

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Theses of doctoral (PhD) dissertation

**A GLIKOGÉN FOSZFORILÁZ ÚJ GLÜKÓZANALÓG  
INHIBÍTORAINAK ELŐÁLLÍTÁSA**

**SYNTHESIS OF NEW GLUCOSE ANALOG INHIBITORS OF  
GLYCOGEN PHOSPHORYLASE**

**Felföldi Nóra**

Témavezető / Supervisor: Dr. Somsák László



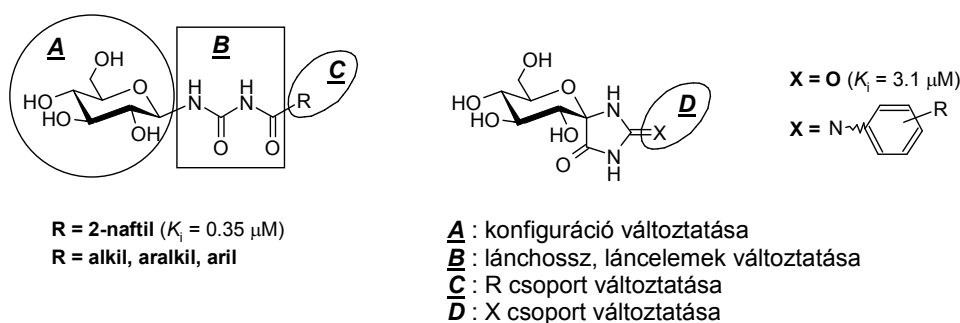
DEBRECENI EGYETEM

Kémia Doktori Iskola

Debrecen, 2009.

## 1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A cukorbetegség (*diabetes mellitus*) korunk egyik legsúlyosabb betegségének tekinthető. A betegség közvetlen kiváltó okai és kialakulásának pontos biokémiai háttere nem ismert, de minden tünete és szövődménye a kórosan magas vércukorszintre vezethető vissza. Feltételezések szerint a glikogén lebontását katalizáló glikogén foszforiláz enzim szelektív gátlása megoldást jelenthet a II. típusú cukorbetegség kezelésében. Jelenlegi ismereteink szerint a glikogén foszforiláz enzim egyik leghatékonyabb glükózanalog inhibitora az enzim katalitikus helyéhez kötődő *N*-2-naftoil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid, ezért szintéziseink vezérszerkezeteként ezt a molekulát tekintettük.



**1. ábra** A glikogén foszforiláz enzim leghatékonyabb gátlószerei, illetve ezen molekulákon tervezett változtatások

Célul tűztük ki olyan további új glükopiranozil-karbamid típusú molekulák előállítását, melyekben a vezérszerkezethez képest módosítottuk a láncvégi acilcsoportot (1. ábra, **C**), az anomer centrum és az aromás rész közötti lánc hosszát (**B**; aril-karbamid, acil-karbamid, aril-biuret), valamint ezen lánc elemeit (**B**; aril-glükopiranozilkarbonil-karbamid, acil-szulfamid), majd vizsgálni kívántuk azt, hogy ezek a változtatások hogyan befolyásolják a gátlási sajátságokat. E módosításokból kívántunk következtetni arra, hogy mennyi és milyen atomok jelenléte szükséges az erős gátlóhatás kialakulásához. Az aktív helytől különböző kötőhelyek felderítése céljából glükóztól eltérő konfigurációjú monoszacharid származékok (galakto- és xilopiranozil-karbamidok, és -amidok) előállítását is terveztük (**A**).

Az *N*-2-naftoil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid mellett a D-glükopiranozilidén-spirohidantoin is hatékony inhibitora a glikogén foszforiláz enzimnek. Kísérleteket tettünk ezen molekula szubsztituált származékainak előállítására (**D**) azt feltételezve, hogy a szubsztituensek hatására még szorosabb illeszkedés valósulhat meg a  $\beta$ -csatornával, ezáltal kedvezőbb kölcsönhatások alakulhatnak ki és hatékonyabb gátlást érhetünk el.

## 2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Kísérleti munkánk során a modern szerves kémia makro-, félmikro- és mikro-módszereit alkalmaztuk. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az előállított termékeket oszlopkromatográfiával és/vagy kristályosítással tisztítottuk, tisztaságukat vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztük.

Az új vegyületeket fizikai állandóik (olvadáspont, forgatóképesség) mérésével jellemeztük, szerkezetüket  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR, illetve tömegspektrometriás módszerekkel igazoltuk.

## 3. Új tudományos eredmények

### 3.1. Glükopiranozil-karbamid származékok előállítása

#### 3.1.1. Az acilcsoport változtatása – új *N*-acil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidok előállítása

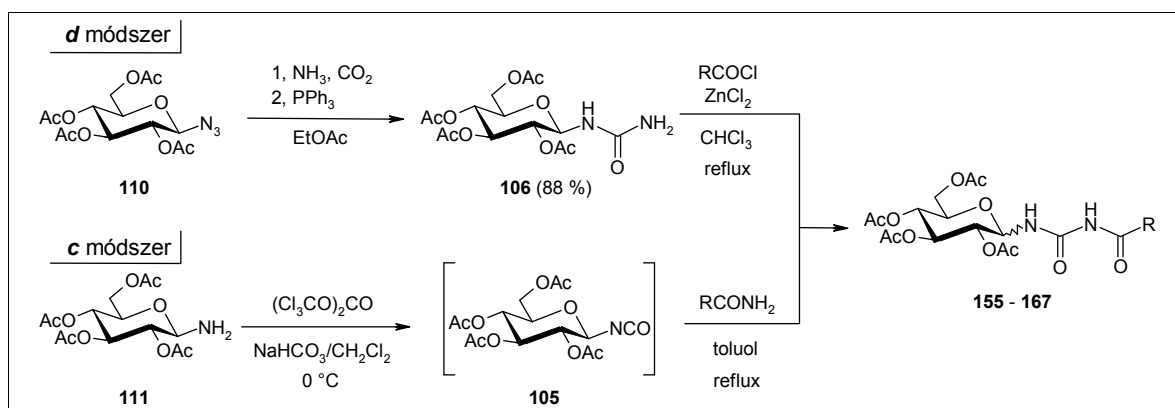
A Pintér-módszer szerint képzett 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid (**106**) acilezésével a **155-167** molekulákat állítottuk elő (1. táblázat, *d* módszer). A **156**, **157** kivételével anomer keverékek keletkezését tapasztaltuk, melyek elválasztását a **155** és **158** esetén egyik tisztítási módszerrel sem sikerült megvalósítanunk. A **159-164** feldolgozása során viszont tiszta formában izoláltuk a várt  $\beta$ -konfigurációjú termékeket. A **165** előállítására tett kísérletek ezen az úton nem voltak eredményesek. A **164-167** termékek szintézisét a **105** izocianát és a megfelelő amid reakciójával (*c* módszer) valósítottuk meg. Ezen a reakcióúton is anomerizációt tapasztaltunk. Az anomer elegyet oszlopkromatográfiás módszerrel választottuk el és az  $\alpha$ -anomereket is izoláltuk tiszta formában.




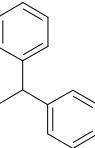





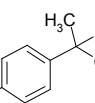
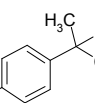
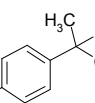


Az acetyl védőcsoportok eltávolítását elsőként a Zemplén-féle módszerrel kíséreltük meg (2. táblázat), de számos esetben azt tapasztaltuk, hogy az acetyl védőcsoportok mellett a karbamid lánc végén található acilcsoportok is lehasadtak. Ezért a továbbiakban az elszappanosítást savas katalízissel végeztük.

#### 3.1.2. A lánchossz változtatása – *N*-aril-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidok és -biuret előállítása


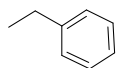
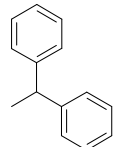
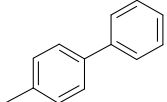
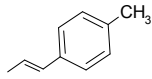
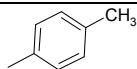
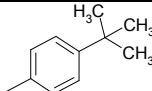
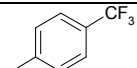
A **170** és a **180** karbamidot a **110** azidból állítottuk elő Staudinger módszer alkalmazásával (2. ábra). A **170** és **182** karbamid származékokat a **111** aminből kiindulva a **105** izocianát köztiterméken keresztül kaptuk. Az acetyl védőcsoportok eltávolítását Zemplén-féle módszerrel végeztük.

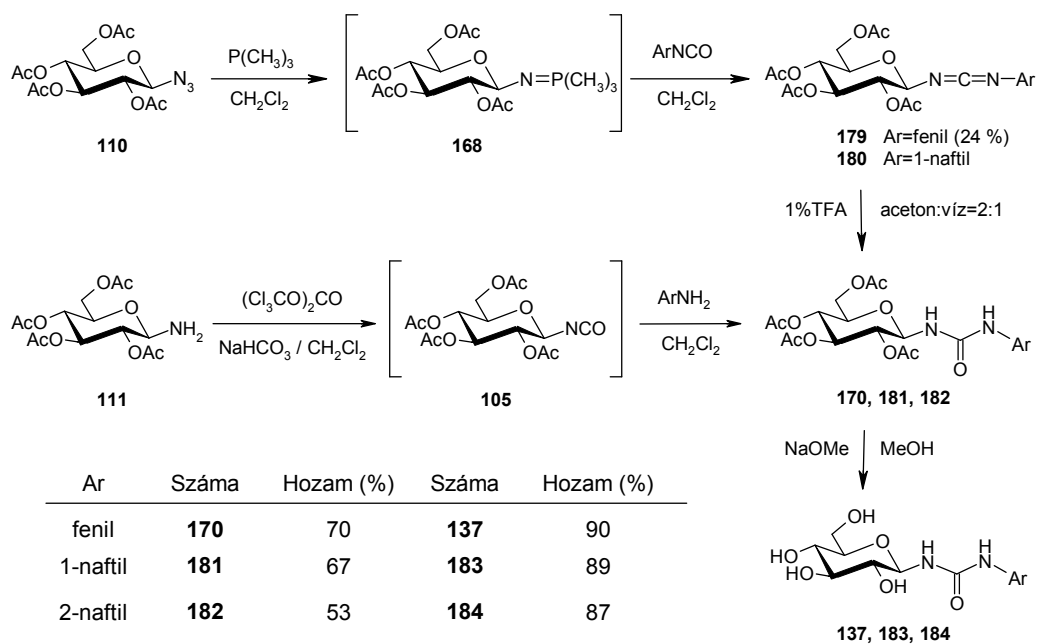
**1. táblázat** *N*-acil-*N*'-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glükopiranozil)-karbamidok előállítása



Termék	R	Módszer	Reakcióidő (óra)	Hozam (%)	Izolált termék
155		d	3	29	$\alpha + \beta$
156		d	3,5	40	$\beta$
157		d	4	57	$\beta$
158		d	11	14	$\alpha + \beta$
159		d	24	32	$\beta$
160		d	1	1	$\alpha$
161		d	4	40	$\beta$
162		d	3	76	$\beta$
163		d	6	34	$\beta$
164		d	8	36	$\beta$
166		c	3	41	$\beta$
166				10	$\alpha$
165		c	4,5	69	$\beta$
167		c	4,5	9	$\alpha$

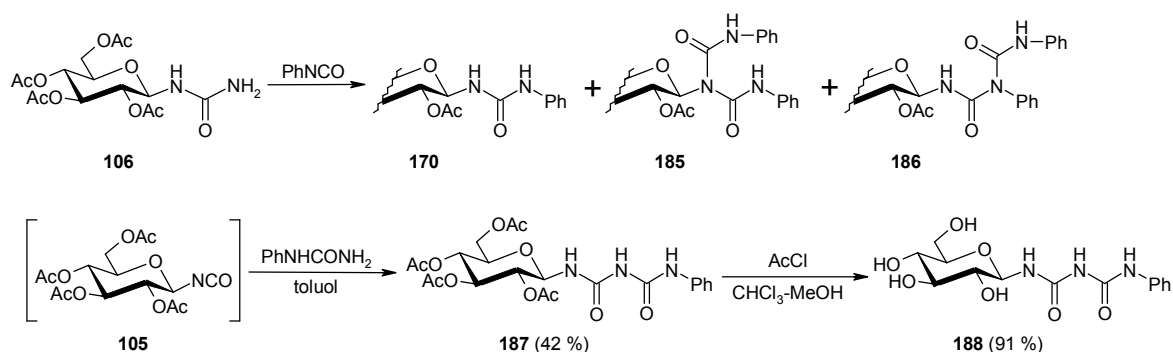
**2. táblázat** *N*-acil-*N'*-β-D-glükopiranozil-karbamidok előállítása

Termék	R	Hőmérséklet (°C)	Reagens	Reakcióidő	Hozam (%)
171		0	NaOMe	65 perc	80
172		0 → 25	NaOMe	75 perc	64
173		25	AcCl	3 nap	98
174		25	AcCl	6 nap	86
175		25	NaOMe	1 óra	66
176		25	AcCl	2 hónap	50
177		25	AcCl	1,5 nap	77
178		25	AcCl	6 nap	83



**2. ábra** *N*-aril-*N'*-β-D-glükopiranozil-karbamidok előállítása

Az aromás csoport és az anomer centrum közötti lánc hosszabbítását a **106** karbamid szubsztituálásával képeltük el, de ekkor a **170**, **185** és **186** termékek keletkezését tapasztaltuk (3. ábra). A **187** terméket a **105** izocianát és fenil-karbamid reakciójában kaptuk meg. Az acetil védőcsoportokat savkatalizált dezacetilezéssel távolítottuk el (**188**).

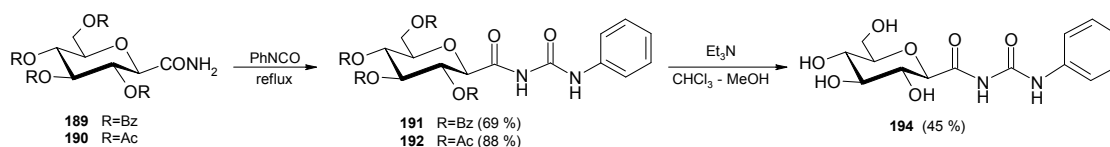


3. ábra Biuret származék előállítása

### 3.1.3. Az acil-karbamid lánc elemeinek változtatása

#### 3.1.3.1. Az acil-karbamid lánc-elemek sorrendjének megfordítása

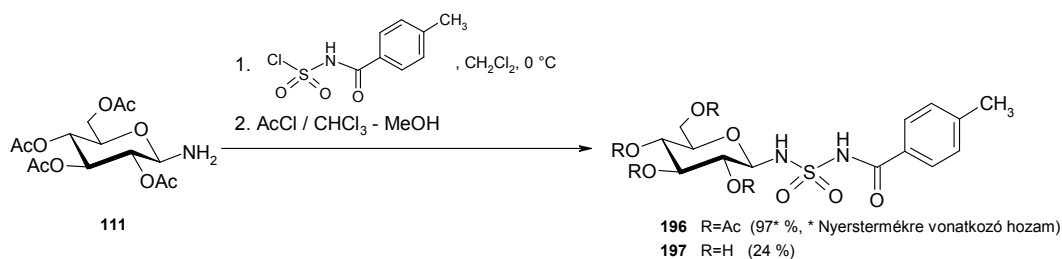
A **191** „fordított” acil-karbamid láncot (CONHCONH) tartalmazó heptonamid származékot *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-formamidból (**189**) állítottuk elő (4. ábra). A benzoil védőcsoportok eltávolítása során viszont nátrium-metoxid és acetil-klorid alkalmazása esetén is bomlást tapasztaltunk, ezért analóg reakcióban előállítottuk az acetilezett származékot (**190**) is. Az acetil védőcsoport eltávolítása során viszont ugyanazt tapasztaltuk. A dezacetilezést végül trietil-amin hozzáadásával valósítottuk meg.



4. ábra *N*-fenil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozilkarbonil-karbamid előállítása

#### 3.1.3.2. Glükopiranozil-szulfamidok előállítása

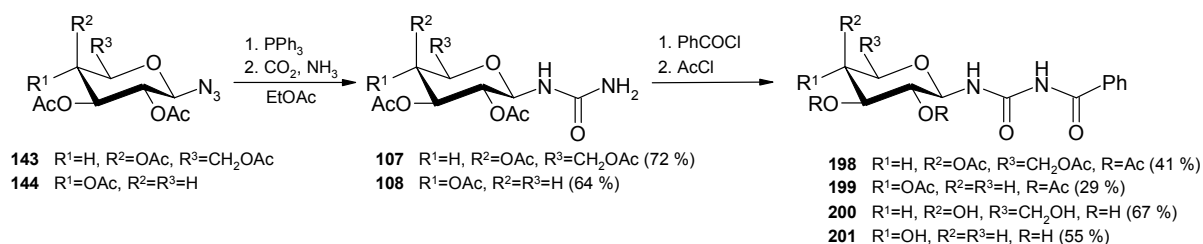
A **198** szulfamid előállítására tett kísérleteink közül a **111** amin és a 4-metil-*N*-klórszulfonil-benzamid reakciója bizonyult a legmegfelelőbbnek (5. ábra). Az acetil védőcsoportok eltávolítását acetil-kloriddal végezve az enzimkinetikai mérésekhez szükséges mennyiségű anyagot sikerült tiszta formában kinyernünk.



5. ábra *N*-(4-metil-benzoil)-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-szulfamid előállítása

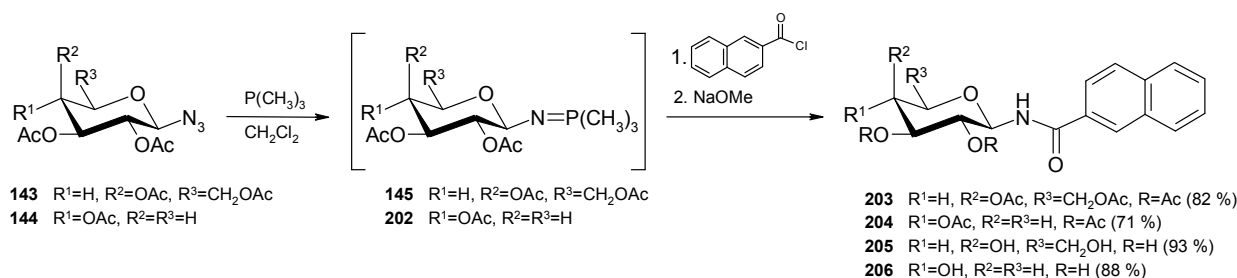
### 3.2. A szénhidrátgyűrű konfigurációjának változtatása

A Pinter-féle módszer szerint előállított 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopiranozil-karbamid (107), valamint 2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xilopiranozil-karbamid (108) acilezésével nyertük a 198 és 199 karbamidot (6. ábra). Az acetyl védőcsoportok eltávolítását acetyl-kloriddal végeztük.



6. ábra *N*-benzoil-*N'*-( $\beta$ -D-galacto- és -xilopiranozil)-karbamidok előállítása

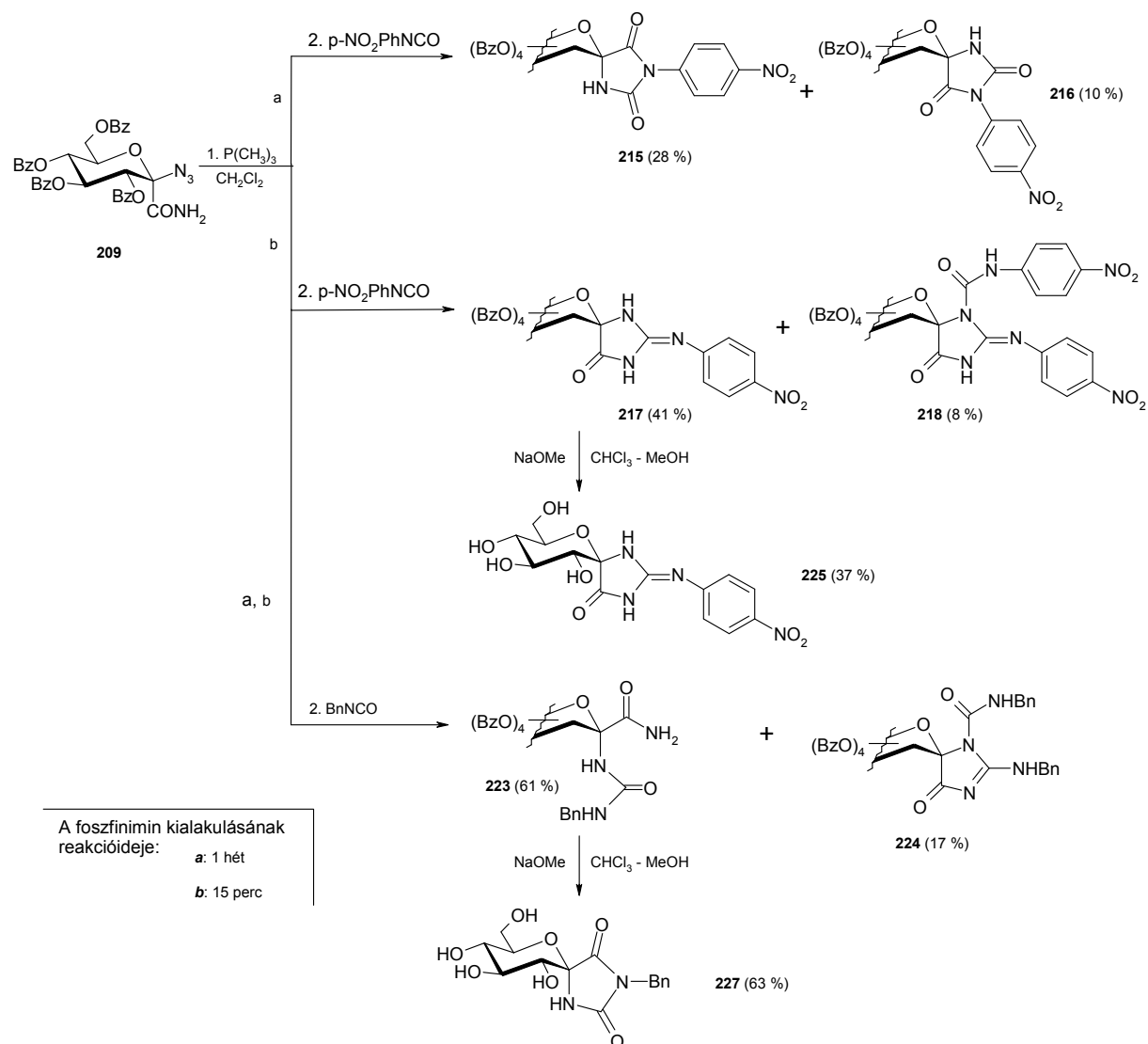
Az *N*-2-naftoil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-amidot (203) és az *N*-2-naftoil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xilopiranozil)-amidot (204) a 143 és 144 azidokból kiindulva Staudinger reakcióban állítottuk elő (7. ábra). A dezacetilezést Zemlén-féle módszerrel végeztük.



7. ábra *N*-2-naftoil-*N'*-( $\beta$ -D-galacto- és xilopiranozil)-amidok előállítása

### 3.3. Szubsztituált glükopiranozil-hidantoin származékok előállítása

A szubsztituált hidantoin származékok előállítását gyűrűzárással kívántuk megvalósítani a **209** származékból kiindulva (8. ábra) Staudinger reakcióban, izocianát reagens hozzáadásával. A *p*-nitro-fenil-izocianát reagens hozzáadása után a **215** és **216**, illetve a **217** és **218** molekulát izoláltuk a foszfinimin köztitermék kialakítására szánt idő függvényében. Reagensként benzil-izocianátot alkalmazva a **223** és **224** származékot sikerült kinyernünk. A debenzoilezést Zemplén-féle módszerrel végeztük és a **227** molekula esetében gyűrűzáródást tapasztaltunk.



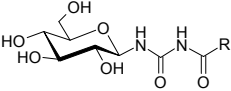
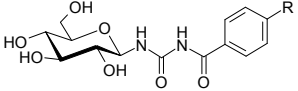
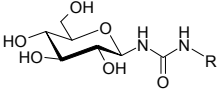
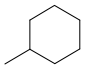

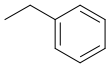
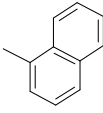
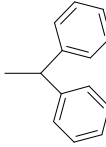
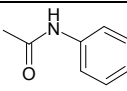
8. ábra A **209** azid reakciója *p*-nitro-fenil- és benzil-izocianáttal



### 3.4. Szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata

Az előállított karbamid származékok közül (3. táblázat) elsősorban a nagyméretű aromás csoportot tartalmazó származékok bizonyulnak hatékony gátlószereknek, viszont az aromás csoport anomer centrumtól való távolsága, illetve annak térbeli elhelyezkedése jelentősen befolyásolja a gátlás mértékét. A karbonilcsoportok szulfonilcsoporttal történő helyettesítése (197) gyakorlatilag a gátlóhatás teljes elvesztését eredményezi. Megállapíthatjuk tehát, hogy a lánc hosszúsága és annak összetétele egyaránt jelentős szerepet játszik a gátlási sajátságok kialakulásában. Az eredmények alapján azt mondhatjuk, hogy a hatékony gátlás szempontjából a négyatomos távolság és a teljes acil-karbamid szerkezeti egység együttes jelenléte szükséges.

**3. táblázat** Az *N*-acil-karbamid típusú molekulák gátlási állandói

	R	IC <sub>50</sub> [mM]		R	K <sub>i</sub> [μM]		R	K <sub>i</sub> [μM]
<b>171</b>		0.5	<b>176</b>	—CH <sub>3</sub>	2.3	<b>137</b>		18
<b>172</b>		10	<b>177</b>	—CF <sub>3</sub>	1.8	<b>184</b>		5.2
<b>173</b>		>5	<b>178</b>	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.7			
			<b>174</b>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3.7	<b>188</b>		43

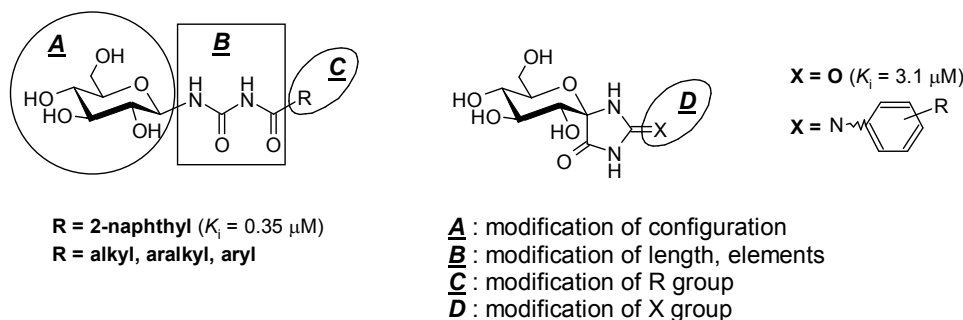
Megvizsgáltuk azt, hogy az acil-karbamid lánc elemeinek 'felcserélése' milyen hatással van a gátlási sajátságokra. A **194** molekula nem gátolja az enzimet, ez alapján kijelenthetjük, hogy a lánc elemei nem cserélhetők fel és a lánc iránya nem fordítható meg a jó gátlóhatás megtartása mellett.

A galakto- és xilo-konfigurációjú származékok esetén kimutatták, hogy a **205** és **206** 2-naftoil-amidok kötődnek az új allosztérikus helyhez. A **200** és **201** benzoil-karbamidok esetén viszont ez a kötődés nem jön létre.

A **225** származék (IC<sub>50</sub> = 250 μM) sokkal gyengébb gátlóhatást mutatott, mint a D-glükopiranozilidén-spiro-hidantoin (K<sub>i</sub> = 3.1 μM), amiből arra következtettünk, hogy a szubsztituens térállása nem felel meg a β-csatorna geometriájának, és a 280-as hurok nem tud annyira elmozdulni, hogy az aglikon beférjen.

## 1. Introduction

Diabetes can be considered as one of the most serious disease nowadays. The molecular origin of the disease is still not understood although each of the symptoms and complications can be originated from abnormally increased blood glucose level. Selective inhibition of glycogen phosphorylase catalyzed degradation of glycogen can be a promising solution to regulate blood glucose levels. *N*-2-Naphthoyl-*N'*- $\beta$ -D-glucopyranosyl urea has proved to be one of the most efficient molecules among glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylase enzyme.



### Scheme 1. The most effective inhibitors of glycogen phosphorylase enzyme, and planned modifications on these molecules

Therefore we planned syntheses of analogous molecules by the modification of the acyl group (Scheme 1., **C**), the length (**B**, aryl urea, acyl urea, aryl biuret) as well as the elements (**B**, aryl-glucopyranosylcarbonyl urea, acyl sulfamide) of the chain between the sugar moiety and the aromatic group to investigate how these changes influence the inhibition effect. We wanted to establish how many and which kind of atoms are necessary for effective inhibition. Glycosylamide and -urea derivatives (**A**) with galacto and xylopyranosyl moieties were prepared to investigate binding sites other than the catalytic site in glycogene phosphorylase enzyme.

D-Glucopyranosylidene-spiro-hydantoin is also a very efficient inhibitor of glycogen phosphorylase enzyme therefore preparation of substituted derivatives (**D**) was also a part of our aims.

## 2. Methods

In the course of the synthetic work, macro, semimicro and micro methods of modern preparative organic chemistry were applied. Reactions were monitored by thin-layer

chromatography. Products of the reactions were purified by column chromatography and/or crystallization.

New compounds were characterized by their physical properties (melting point, optical rotation) and their structures were elucidated by  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR methods as well as mass spectrometry.

### 3. Results

#### 3.1. Synthesis of glucopyranosyl urea derivatives

##### 3.1.1. Modification of the acyl group - synthesis of new *N*-acyl-*N'*-( $\beta$ -D-glucopyranosyl) ureas

Compounds **155-167** were synthesised by the acylation of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl urea **106** prepared by the modified Pintér method (Table 1, method *d*). Except molecules **156** and **157** formation of anomeric mixtures was observed. Separation of anomers in case of **155** and **158** could not be achieved, but pure  $\beta$  products were isolated in case of **159-164**. Under these conditions synthesis of **165** was not successful. Compounds **164-167** were prepared in the reaction of isocyanate intermediate **105** and the appropriate amide (method *c*). Anomerization occurred during this reaction as well. The anomeric mixture was separated by column chromatography and the  $\alpha$  isomers were also isolated.

At first the Zemplén method was applied for the deprotection of our molecules, but the partial cleavage of *N*-acyl groups from the urea chain came about before the molecules were fully deacetylated (2. table). This was the reason why we applied acidic conditions afterwards.

##### 3.1.2. Modification of the chain length - synthesis of *N*-aryl-*N'*-( $\beta$ -D-glucopyranosyl) ureas and -biuret

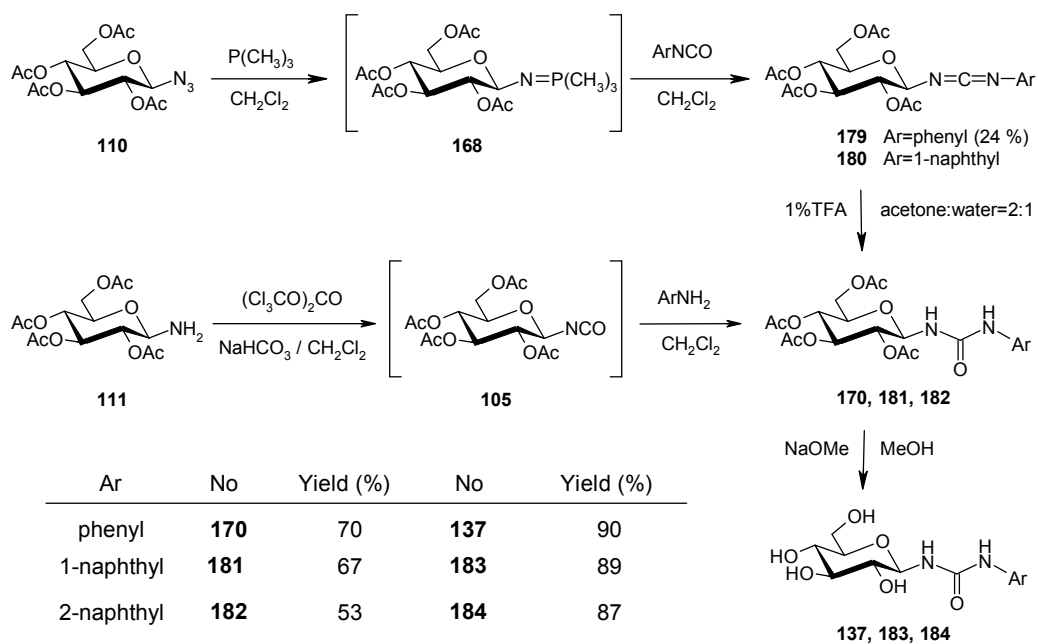
Products **170**, **181** were obtained by the Staudinger method starting from azide **110** (Scheme 2.). Compounds **170** and **180** were prepared from amine **111** via isocyanate intermediate **105**. Deprotection was carried out by Zemplén method (**137**, **183**, **184**).

**Table 1.** Synthesis of *N*-acyl-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranosyl) ureas

Product	R	Method	Reaction time (h)	Yield (%)	Isolated product
<p><b>d method</b></p> <p><b>c method</b></p>					
155		d	3	29	$\alpha + \beta$
156		d	3,5	40	$\beta$
157		d	4	57	$\beta$
158		d	11	14	$\alpha + \beta$
159		d	24	32	$\beta$
160		d	24	1	$\alpha$
161		d	4	40	$\beta$
162		d	3	76	$\beta$
163		d	6	34	$\beta$
164		d	8	36	$\beta$
		c	3	41	$\beta$
166				10	$\alpha$
165				69	$\beta$
167		c	4,5	9	$\alpha$

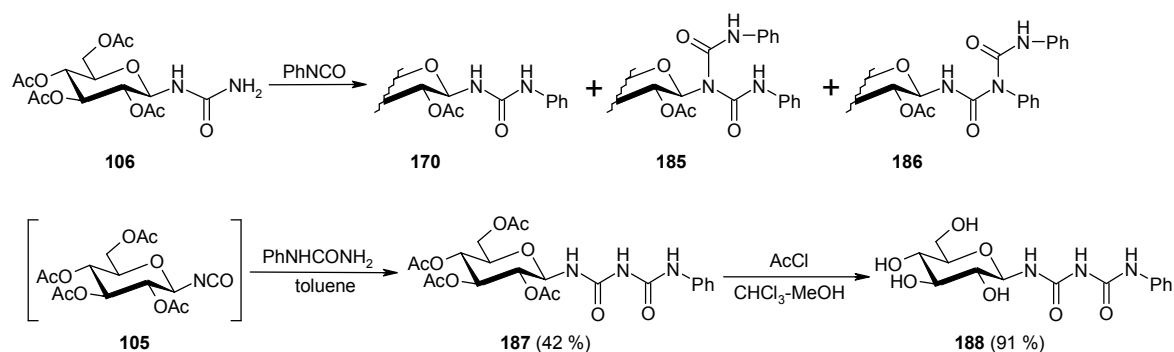
**Table 2.** Synthesis of *N*-acyl-*N'*-β-D-glucopyranosyl ureas

Product	R	Temperature (°C)	Reagent	Reaction time	Yield (%)
171		0	NaOMe	65 min	80
172		0 → 25	NaOMe	75 min	64
173		25	AcCl	3 days	98
174		25	AcCl	6 days	86
175		25	NaOMe	1 hour	66
176		25	AcCl	2 months	50
177		25	AcCl	1,5 days	77
178		25	AcCl	6 days	83



**Scheme 2.** Synthesis of *N*-aryl-*N'*-β-D-glucopyranosyl ureas

For the elongation of the chain between the anomeric center and the aromatic group urea **106** was reacted with phenyl isocyanate, but only **170**, **185** and **186** were formed (Scheme 3.). Reaction of isocyanate **105** prepared *in situ* and phenyl urea resulted in the formation of **187**. Deprotection was carried out under acidic conditions to produce **188**.

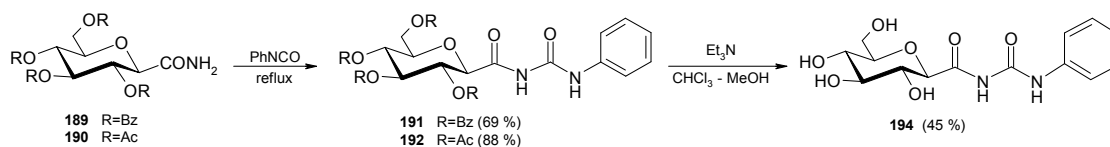


**Scheme 3.** Synthesis of biuret derivative

### 3.1.3. Modification of elements of the chain

#### 3.1.3.1. Reversal of the order of elements

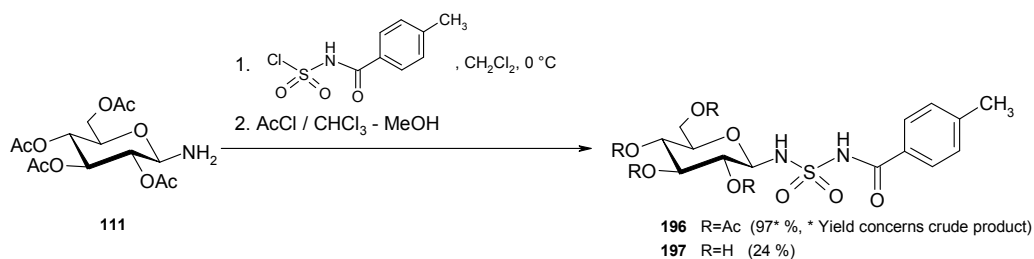
The heptonamide derivative **191** containing a „reversed” acyl urea chain was prepared from *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-formamide (**189**, Scheme 4.). During the cleavage of benzoyl protecting groups with sodium methoxide as well as with acetyl chloride, decomposition occurred. Therefore the acetylated derivative (**190**) was also prepared in an analogous reaction, but unfortunately the same phenomenon was observed. Deprotection could only be achieved by the application of triethylamine reagent.



**Scheme 4.** Synthesis of *N*-phenyl-*N'*- $\beta$ -D-glucopyranosylcarbonyl urea

#### 3.1.3.2. Synthesis of glucopyranosyl sulfamides

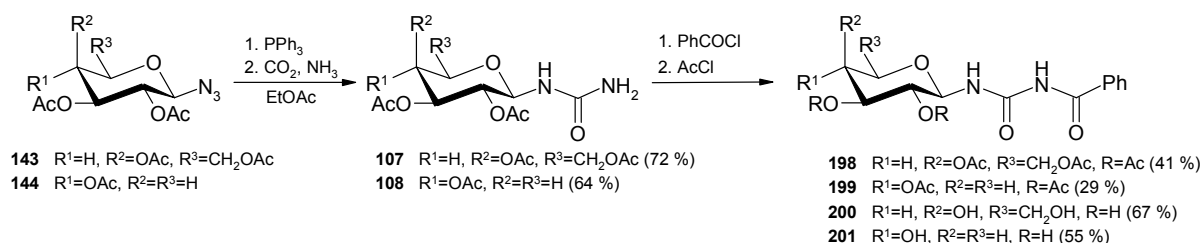
Among our attempts to prepare sulfamide **196** the reaction of amine **111** and 4-methyl-*N*-chlorosulfonyl-benzamide proved to be the most effective method (Scheme 5.). Deprotection was carried out under acidic conditions to give **197** in low yields.



**Scheme 5.** Synthesis of *N*-(4-methyl-benzoyl)-*N'*- $\beta$ -D-glucofuranosyl-sulfamide

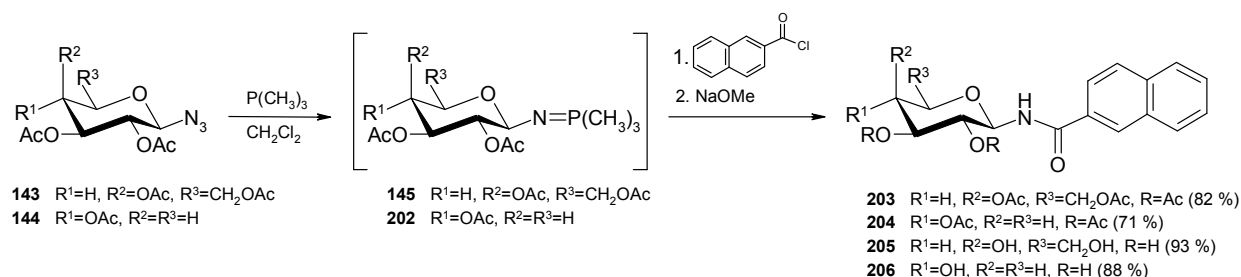
### 3.2. Modification of the configuration of the carbohydrate ring

Ureas **198** and **199** were obtained by the acylation of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl urea (**107**), and 2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xilopyranosyl urea (**108**), respectively prepared by the modified Pint $\acute{e}$ r method (Scheme 6.). For the deprotection acetyl chloride was applied.



**Scheme 6.** Synthesis of *N*-2-benzoyl-*N'*-( $\beta$ -D-galacto- and xilopyranosyl) ureas

*N*-2-Naphthoyl-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-amide (**203**) and *N*-2-naphthoyl-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xilopyranosyl)-amide (**204**) were synthesized from azides **143** and **144** by the Staudinger method (Scheme 7.). The Zempl $\acute{e}$ n method was applied for the deacetylation.

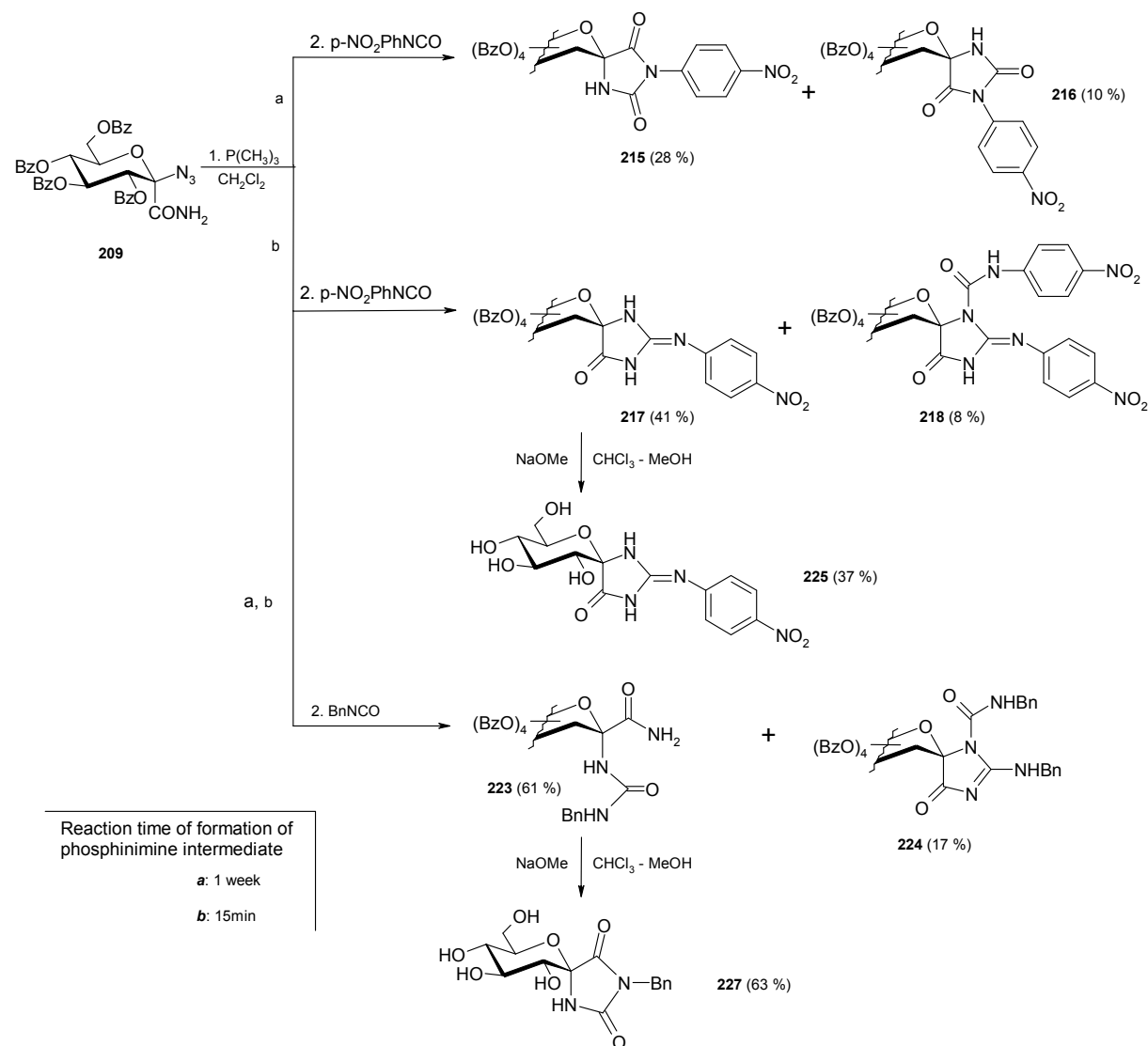


**Scheme 7.** Synthesis of *N*-2-naphthoyl-*N'*-( $\beta$ -D-galacto- and xilopyranosyl)-amides

### 3.3. Synthesis of substituted glucofuranosyl-hydantoin derivatives

For the synthesis of substituted spiro-hydantoin derivatives the Staudinger method was applied starting from azide **209** followed by the addition of isocyanate reagents (Scheme 8.).

In case of *p*-nitro-phenyl-isocyanate compounds **215** and **216**, as well as **217** and **218**, respectively could be isolated depending on the time of formation of the phosphinimine intermediate. By the addition of benzyl isocyanate products **223** and **224** could be isolated. The deprotection was carried out by the Zemplén method. In case of **227** a ring closure occurred.



**Scheme 8.** Reaction of azide **209** with *p*-nitro-phenyl- and benzyl-isocyanate

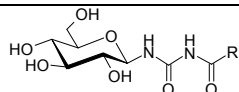
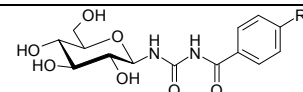
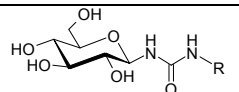
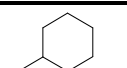

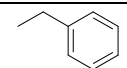
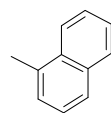
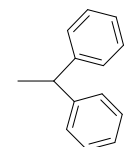
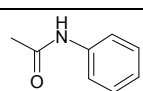
### 3.4. Structure-activity relationships

Among the prepared urea derivatives molecules containing large aromatic groups proved effective inhibitors (Table 3.). Nevertheless, the distance between the anomeric center and the aromatic group, as well as spatial orientation of the aromatic group affect the inhibition significantly. Replacement of the carbonyl with a sulfonyl group resulted in loss of



inhibition. Structure-activity relationships of *N*-acyl-*N'*- $\beta$ -D-glucopyranosyl ureas show that the length as well as the composition of the chain between the sugar moiety and the aromatic group are equally responsible for the inhibition properties. The four-atomic distance and the whole acyl urea structure is necessary for good inhibition according to the results.

**Table 3.** Inhibition constants of *N*-acyl urea type molecules

					
<b>R</b>	<b>IC<sub>50</sub> [mM]</b>	<b>R</b>	<b>K<sub>i</sub> [μM]</b>	<b>R</b>	<b>K<sub>i</sub> [μM]</b>
<b>171</b> 	0.5	<b>176</b> —CH <sub>3</sub>	2.3	<b>137</b> 	18
<b>172</b> 	10	<b>177</b> —CF <sub>3</sub>	1.8	<b>184</b> 	5.2
<b>173</b> 	>5	<b>178</b> —C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.7		
		<b>174</b> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3.7	<b>188</b> 	43

Compound **194** has no inhibitory effect on glycogen phosphorylase, that is the elements of the acyl urea chain are not interchangeable and the orientation of the chain cannot be inverted without the decrease of inhibition potency.

Among the molecules of galacto and xilo configuration 2-naphthoyl-amides **205** and **206** bind to the new allosteric site. In case of benzoyl ureas **200** and **201** no binding could be observed.

Derivative **225** shows weaker inhibition ( $IC_{50} = 250 \mu M$ ) than D-glucopyranosylidene-spiro-hydantoin ( $K_i = 3.1 \mu M$ ), which may reveal that the orientation of the substituent is not suitable for the  $\beta$ -channel, and the 280 loop cannot move so as to accommodate the aglycon.

## A dolgozat anyagából készült közlemények / Publications related to the thesis

*Referált, nemzetközi folyóiratokban megjelent tudományos közlemények adatai / Data of scientific articles published in referred international journals*

1. Somsák, L.; **Felföldi, N.**; Kónya B.; Hüse, Cs.; Telepó, K.; Bokor, É.; Czifrák, K.  
*Assessment of synthetic methods for the preparation of N- $\beta$ -D-glucopyranosyl-N'-substituted ureas, -thioureas and related compounds*  
Carbohydr. Res., **2008**, 343, 2083-2093. *Invited paper.*
2. Somsák, L.; Nagy, V.; Hadady, Zs.; **Felföldi, N.**; Docsa, T.; Gergely, P.  
*Recent developments in the synthesis and evaluation of glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylases as potential antidiabetic agents.*  
Frontiers in Medicinal Chemistry; Bentham, **2005**, 2, 253-272.
3. Györgydeák, Z.; Hadady, Zs.; **Felföldi, N.**; Krakomperger, A.; Nagy, V., Tóth, M.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P. and Somsák, L.  
*Synthesis of N-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)- and N-(2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl) amides as inhibitors of glycogen phosphorylase.*  
Bioorg. Med. Chem. **2004**, 12, 4861-4870.

*Referált, nemzetközi folyóirathoz beküldött tudományos közlemények adatai / Data of scientific article submitted to referred international journal*

4. **Felföldi, N.**; Tóth, M.; Chrysina, E. D.; Somsák, L.  
*Synthesis of new glycosyl biuret and urea derivatives as potential glycoenzyme inhibitors*  
Carbohydr. Res., közlésre beküldve / submitted.

*Referált, nemzetközi folyóiratokhoz beküldeni tervezett tudományos közlemények adatai / Data of scientific articles planned to submit to referred international journals*

5. Nagy, V.; **Felföldi, N.**; Praly, J.-P.; Docsa, T.; Gergely, P.; Chrysina, E. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L.  
*N-(4-substituted-benzoyl)-N'-( $\beta$ -D-glucopyranosyl) ureas, inhibitors of glycogen phosphorylase: synthesis, kinetic and crystallographic evaluation*  
manuscript in preparation
6. Chrysina, E. D.; Nagy, V.; **Felföldi, N.**; Telepó, K.; Praly, J.-P.; Docsa, T.; Gergely, P.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L.  
*Synthesis, kinetic and crystallographic evaluation of N-acyl-N'-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)ureas, nanomolar glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase, potential antidiabetic agents*  
manuscript in preparation
7. Czifrák, K.; **Felföldi, N.**; Docsa, T.; Gergely, P.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L.  
*Tracking structure-activity relationships of glycogen phosphorylase inhibitors: synthesis, kinetic and crystallographic evaluation of analogues of N-acyl-N'-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)ureas*  
manuscript in preparation

8. **Felföldi, N.**; Nagy, V.; Docsa, T.; Gergely, P.; Chrysina, E. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L.  
*Structure–activity relationships of glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase: role of the linker between glucose and aromatic ring in N-acyl- $\beta$ -D-glucopyranosylamine and  $\beta$ -D-glucopyranosyl urea type compounds*  
manuscript in preparation

*Konferencia részvétel / Conference participations*

*Előadások / Oral presentations*

1. L. Somsák, V. Nagy, N. Felföldi, B. Kónya, K. Telepó, T. Docsa, P. Gergely, E. D. Chrysina, K.-M. Alexacou, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, N. G. Oikonomakos.:  
*Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships of Glycogen Phosphorylase Inhibitors*  
4<sup>th</sup> Central European Conference: Chemistry towards Biology, Dobogókő, Hungary, Sep 8-11, 2008, Book of Abstracts, p. 29. Oral presentation.
2. K. Czifrák, E. Berzsényi, V. Nagy, N. Felföldi, Sz. Deák, S. Vidal, J.-P. Praly, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák.:  
*Glucopyranosylidene-spiro-heterocycles as inhibitors of glycogen phosphorylase*  
4<sup>th</sup> Central European Conference: Chemistry towards Biology, Dobogókő, Hungary, Sep 8-11, 2008, Book of Abstracts, p. 128.
3. Czifrák K., Deák Sz., Felföldi N., Somsák L.:  
*Synthesis of new glucopyranosylidene-spiro-heterocycles as potential antidiabetics*  
MTA Kém. Tud. Oszt., Szénhidrátkémiai Munkabizottság előadóülése, Mátrafüred, 2008. május 29.-30.
4. M. Tóth, D. Mucs, N. Felföldi, I. Tvaroška, L. Somsák:  
*Potential Glycoenzyme Inhibitors Predicted by In Silico Studies*  
3<sup>rd</sup> German-Hungarian Workshop, Synthesis, Isolation, and Biological Activity of Natural Products, Paderborn, Germany, May 15-17, 2008. Book of Abstracts, p. 5.
5. K. Czifrák, E. Berzsényi, V. Nagy, N. Felföldi, Sz. Deák, S. Vidal, J.-P. Praly, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák:  
*New glucose derived spiro-heterocycles as potential inhibitors of glycogen phosphorylase*  
3<sup>rd</sup> German-Hungarian Workshop, Synthesis, Isolation, and Biological Activity of Natural Products, Paderborn, Germany, May 15-17, 2008. Book of Abstracts, p. 8.
6. Somsák, L., Nagy, V., Felföldi, N., Czifrák, K., Docsa, T., Gergely, P., Oikonomakos, N. G.:  
*Glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylase as potential antidiabetic agents*  
1<sup>st</sup> Hungarian-Singaporean Workshop on Drug Discovery and Biomaterials, March 10-11, 2008, Budapest, OL-23, Book of Abstracts, p. 38.
7. László Somsák, Katalin Telepó, Bálint Kónya, Csaba Hüse, Nóra Felföldi, Katalin Czifrák  
*Comparative evaluation of synthetic methods for N-substituted-N'- $\beta$ -D-glucopyranosyl ureas*  
MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság előadóülése, Mátrafüred, 2007.05.23-25.

8. Nóra Felföldi, Katalin Telepó, Katalin Czifrák, László Somsák  
*Studies on the synthesis of N-acyl-N'-β-D-glucopyranosyl ureas and related compounds*  
MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság előadói ülése, Mátrafüred, 2006.05.31-06.02.
9. N. Felföldi, Zs. Hadady, V. Nagy, K. Czifrák, L. Somsák, T. Docsa, P. Gergely  
*Synthesis and evaluation of new glucose derivatives as inhibitors of glycogen phosphorylase*  
2<sup>nd</sup> Austrian-Hungarian Carbohydrate Conference, Somogyaszaló, 2005.05.24-26.
10. Felföldi Nóra, Hadady Zsuzsa, Nagy Veronika, Somsák László, Docsa Tibor, Gergely Pál  
*Szintetikus vizsgálatok glikogén foszforiláz inhibitorok szerkezet-hatás összefüggéseinek felderítésére*  
MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság előadói ülése, Debrecen, 2004.11.05.

*Posztterek / Posters:*

11. Tóth M., Felföldi N., Somsák L.:  
*Synthesis of potential glycoenzyme inhibitors*  
24th International Carbohydrate Symposium, Oslo, Norway, July 27-August 1, 2008, A-P038.
12. Tóth M., Felföldi N., Somsák L.:  
*N-Glikozil-N''-szubsztituált biuret származékok és analógjaik előállítása*  
MKE Vegyészkonferencia 2008, Hajdúszoboszló, 2008. jún. 19-21. P-54, p. 110.
13. L. Somsák, N. Felföldi, K. Czifrák, É. Bokor, K. Telepó, Cs. Hüse, T. Docsa, P. Gergely, E.D. Chrysiná, C. Tiraidis, N. G. Oikonomakos:  
*Synthesis and Evaluation of New Glucose Analog Inhibitors of Glycogen Phosphorylase*  
XXIIIrd International Carbohydrate Symposium, Whistler, Canada, July 23-28, 2006, TUE-PS.50, p. 169.
14. N. Felföldi, Zs. Hadady, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák:  
*Structure-activity studies among glycogen phosphorylase inhibitors*  
2<sup>nd</sup> German-Hungarian Workshop, Debrecen, 2006. április 4-9, P08, p. 45.
15. N. Felföldi, Zs. Hadady, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák:  
*Glycogen phosphorylase inhibitors: structure-activity relationships of N-glucopyranosyl urea type compounds*  
13<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, Bratislava, Slovakia, 2005. augusztus 21-26, P146.
16. Felföldi N., Hadady Zs., Somsák L., Docsa T., Gergely P.:  
*Glikogén foszforiláz inhibitorok szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálata*  
MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30. P-22, 72. o.
17. Z. Györgydeák, Zs. Hadady, N. Felföldi, L. Somsák:  
*N-β-D-Glucopyranosyl Amides and their Urea Analogs as Inhibitors of Glycogen Phosphorylase*  
Glycostructures in Biological Systems XIII – Symposium of the Resource Center 470, Hamburg, 2004. december 1-3, Germany, G4.