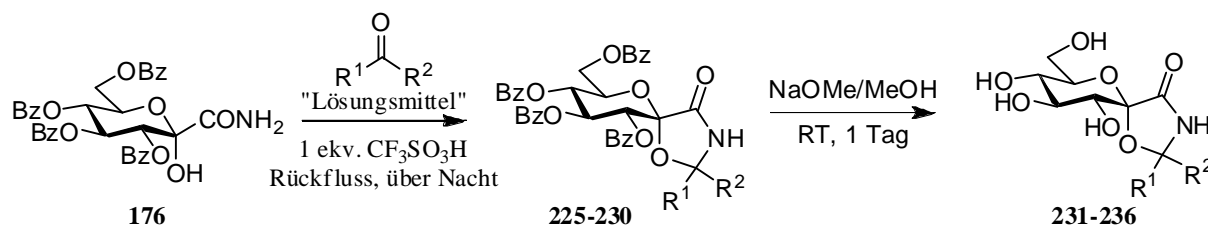


Abb. 8 Die Beweisung der Struktur der Verbindung **219** mit NOE Effekt

3.4 Die Synthese von (1'S)-2',3',4',6'-tetra-O-benzoyl-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-disubstituierte-oxazolidin-4-one

Das C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-hydroxy- β -D-glucopyranosyl)formamid (**176**) wurde im abs. THF oder im Toluol in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure mit Ketonen umgesetzt, wobei (1'S)-2',3',4',6'-tetra-O-benzoyl-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-disubstituierte-oxazolidin-4-one (**225-230**) synthetisiert wurden (Abb. 9).



Eintrag	R ¹	R ²	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute (%)	Produkt	Ausbeute (%)
1	Me	Me	Aceton	225	58*	231	94
2	Me	Me	Aceton	225	89		
3	Et	Me	3-Pentanon	226	92**	232	96
4	Et	Et	THF	227	69	233	91
5	-(CH ₂) ₄ -		THF	228	86	234	91
6	-(CH ₂) ₅ -		Toluol	229	69	235	96
7	-(CH ₂) ₆ -		Toluol	230	71	236	77

* 0.1 ekv. CF₃SO₃H

** epimere Mischung

Abb. 9 Die Reaktion unter C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-hydroxy- β -D-glucopyranosyl)formamid (**176**) und Ketonen

Ein Mechanismus-Vorschlag wurde zur Zyklisierung dieser Moleküle gegeben. In diesem Fall wurden die Schutzgruppen auch entfernt und die (1'S)-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-disubstituierte-oxazolidin-4-one (**231-236**) wurden erhalten.

Die anomere Konfiguration der Verbindung **229** wurde mit Hilfe von HSQMBC und HMBC Messungen bestimmt und die Oxazolin-Struktur wurde bestätigt (Abb. 10).

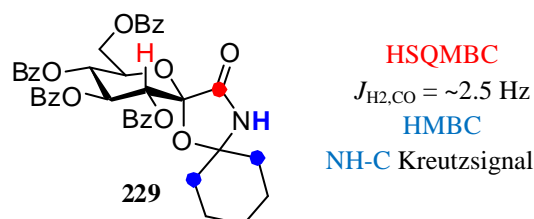


Abb. 10 Die Beweisung der Struktur der Verbindung **229** mit HSQMBC und HMBC

3.5 Die Herstellung von (1'R)-2',3',4',6'-tetra-O-benzoyl-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro[1',2]-1,4-benzothiazin-3(4H)-on

Die Zyklisierung von Methyl-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-brom-1-desoxy-β-D-glucopyranosyl)formiat (**179**), C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-brom-1-desoxy-β-D-glucopyranosyl)formamid (**81**) mit 2-Aminothiophenol, 2-Aminophenol, *ortho*-Phenylenediamin wurde auch untersucht. Das beste Ergebnis dieser Reaktionen wurde durch **179** und 2-Aminothiophenol im Aceton mit K₂CO₃ erreicht, wobei das (1'R)-2',3',4',6'-tetra-O-benzoyl-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro[1',2]-1,4-benzothiazin-3(4H)-on (**240**) hergestellt wurde. Die anomerische Konfiguration der Verbindung **240** wurde mit Hilfe von HSQMBC Messung bestimmt. Die Schutzgruppen wurden auch entfernt und das (1'R)-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro[1',2]-1,4-benzothiazin-3(4H)-on (**242**) wurde erhalten (Abb. 11).

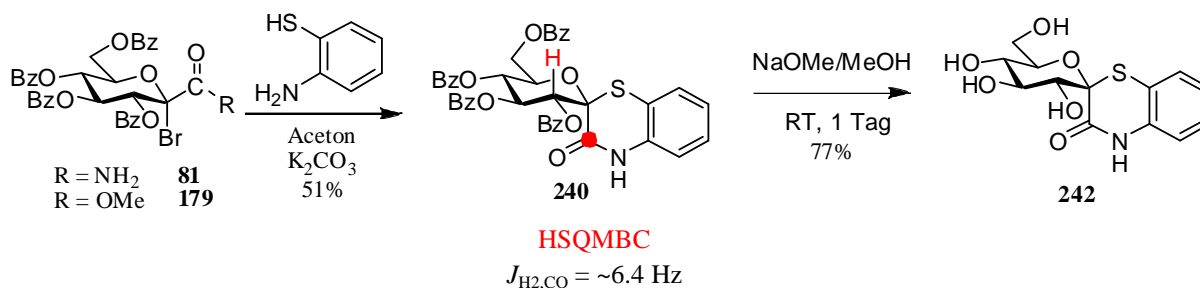
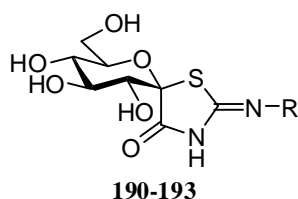


Abb. 11 Die Synthese des Benzothiazins (**240**) und die Entfernung von den Schutzgruppen

3.6. Die Wirkung der neuen Verbindungen gegen das GP Enzym

Die enzymkinetischen Untersuchungen wurden gegen das aus dem Skelettmuskel des Kaninchen isolierte Glycogenphosphorylase *b* (RMGP*b*) im Institut für Medizinische Chemie der Universität Debrecen durchgeführt. Die Derivative **190-193** hemmen das GP Enzym im mikromolaren Bereich (29-153 μM) (Abb. 12). Die restlichen Derivaten (**218-222**, **231-236**, **242**) haben keine Hemmungseigenschaft gegen das GP Enzym.



Produkt	R	K _i (μM)
190	4-Me-C ₆ H ₄ -CO	35 \pm 3.1
191	Ph-SO ₂	143 \pm 21
192	1-naftil- SO ₂	29 \pm 3.7
193	2-naftil- SO ₂	153 \pm 23

Abb. 12 Die Inhibitionskonstante der Derivative Iminothiazolidin-4-on (**190-193**)

4. Mögliche Anwendungen der Ergebnisse

Die Moleküle, die gegen das RMGP*b* Enzym hemmende Wirkungen haben, können als therapeutische Mittel gegen Diabetes vom Typ-2 nach weiteren Untersuchungen für symptomatische Behandlung verwendet werden. Diejenigen Moleküle, die gegen das GP Enzym keine hemmende Wirkungen aufgezeigt haben, können weiterhin als SGLT2-Inhibitoren, Glucosydase-Inhibitoren, antimykotische, antibakterielle, antivirale Mittel angewendet werden, wobei allerdings mehrere biologischen Untersuchungen erforderlich sind.

5. Dokumentált tudományos eredmények/ Dokumentierte wissenschaftliche Ergebnisse

Referált, nemzetközi folyóiratokban megjelent/elfogadott tudományos közlemények adatai

Die Daten der in internationalen Zeitschriften publizierten/akzeptierten wissenschaftlichen Publikationen

Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények/Die zur Dissertation gehörenden Publikationen

- 1) **A. Páhi**; K. Czifrák; K. E Kövér; L. Somsák

Anomeric Spirocycles by Solvent Incorporation: Reactions of *O*-Peracylated (Glyculopyranose and Glyculopyranosyl Bromide)onamide Derivatives with Ketones

Carbohydrate Research, (2014) Doi: 10.1016/j.carres.2014.04.003.

IF: 2.044 (2012)

- 2) K. Czifrák; **A. Páhi**; Sz. Deák; A. Kiss-Szikszai; K. E Kövér; T. Docsa; P. Gergely; K.-M. Alexacou; M. Papakonstantinou; D. D Leonidas; S. E Zographos; E. D Chrysinia; L. Somsák

Glucopyranosylidene-spiro-iminothiazolidinone, a New Bicyclic Ring System: Synthesis, Derivatization, and Evaluation for Inhibition of Glycogen Phosphorylase by Enzyme Kinetic and Crystallographic Methods

Bioorganic & Medicinal Chemistry, Doi: 10.1016/j.bmc.2014.05.076

IF: 2.903 (2012)

Egyéb közlemények/Weitere Publikationen

- 3) S. Kun, É. Bokor, G. Varga, B. Szócs, **A. Páhi**, K. Czifrák, M. Tóth, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák

New synthesis of 3-(β -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles, nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase

European Journal of Medicinal Chemistry, 76 (2014) 567-579.

IF: 3.499 (2012)

Szabadalmi bejelentés/Patentanmeldung

- 4) Somsák L.; Bokor É.; Tóth M.; Juhász L.; Czifrák K.; Kónya B.; Kun S.; **Páhi A.**; Szócs B.; Varga G.; Kóder L.-né; Nagy K.-né; Gergely P.; Docsa T.

Glikogén foszforiláz inhibitorok

P1100602 alapszámú magyar szabadalmi bejelentés, 2011.

Konferenciákon tartott előadások/Mündliche Präsentationen

- 1) **Páhi A.**, H.-J. Knölker, Tóth M.
Biológiailag aktív karbazol származékok palládium katalizálta szintézise
XXXII. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2009. október 26-29.
- 2) Somsák L., Bokor É., Czifrák K., Kónya B., Kun S., **Páhi A.**, Szócs B., Tóth M., Vidal S., Praly J.-P.:
Heterociklusos glükózszármazékok mint potenciális antidiabetikumok
MTA Kém. Tud. Oszt., Heterociklusos Kémiai Munkabizottsága előadóülése, Balatonszemes, 2010. május 19-21.
- 3) K. Czifrák, Sz. Deák, **A. Páhi**, E. D. Chrysina, K.-M. Alexacou, N. G. Oikonomakos, L. Somsák
New Glycopyranosylidene-spiro-heterocycles: Synthesis, Transformations, and Evaluation as Glycogen Phosphorylase Inhibitors
25th International Carbohydrate Symposium, Aug 1-6, 2010, Tokyo, Japan, Oral presentation A-02-005.
- 4) **Páhi A.**; Czifrák K.; E. Kövér K.; Somsák L.
(α -D-gliko-heptulopiranozil)onamidok reakciói ketonokkal
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottsági ülés, Debrecen, 2012 május 31-június 1.
- 5) **Páhi A.**; Czifrák K.; E. Kövér K.; Somsák L.
Anomeric Spirocycles by solvent incorporation: Reactions of O-peracetylated (glyculopyranose)onamide derivatives with ketones
26th International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spanyolország, 2012, július 22-27.
- 6) **A. Páhi**, L. Somsák
Attempts to prepare (2-thio-ulopyranosyl)onic acid derivatives
Annual Meeting of the Working Committee for Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences, Mátrafüred, May 22–24, 2013.
- 7) B. Szócs, S. Kun, É. Bokor, K. E. Szabó, M. Tóth, K. Czifrák, L. Juhász, G. Varga, **A. Páhi**, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák
Synthesis of 3-glucopyranosyl-5-substituted-1,2,4-triazoles and their evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors
Annual Meeting of the Working Committee for Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences, Mátrafüred, May 22–24, 2013.

Konferenciákon bemutatott posztterek/Plakate

- 8) K. Czifrák, Sz. Deák, **A. Páhi**, E. D. Chrysina, K.-M. Alexacou, N. G. Oikonomakos, L. Somsák
New Glycopyranosylidene-spiro-heterocycles as potential Glycogen Phosphorylase Inhibitors
4th German-Hungarian Workshop, June 14-16, 2011, Debrecen, Hungary, PO-17.
- 9) K. Czifrák, Sz. Deák, **A. Páhi**, E. D. Chrysina, K.-M. Alexacou, N. G. Oikonomakos, L. Somsák
Synthesis of Glucopyranosylidene-spiro-thiazolones,
4th European Conference on Chemistry for Life Sciences (4ECCLS), Aug. 31-Sept. 3, 2011, Budapest, Hungary, P107.
- 10) É. Bokor, S. Kun, B. Szócs, M. Tóth, K. Czifrák, L. Juhász, **A. Páhi**, M. Polyák, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák
3-(β -D-Glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles as new nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase
5th European Conference on Chemistry for Life Sciences, Barcelona, Spain, June 10-12, 2013. P021, Abstracts book p. 94.
- 11) Kun S., Bokor É., Szócs B., Tóth M., Czifrák K., Juhász L., Varga G., **Páhi A.**, Docsa T., Gergely P., Somsák L.
3-(β -D-Glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolok, a glikogén foszforiláz enzim új nanomólos inhibítorai
Magyar Kémikusok Egyesülete, Vegyészkonferencia 2013, Hajdúszoboszló, 2013. jún. 26-28. O-20, Előadás-összefoglalók 44. o.