

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

C-GLIKOZIL HETEROCIKLUSOK ELŐÁLLÍTÁSA GLIKOGÉN FOSZFORILÁZ GÁTLÁSÁRA

Kun Sándor

Témavezető: Dr. Somsák László



DEBRECENI EGYETEM
Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2013

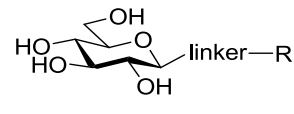
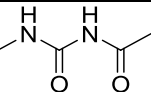
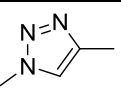
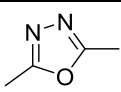
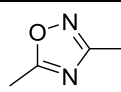
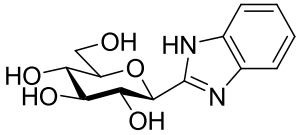
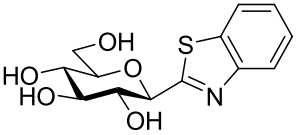
1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A rohamosan terjedő kettes típusú *diabetes mellitus* a szénhidrát anyagcsere egy súlyos betegsége, mely gazdasági és társadalmi problémákat vetít előre. A betegségre jellemző kórosan magas vércukorszint csökkentését célzó új terápiás lehetőségek közül az egyik legígéretesebb a glikogén lebontás sebesség-meghatározó enzimének, a glikogén foszforiláznak (GP) a gátlásán alapul.

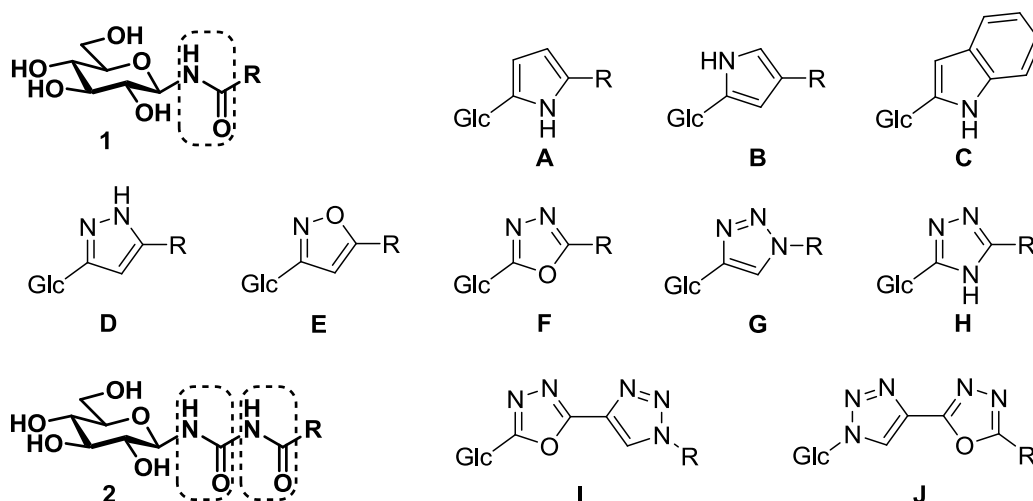
Az *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok (**1**) és *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (**2**) a GP aktív centrumához kötődő hatékony, kompetitív inhibitorok (1. Táblázat). Az enzim-inhibitor komplexek röntgenkristallográfiás vizsgálatai kimutatták, hogy az *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok esetében az erős kötődésért az amid nitrogén és az enzim His377 karbonil csoportja között kialakuló H-híd felelős. Az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok esetében ilyen H-kötés nem alakul ki, a jó gátló hatást az enzim aktív centrumához közeli β -csatornába mélyebben benyúló, aromás szubsztituenst hordozó aglikon és az enzim közötti van der Waals kölcsönhatások okozzák.

Korábbi vizsgálatok megerősítették, hogy az *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok amid egységét nem klasszikus bioizoszter heterociklussal helyettesítve (**3-7**) kémiaiailag stabilabb, a gátlás szempontjából hasonló hatású molekula állítható elő (1. Táblázat).

1. Táblázat: A glikogén foszforiláz glükózanalóg inhibitorai (RMGPb, K_i [μ M])

	Linker				
					
R	1	2	3	4	5
a CH ₃	32	305	-	145	-
b Fenil	81	4,6	151	-	64
d 2-Naftil	10	0,35	16	-	2,4
 6 $K_i = 9 \mu\text{M}$  7 $K_i = 76 \mu\text{M}$					

Célul tűztük ki további azol típusú *C*-glikozil heterociklusok szintézisét (1. ábra): *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok (**1**) amid egységét terveztük helyettesíteni pirrollal (**A**, **B**), indollal (**C**), pirazollal (**D**), izoxazollal (**E**), 1,3,4-oxadiazollal (**F**), 1,2,3-triazollal (**G**) és 1,2,4-triazollal (**H**), valamint az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (**2**) egy eddig nem vizsgált módosításának, a mindkét amid egység heterociklusra történő cseréjének a vizsgálatát (**I**, **J**).



1. ábra: Molekulatervezés

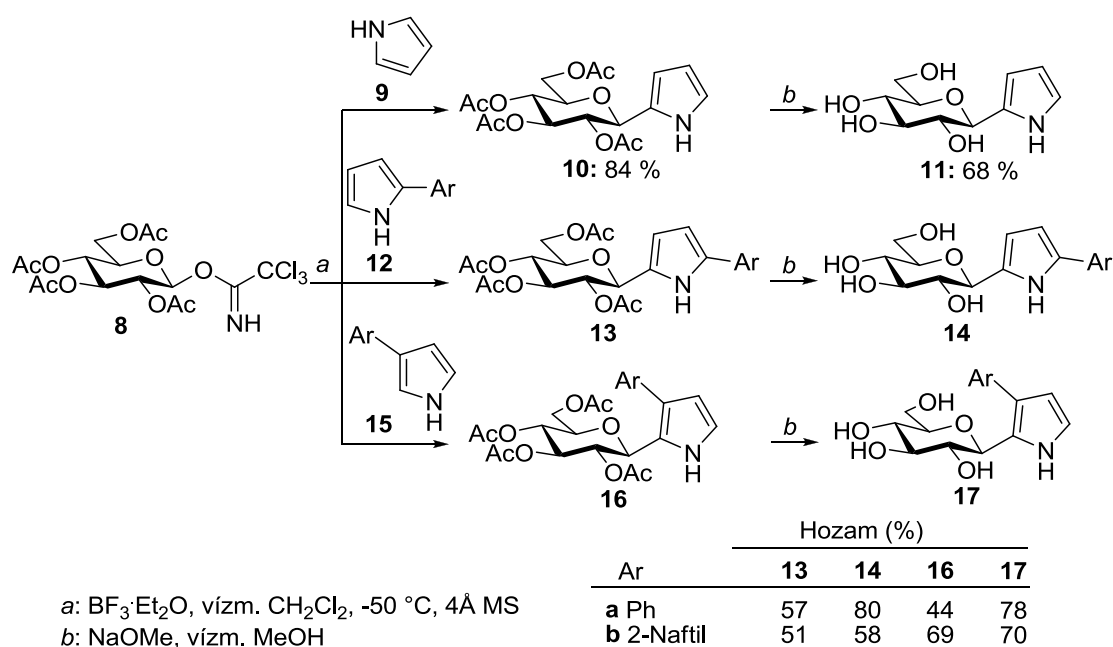
2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

Szintetikus munkánk során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikro módszereit alkalmaztuk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg kromatográfiát, a reakcióelegyek tisztítására klasszikus és flash oszlopkromatográfiát és/vagy kristályosítást alkalmaztunk. Az előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására és szerkezetük igazolására klasszikus analitikai eljárásokat (olvadáspont, fajlagos forgatóképesség, elemanalízis), egy- és kétdimenziós NMR spektroszkópiát, valamint tömegspektrometriát alkalmaztunk.

3. Új tudományos eredmények

3.1. 2-(β -D-Glükopiranozil)-pirrolok előállítása

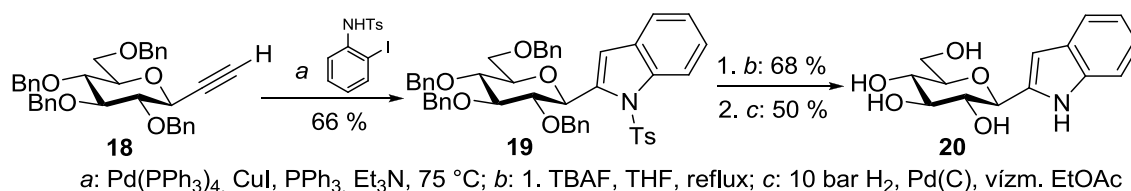
Pirrol (9) és irodalmi módszerek alapján előállított 2- és 3-aryl-pirrolok (12, 15) 8 triklóracetimidáttal végzett C-glikozilezése szolgáltatta a 10, 13 és 16 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-pirrolokat (2. ábra). A 15 3-aryl-pirrolok glikozilezése a várt 5-ös helyzet helyett a sztérikusan sokkal zsúfoltabb 2-es helyzetben játszódott le (16). Az acetyl védőcsoportokat Zemplén körülmények között távolítottuk el.



2. ábra: 2- β -D-Glükopiranozil-pirrolok szintézise

3.2. 2-(β -D-Glükopiranozil)-1*H*-indol szintézise

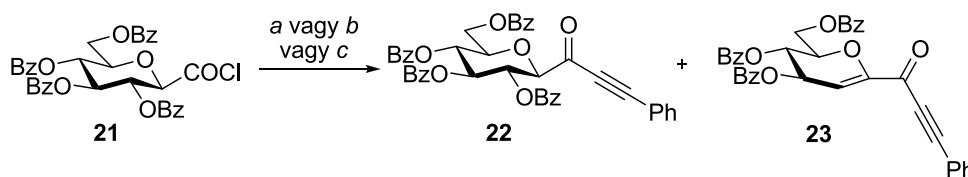
A 18 alkin és *N*-tozil-2-jódanilin Pd katalizált keresztkapcsolása során a kapcsolt termék gyűrűzárása is bekövetkezett (3. ábra, 19). A tozil és benzil védőcsoportok eltávolítását két lépésben végrehajtva nyertük a 20 2-(β -D-glükopiranozil)-1*H*-indolt.



3. ábra: 2-β-D-Glükopiranozil-indol előállítása

3.3. 3-(β-D-Glükopiranozil)-5-fenil-1*H*-pirazol és 3-(β-D-glükopiranozil)-5-fenil-izoxazol előállítása

A célvegyületek szintézisét a **22** etinil-kezon közös intermedierből valósítottuk meg. Az ilyen típusú vegyületek szintézisére általánosan alkalmazott eljárással (a) a **21** savkloridból csekély hozammal nyertük a – feltehetően az alkalmazott bázis hatására képződő – **23** eliminációs terméket (4. ábra). Bázismentes reakciókörülmények között a várt termék (**22**) képződött, a tisztítása során flash kromatográfiát alkalmaztunk, hogy az eliminációt elkerüljük (c).

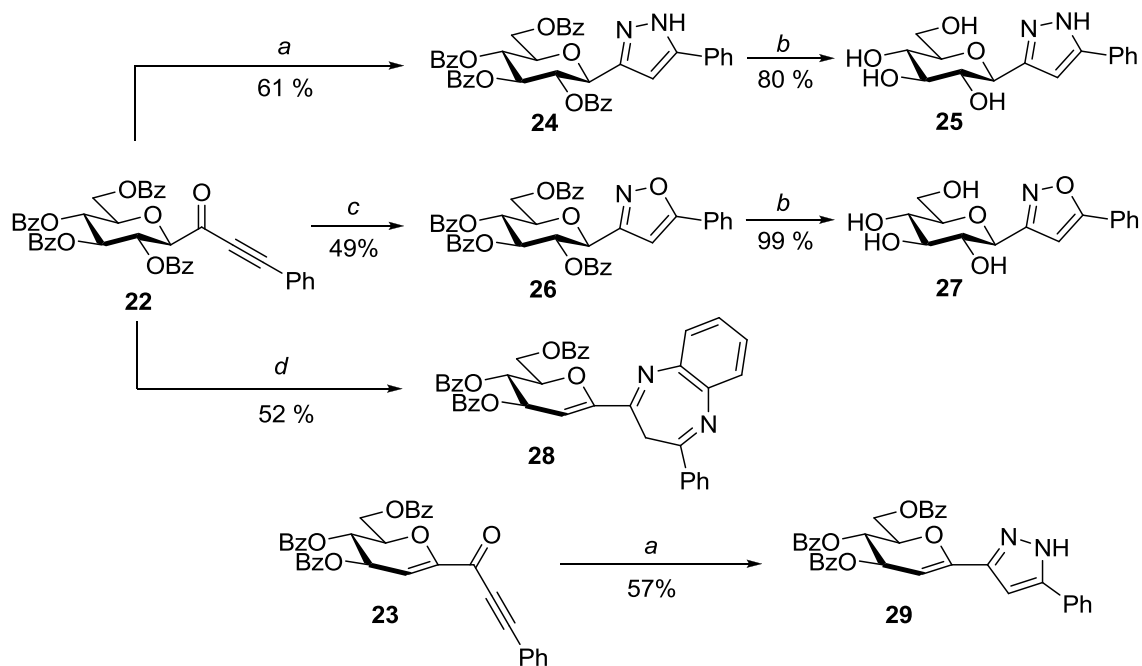


Reakciókörülmények		Hozam (%)	
		22	23
a	PhCCH , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , TEA, vízm. THF, Ar, r.t.	-	9
b	PhCCSnBu_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, vízm. toluol, 50°C , Ar, oszlopkromatográfia	-	31
c	PhCCSnBu_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, vízm. toluol, 50°C , Ar, flash kromatográfia	50	nyomnyi

4. ábra: Kísérletek feniletinil-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-keton szintézisére

A **22**, **23** etinil-kezonokat a megfelelő dinukleofilekkel reagáltatva (5. ábra) kaptuk a **24** és **29** pirazolokat, a **26** izoxazolt és a **28** benzodiazepint. A **24** és **26** vegyületek benzoil védőcsoportjait NaOMe katalizált átészteresítéssel eltávolítva nyertük a **25** és **27** termékeket.¹

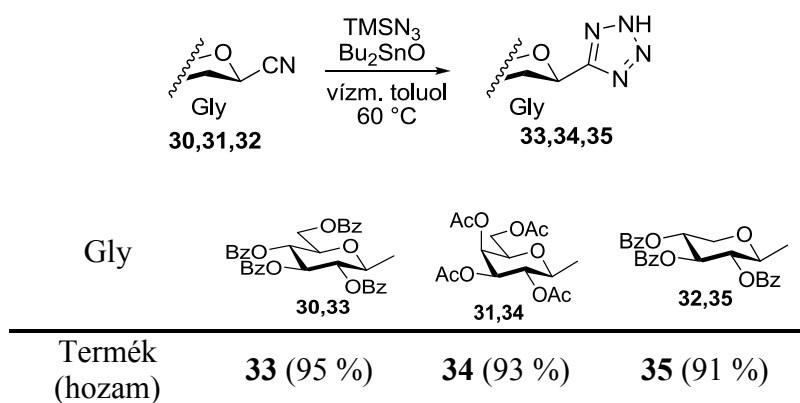
¹ Kutatócsoportunk egy független úton előállított **26** védett izoxazol származékból végezte a **27** szintézisét.



5. ábra: Feniletinil-kezonok átalakításai heterociklusokká

3.4. 2-(β -D-Glükopiranozil)-2-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok előállítása

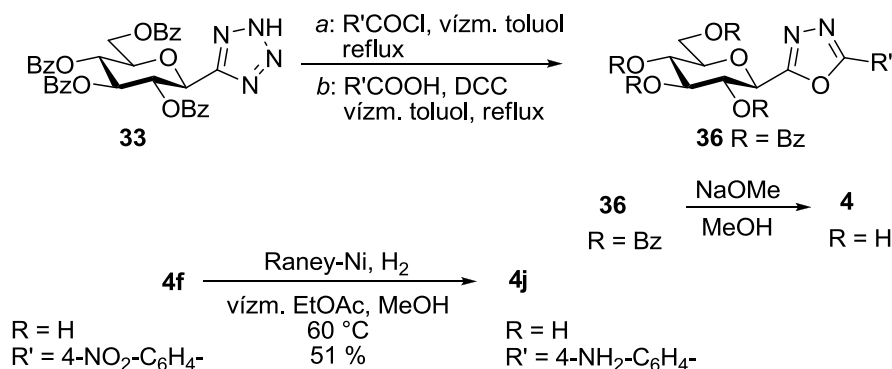
Az oszlopkromatográfiás tisztítás elkerülésére új körülmények között, trimetilszilil-azid és dibutilón-oxid reagensekkel állítottunk elő 5-(β -D-glikopiranozil)-tetrazolokat a *glüko* (**33**), *galakto* (**34**) és *xilo* (**35**) konfigurációkban (6. ábra).



6. ábra: 5-(β -D-Glikopiranozil)-tetrazolok előállítása

A **33** tetrazol acilezését követő gyűrűtranszformációval állítottuk elő a **36** 1,3,4-oxadiazolokat (7. ábra). Az acilezést savkloridokkal (a) vagy DCC-del aktivált

karbonsavakkal (*b*) végeztük, a két módszer hasonló hatékonyságúnak bizonyult. A benzoil védőcsoportokat Zemplén módszer szerint eltávolítva nyertük a **4b,d,e,f,i** származékokat. A 4-nitrofenil szubsztituált 1,3,4-oxadiazol (**4f**) redukciójával a **4j** amint állítottuk elő.

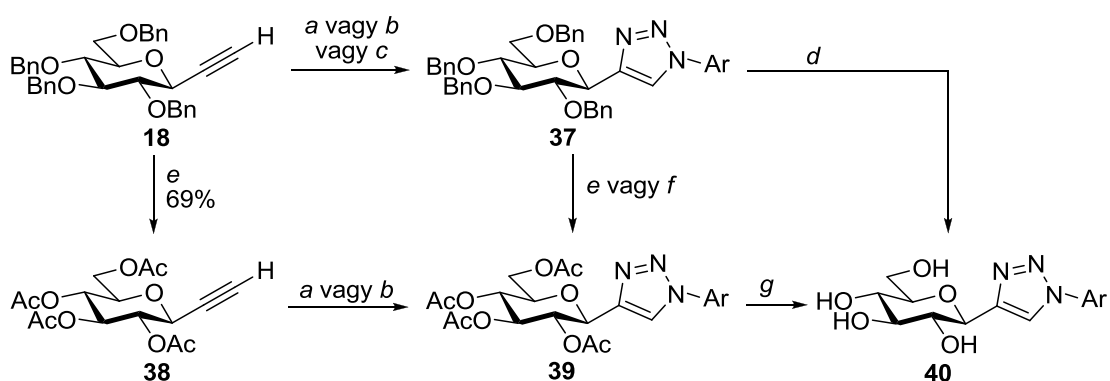


Termék (36)	R'	Módszer	Hozam (%)	Termék (4)	R'	Hozam (%)
b	C ₆ H ₅	<i>b</i>	56	b	C ₆ H ₅	91
d	4-MeO-C ₆ H ₄	<i>a</i>	40	d	4-MeO-C ₆ H ₄	65
e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	<i>a</i>	70	e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	67
f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	<i>a</i>	63	f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	76
g	4-AcO-C ₆ H ₄	<i>b</i>	41	i	4-HO-C ₆ H ₄	45
h	-C≡CH	<i>b</i>	59	-	-	-

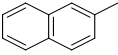
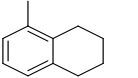
7. ábra: 5-(β-D-Glükopiranozil)-2-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok előállítása

3.5. 1-Aril-4-(β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok előállítása

A 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil-etin (**18**) aromás azidokkal végzett, Cu(I) katalizált cikloaddíciójával (*a, b, c*) nyertük az 1-aril-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolokat (8. ábra, **37**). A benzil védőcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel távolítottuk el (*d*), **37a**-ból kiváló hozammal kaptuk **40a**-t. A **37b** redukciója során a naftil csoport részleges telítődését tapasztaltuk, a **37b**-ből képződött tetralin származékot (**39d**) csak a termékelegy acetilezése után tudtuk elválasztani (*f*). E mellékreakció elkerülése végett a **39b,c** per-*O*-acetilezett származékokat állítottuk elő a **37c**-ből történő védőcsoport cserével (*e*), illetve 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-etinből (**38**) cikloaddícióval (*a, b*). A **39b,c** 1,2,3-triazolok acetyl védőcsoportjait Zemplén körülmények között távolítottuk el (*g*).



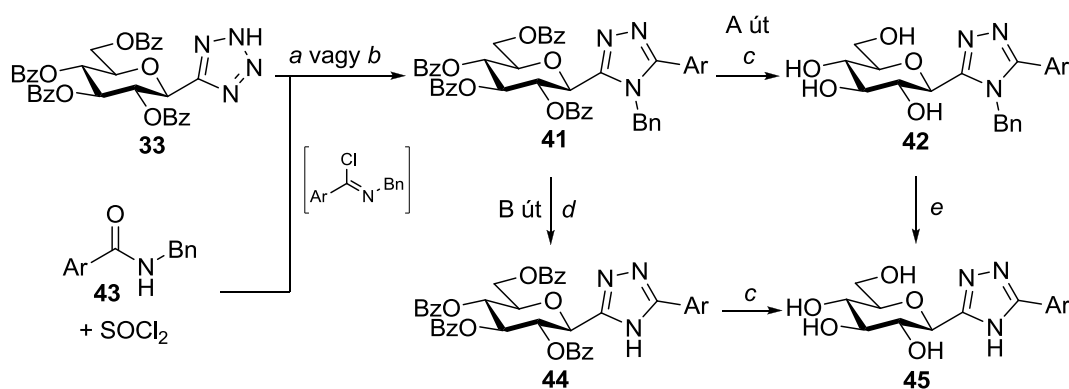
- a) ArN_3 , $\text{CuO}(\text{CO})\text{C}_3\text{H}_7(\text{PPh}_3)_2$, vízm. CH_2Cl_2 , r.t.
b) 1. $\text{Ar-B}(\text{OH})_2$, NaN_3 , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, MeOH, r.t.;
2. **18** vagy **38**, L-aszkorbinsav, CH_2Cl_2 : H_2O = 1 : 1, 50 °C
c) 1. $\text{Ar-B}(\text{OH})_2$, NaN_3 , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, MeOH, r.t.; 2. **18**, $\text{CuO}(\text{CO})\text{C}_3\text{H}_7(\text{PPh}_3)_2$, vízm. CH_2Cl_2 , r.t.
d) H_2 , Pd(C), vízm. EtOH, EtOAc
e) TMSOTf, Ac_2O , -40 °C
f) 1. H_2 , Pd(C), vízm. EtOAc, MeOH; 2. Ac_2O , piridin
g) NaOMe, MeOH, r.t.

Ar	Reakciókörülmények és hozamok (%)		
	37	39	40
a 	<i>a</i> 78 (18 -ből)	-	<i>d</i> 92 (37a -ből)
b 	<i>a</i> 85 (18 -ből)	<i>f</i> 29 (37b -ből) <i>a</i> 91 (38 -ből)	<i>g</i> 94 (39b -ből)
c 	<i>b</i> 79 (18 -ből) <i>c</i> 71 (18 -ből)	<i>e</i> 68 (37c -ből) <i>b</i> 80 (38 -ből)	<i>g</i> 96 (39c -ből)
d 	- -	<i>f</i> 3 (37b -ből)	- -

8. ábra: 5-(β-D-Glükopiranozil)-2-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok előállítása

3.6. 5-Aril-3-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása

N-Benzil-arénkarboxamidokból (**43**) tionil-kloriddal előállított imidoil-kloridok és a **33** tetrazol magas hőmérsékleten végzett reakciójával (*a*, *b*) állítottuk elő a **41** 1,2,4-triazolokat (9. ábra). A benzil védőcsoportokat Zemplén szerint (*c*), a benzilcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel (*d*, *e*) távolítottuk el. A **41a** fenil származék esetében mindkét sorrendben („A” és „B” út) elvégeztük a védőcsoportok eltávolítását. A dezacilezést követő benzil hasítással („A” út) magasabb összhozamot értünk el, ezért a továbbiakban a **41** származékok védőcsoportjait az „A” úton eltávolítva állítottuk elő a **45** célvegyületeket.



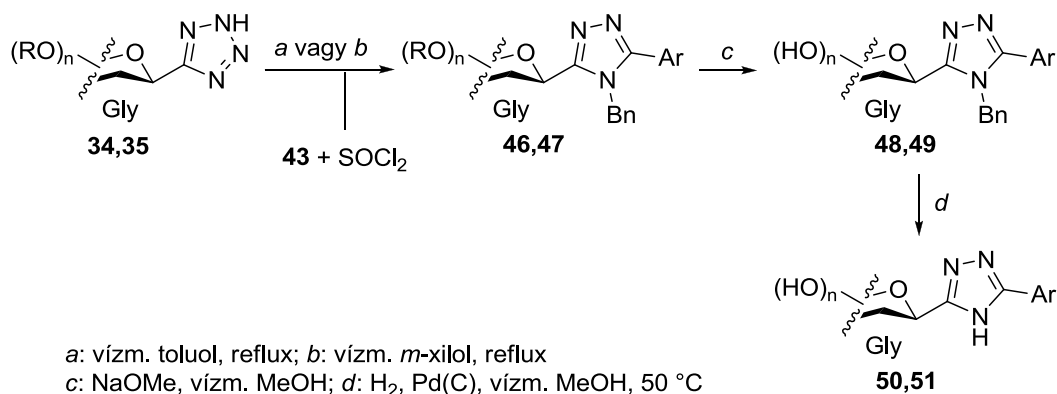
Ar	Hozam (%)			
	41	42	44	45
a C ₆ H ₅	69 (<i>a</i>)	73	75	85 (42a-ból) 62 (44a-ból)
b 4-CH ₃ -C ₆ H ₄	49 (<i>b</i>)	94	-	90
c 4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄	61 (<i>b</i>)	98	-	79
d 4-CF ₃ -C ₆ H ₄	88 (<i>a</i>)	61	-	77
e 4-NO ₂ -C ₆ H ₄	38 (<i>a</i>)	91	-	-
f 4-NH ₂ -C ₆ H ₄	-	-	-	82 (41e-ből)
g 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	65 (<i>b</i>)	91	-	92
h 4-COOBn-C ₆ H ₄	69 (<i>b</i>)	-	-	-
i 4-COOH-C ₆ H ₄	-	-	75 (40h-ból)	86 (44i-ből)
j 2-Naftil	52 (<i>a</i>)	85	-	70

9. ábra: 3-Aril-5-β-D-glükopiranozil-1,2,4-triazolok szintézise

Azonos eljárást alkalmazva a **34** galaktopiranozil-tetrazolból és a **35** xilopiranozil-tetrazolból is elvégeztük a megfelelő 1,2,4-triazolok (**50**, **51**) szintézisét (10. ábra).

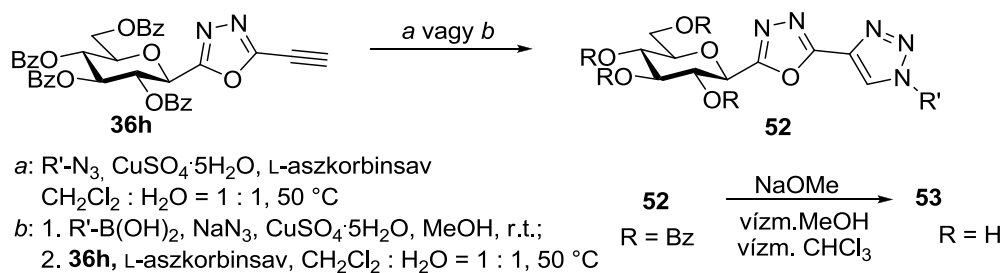
3.7. 2-(β-D-Glükopiranozil)-5-(1-szubsztituált-1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolok előállítása

Előzetesen előállított (*a*), vagy boronsavakból *in situ* generált (*b*) aromás azidok és a **36h** etinil-oxadiazol Cu(I) katalizált cikloaddíciós reakciójával (CuAAC) nyertük az **52** (1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolokat (11. ábra). A fenil-azidból és a fenilboronsavból *one-pot* eljárás szerint kivitelezett CuAAC hasonló hatékonyságúnak bizonyult. Az észter védőcsoportok Zemplén körülmények szerint végzett eltávolításával jutottunk az **53** származékokhoz.



Kiindulási anyag		Hozam (%)		
		46	48	50
Gly	Ar	R		
34 R = Ac 	a C ₆ H ₅	Ac	65	78
				81
35 R = Bz 	a C ₆ H ₅		68	91
	c 4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄		42	63
	e 4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Bz	52	68
	f 4-NH ₂ -C ₆ H ₄		-	-
	j 2-Naftil		52	76
				79 (48e-ből)
				90

10. ábra: 3-Aril-5-β-D-galakto- és -xilopiranozil-1,2,4-triazolok szintézise

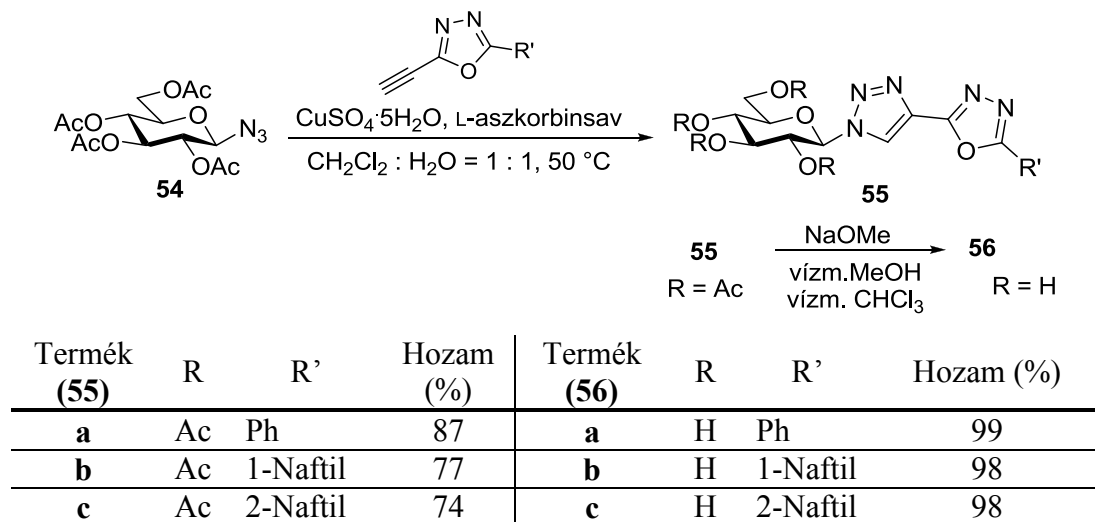


Termék (52)	R	R'	Módszer	Hozam (%)	Termék (53)	R	R'	Hozam (%)
a	Bz	Ph	<i>a</i>	73	a	H	Ph	85
			<i>b</i>	68				
b	Bz	1-Naftil	<i>a</i>	82	b	H	1-Naftil	91
c	Bz	2-Naftil	<i>b</i>	77	c	H	2-Naftil	79
d	Bz	Ac ₄ -β-D-Glc _p	<i>a</i>	91	e	H	β-D-Glc _p	93

11. ábra: 2-(β-D-Glükopiranozil)-5-(1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolok előállítása

3.8. 2-Aril-5-[1-(β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazolok előállítása

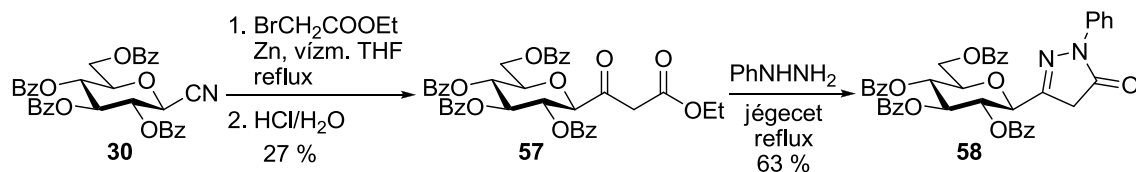
2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-azid (**54**) és 2-aryl-5-ethynyl-1,3,4-oxadiazolok CuSO₄ és L-askorbinsav jelenlétében, víz-diklórmetán elegyében lejátszódó cikloaddíciója szolgáltatta az **55** (1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolokat, melyek acetyl védőcsoportjait eltávolítva kaptuk az **56** termékeket (12. ábra).



12. ábra: 2-Aril-5-[1-(β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazolok előállítása

3.9. 1-Fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on előállítása

A **30** cianidból brómeccsav-etilészterrel cink por jelenlétében képződő imínium sót elhidrolizálva kaptuk az **57** β-ketoésztert (13. ábra), melyből fenil-hidrazinnal az **58** pirazolonat nyertük. Az **58** benzoil védőcsoportjainak eltávolítása során a vegyület bomlását tapasztaltuk.

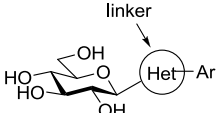
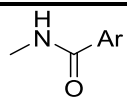
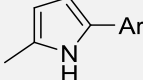
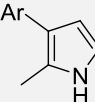
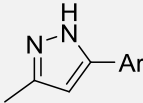
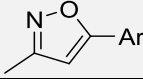
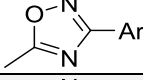
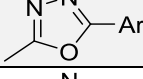
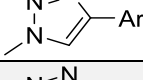
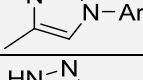
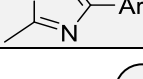
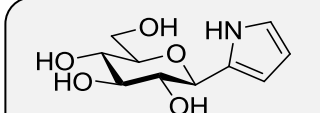
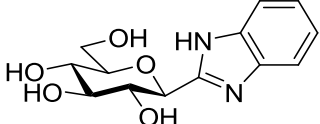


13. ábra: 1-Fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on előállítása

4. Szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata

Az előállított vegyületek gátlási állandóit nyúl vázizomból izolált glikogén foszforilázsal (RMGPb) szemben határozták meg a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében (2. táblázat).

2. Táblázat: Az új vegyületek² és ismert inhibitorok gátlásának összehasonlítása (RMGPb, K_i [μ M])

	Ar	
Linker	Ph	2-Naftil
	1b 81	1c 4
	14a $IC_{50} = 700 \mu M$	14b nem gátol ($625 \mu M$)
	17a nem gátol ($625 \mu M$)	17b nem gátol ($625 \mu M$)
	25 400 $IC_{50} = 850 \mu M$	- -
	27 nem gátol ($650 \mu M$)	- -
	5b 64	5c 2,4
	4b 10 % ($625 \mu M$)	4c 10 % ($625 \mu M$)
	3b 151	3c 16
	40b nem gátol ($625 \mu M$)	40c nem gátol ($625 \mu M$)
	45a 7	45j 0,41
 124 nem gátol ($625 \mu M$)  38 $K_i = 9 \mu M$		

² Az új vegyületeket szürke cellák jelzik.

A 2,3-diszubsztituált pirrolok (**17a,b**) teljesen inaktívnak bizonyultak, aminek feltehető oka az, hogy a heterogyűrű szubsztituenseinek egymáshoz viszonyított helyzete miatt az aglikon nem tud megfelelően orientálódni az enzim katalitikus centrumában. A 2,5-diszubsztituált pirrolok (**14a,b**) közül a fenil származék mutatott gyenge gátlást.

Az **27** izoxazol származék inaktívnak bizonyult, a **25** pirazol származék gyengén kötődött az enzimhez.

Az aril-szubsztituált 1,3,4-oxadiazolok (**4b-f,i,j**) – a várakozással ellentétben – a metil származéknál (**4a**) gyengébb gátló hatásúnak bizonyultak. A **4a** RMGPb-vel alkotott komplexének röntgenkristallográfiás vizsgálata megmutatta, hogy az oxadiazol olyan helyzetet vesz fel, melyben a metil-csoport nem a β -csatorna irányába néz. Ezt a konformációt a nagyobb aromás csoportot hordozó 1,3,4-oxadiazolok az enzim szerkezetéből adódóan nem tudják felvenni, így ezek a vegyületek nem jól gátolnak.

A **40** 1-aril-4- β -D-glükopiranozil-1,2,3-triazolok inaktívnak bizonyultak GP-vel szemben, ez meglepő annak fényében, hogy az izomer 4-aril-1- β -D-glükopiranozil-1,2,3-triazolok jól gátolták az enzimet.

A **45** 1,2,4-triazolok kiemelkedően hatásos GP inhibitorok, azonban az aktivitásuk erősen függ az aril szubsztituenstől. Míg a **45j** 2-naftil ($K_i = 0,41 \mu\text{M}$) és a **45f** 4-aminofenil ($K_i = 0,67 \mu\text{M}$) származékok nanomólos tartományban gátolták az enzimet, addig a **45c** 4-*t*Bu-fenil és **45i** 4-karboxifenil származékok teljesen inaktívnak bizonyultak.

A xilozil-1,2,4-triazolok (**51**) nem, vagy nagyon gyengén gátolták az enzimet, ebből arra következtethetünk, hogy a piranózgyűrű 5-ös szénatomján lévő CH_2OH csoport elengedhetetlenül szükséges az enzim aktív centrumához való kötődéshez, egy, a β -csatornával erős kölcsönhatást kialakító aglikon önmagában nem biztosít erős kötődést.

Az azol heterociklussal kétszeresen helyettesített acil-karbamid analógok (**53**, **56**) nem gátolták az enzimet, feltehetőleg a megnövekedett méretű aglikon számára már nincs elég hely a β -csatornában.

5. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

A kutatómunkám során potenciálisan glikogén foszforiláz gátló C-glikozil heterociklusokat szintetizáltam. Vizsgáltuk az előállított vegyületek hatását nyúl vázizom glikogén foszforiláz *b* enzimre. A leghatékonyabb vegyületek további biológiai vizsgálatokat követően a kettes típusú *diabetes*, valamint egyéb, a glikogén metabolizmussal összefüggő kórképek (pl. miokardiális és cerebrális iszkémiák, daganatnövekedés) kezelésében nyerhetnek felhasználást.

Dokumentált tudományos eredmények

Referált, nemzetközi folyóiratokban megjelent tudományos közlemények

Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények

1. M. Tóth, **S. Kun**, É. Bokor, M. Benlifa, G. Tallec, S. Vidal, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, J.-P. Praly
Synthesis and structure–activity relationships of C-glycosylated oxadiazoles as inhibitors of glycogen phosphorylase
Bioorg. Med.Chem., **2009**, *17*, 4773–4785.
IF: 2.903 Független idézet: 15
2. Somsák L., Bokor É., Czifrák K., Kónya B., **Kun S.**, Tóth M.
A glikogén foszforiláz glükózanalog gátlószerei, mint potenciális antidiabetikumok (Glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase as potential antidiabetic agents)
Magy. Kém. Folyóirat, **2010**, *116*, 19-30.
IF: - Független idézet: 1
3. **S. Kun**, G. Z. Nagy, L. Czece, M. Tóth, A. N. V. Nienh, T. Docsa, P. Gergely, M.-D. Charavgi, P. V. Skourti, E. D. Chrysina, T. Patonay, L. Somsák
Synthesis of variously coupled conjugates of D-glucose, 1,3,4-oxadiazole, and 1,2,3-triazole for inhibition of glycogen phosphorylase
Carbohydr. Res., **2011**, *346*, 1427-1438.
IF: 2.044 Független idézet: 3
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
PCT/HU 2012/000116 nemzetközi szabadalmi bejelentés.

5. **S. Kun**, É. Bokor, G. Varga, B. Szőcs, 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
Eur. J. Med. Chem., közlésre beküldve.

Egyéb közlemények / Other publications

1. M. Tóth, **S. Kun**, L. Somsák, D. Goyard
Preparation of exo-Glycals from 2,6-Anhydro-aldose-tosylhydrazones
Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods, CRC Press, Boca Raton, 2012, Vol.1. pp. 367-375. (ISBN: 978-1-4398-6689-4)

Konferencia részvétel

Előadások

1. É. Bokor, **S. Kun**, L. Somsák
Heterocyclic derivatives of D-glucose for glycogen phosphorylase inhibition
MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottsága éves előadóülése, Mátrafüred, 2007. május 23.-25.
2. É. Bokor, **S. Kun**, M. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, N. G. Oikonomakos, L. Somsák
Nitrogen-heterocyclic derivatives of D-glucose as inhibitors of glycogen phosphorylase
Third German-Hungarian Workshop: Synthesis, Isolation, and Biological Activity of Natural Products, Paderborn 15.-17. May 2008.

3. É. Bokor, **S. Kun**, M. Tóth, L. Czece, L. Somsák
New heterocyclic derivatives of D-glucose as inhibitors of glycogen phosphorylase
MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottsága éves előadói ülése, Mátrafüred, 2008. május 29.-30.
4. É. Bokor, **S. Kun**, M. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, N. G. Oikonomakos, L. Somsák.
C- And N-glucopyranosyl heterocycles as inhibitors of glycogen phosphorylase
4th Central European Conference: Chemistry towards Biology, Dobogókő, Hungary, Sep 8-11, 2008, Book of Abstracts, p. 69.
5. **S. Kun**, É. Bokor, M. Tóth, L. Somsák
Further steps towards a general synthesis of C-glycosyl-1,2,4-triazoles
MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottsága éves előadói ülése, Mátrafüred, 2009. május 28.-29.
6. É. Bokor, **S. Kun**, M. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák
New C-β-D-glucopyranosyl heterocycles for glycogen phosphorylase inhibition
Eurocarb 15, July 19-24, 2009, Vienna, Austria. OC 119. Book of Abstracts p. 167.
7. Somsák L., Bokor É., Czifrák K., Kónya B., **Kun S.**, Páhi A., Szöcs B., Tóth M., Vidal S., Praly J.-P.
Heterociklusos glükózszármazékok, mint potenciális antidiabetikumok
MTA Kém. Tud. Oszt., Heterociklusos Kémiai Munkabizottsága előadói ülése, Balatonszemes, 2010. május 19-21.
8. **S. Kun**, É. Bokor, L. Somsák
C-Glycosyl azole derivatives for glycogen phosphorylase inhibition
MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottsága éves előadói ülése, Mátrafüred, 2010. május. 27.-28.

9. Tóth M., Czece L., Juhász L., **Kun S.**, Kónya B., Polyák M., Docsa T., Gergely P., Somsák L.
N- és C-glükopiranozil heterociklusok, mint potenciális glikogén foszforiláz inhibitorok
MKE 1. Nemzeti Konferencia, Sopron, 2011. május 22-25.
10. B. Szőcs, **S. Kun,**É. Bokor, M. Tóth, K. E. Szabó, 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
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadóülése Mátrafüred, 2013. május 22-24.
11. **Kun S.**, Bokor É., Szőcs 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 inhibitorai
MKE Vegyészkonferencia, 2013, Hajdúszoboszló, 2013. jún. 26-28. O-20, p. 44.

Poszterek

12. Bokor É., **Kun S.**, Tóth M., Czece L., Somsák L.
2-(β -D-Glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol származékok, mint glikogén foszforiláz inhibitorok előállítása
MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2008. június 19.-21.
13. **S. Kun**, L. Somsák
Synthesis of C-glucosyl pyrroles for inhibition of glycogen phosphorylase
16th European Carbohydrate Symposium, Sorrento, Italy, 2011. July 3-7.
14. **S. Kun**, L. Somsák, T. Docsa, P. Gergely
Synthesis and evaluation of 2- β -D-glucopyranosyl-4- and -5-aryl pyrroles for inhibition of glycogen phosphorylase
4th German-Hungarian Workshop, Synthesis, Isolation and Biological Activity of Natural Products and Related Systems, Debrecen, 2011, June 14-16.
15. **S. Kun**, L. Somsák, T. Docsa, P. Gergely
Synthesis of 2- β -D-glucopyranosyl-4-and-5-aryl pyrroles
4th European Conference on Chemistry for Life Sciences, Budapest, 2011. August 31 – September 3.
16. É. Bokor, **S. Kun**, B. Szöcs, 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. PO21, Book of abstracts p. 94.