

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Theses of doctoral (PhD) dissertation

**Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új
szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása**

**New synthesis of the anticoagulant pentasaccharide
idraparinux and preparation of its analogues containing
sulfonic acid moieties**

Herczeg Mihály

Témavezető/Supervisor: Prof. Dr. Lipták András



DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Doktori Iskola
Debrecen, 2011.

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

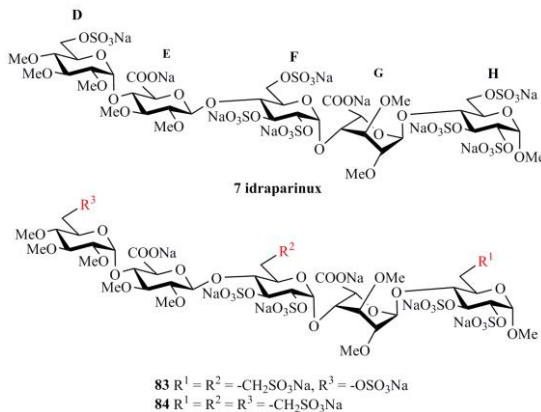
A heparin glükózamin és hexuronsav (D-glükuronsav és L-iduronsav) egységekből felépülő polianionos lineáris poliszacharid, amely a sejtek felületén és az extracelluláris mátrixban proteoglikánok formájában fordul elő, és a fehérjékhez kötődve szabályozza azok biológiai működését. A kötődésért az oligoszacharid szulfátészter- és karboxilcsoportjai, valamint az aminosavak bázikus csoportjai között kialakuló erős ionos kölcsönhatások a felelősek. A heparin az 1930-es évektől a gyógyászatban legelterjedtebben használt véralvadásgátló. Az 1980-as években azonosították a poliszacharid azon minimális pentaszacharid részét, amely az antitrombin III fehérje (AT-III) aktiválásával a véralvadásgátló hatást kifejti. Francia és holland kutatók 55 lépéses kémiai szintézissel előállították a pentaszacharid módosított analógját, amely véralvadásgátló gyógyszerként 2001 óta van forgalomban Arixtra néven. Az újabb szintetikus antikoagulánsok egyik képviselője a nem glükózaminoglikán típusú idraparinux (7), amelyről a közelmúltban közölték, hogy aktivitása és felezési ideje nagyobb a korábbi pentaszacharidokénál, és így a heparinnál és az Arixtránál is hatékonyabb véralvadásgátló.

Kutatócsoportunk célul tűzte ki a szulfátészterek helyett bioizoszter szulfonátometil-csoportot tartalmazó heparin-analóg oligoszacharidok szintézisét. Feltételeztük, hogy a szulfonsav sók biztosíthatják a biológiai aktivitáshoz szükséges ionos kötések kialakulását, és mivel jobban ellenállnak a szulfatázok és az észterázok hidrolitikus hatásának, tovább képesek a szervezetben maradni.

E kutatások keretében előállítottuk az idraparinux két szulfonsav mimetikumát (83, 84), amelyekben az **F**, **H** és a **D**, **F**, **H** glükóz egységek 6-O-szulfát-csoportjait metánszulfonsav csoportra cseréltük. A szulfonsav

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

mimetikumok szintézisével párhuzamosan az idraparinuxot is (7) előállítottuk, hogy a biológiai vizsgálatokhoz referencia molekulaként alkalmazhassuk.



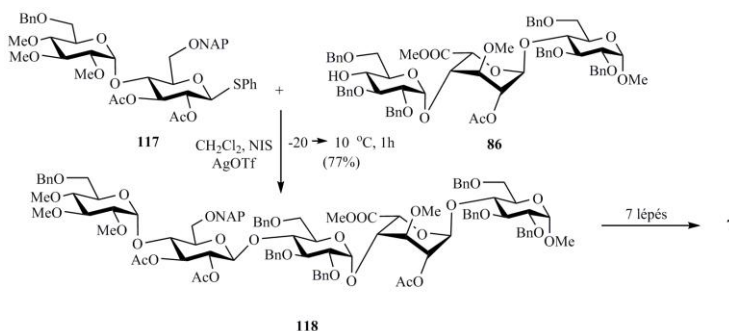
1. ábra: Az előállított pentaszacharidok szerkezete

2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

A szintetikus munka során a preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit alkalmaztuk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére és a termékarányok meghatározására vékonyréteg kromatográfiás módszert használtunk, a nyerstermékek tisztítását és az izomerek szétválasztását kristályosítással, valamint oszlopkromatográfiával hajtottuk végre. Az előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására és szerkezetének igazolására elemanalízist, olvadáspont- és fajlagos forgatóképesség meghatározást, egy- és kétdimenziós (¹H-¹H-COSY, ¹³C-¹H-HSQC, TOCSY, ROESY) NMR spektroszkópiát és MALDI/ESI-TOF tömegspektrometriai módszert használtunk.

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

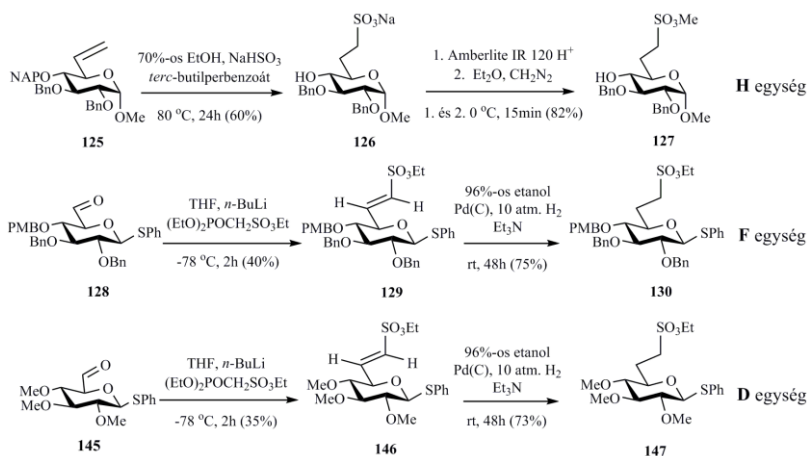
irodalomból már ismert **10** monoszacharid akceptor sztereoselektív glikozilezési reakciójával állítottuk elő, a kívánt terméket oszlopkromatográfiás tisztítással nyertük ki a reakcióelegyből. A kapcsolási reakció érdekessége, hogy az alkalmazott körülmények között az **F** egység 4-es pozíciójában levő 4-metoxibenzil-csoport (PMB) lehasadt, így a képződő triszacharidot közvetlenül tudtuk használni akceptorként. A **85** diszacharid donor és a **86** triszacharid akceptor kapcsolásával sikeresen előállítottuk a várt pentaszacharidot. A glikozilezés alacsony hozama az uronsav tartalmú donor csökkent aktivitásával volt magyarázható, ezért úgy döntöttünk, hogy a kapcsolást egy uronsavat nem tartalmazó donor molekulával is kipróbáljuk. Az újabb szintézishez előállítottuk a **117** diszacharid donort (**3. ábra**). Az előző szintézisben is felhasznált triszacharid akceptor (**86**) és a glükuronsavat nem tartalmazó donor (**117**) reakciója kiváló hozammal eredményezte a védett pentaszacharidot (**118**), amit 7 lépésben alakítottunk át a **7** végtermékké. Az átalakítás során a D-glükóz egységet sikeresen alakítottuk át glükuronsavvá oxidációval, pentaszacharid szinten.



3. ábra: Az idraparinux szintézise uronsavat nem tartalmazó donorral

3.2. A szulfonsav tartalmú pentaszacharidok előállítása

A szulfonátometil-csoportok kialakítását monoszacharid szinten valósítottuk meg az idraparinux szintézisének előállított származékok felhasználásával (4. ábra). A **H** egység (127) esetében NaHSO_3 addícióval, a **D** (147) és **F** (130) egységek esetében pedig Wadsworth-Horner-Emmons reakcióval vezettük be a szulfonsav-csoportot. A **H** egységet csak akceptorként, a **D** egységet csak donorként, az **F** egységet pedig mindkét szerepben sikeresen használtuk.



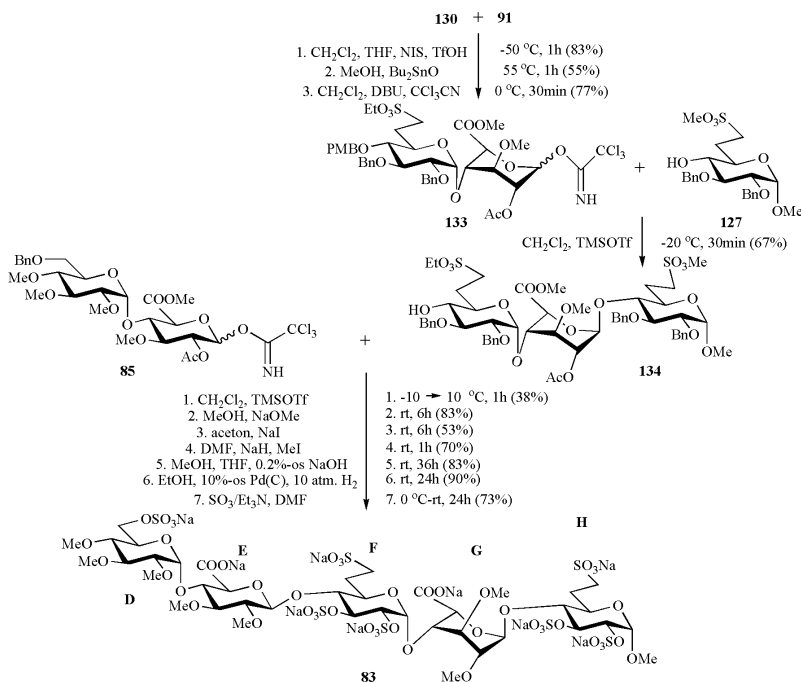
4. ábra: A szulfonsav tartalmú monoszacharid egységek

3.2.1 A pentaszacharid-diszulfonsav szintézise

[2+3]-as blokk szintézissel, glükuronsav tartalmú donor felhasználásával történt a védett pentaszacharid előállítás. Ehhez elsőként a **130** szulfonsav tartalmú monoszacharid donorral glikozileztük a már meglévő **91** iduronsav akceptort (5. ábra). A reakcióban jó hozammal és sztereoselektivitással képződött az α -interglikozidos kötést tartalmazó

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

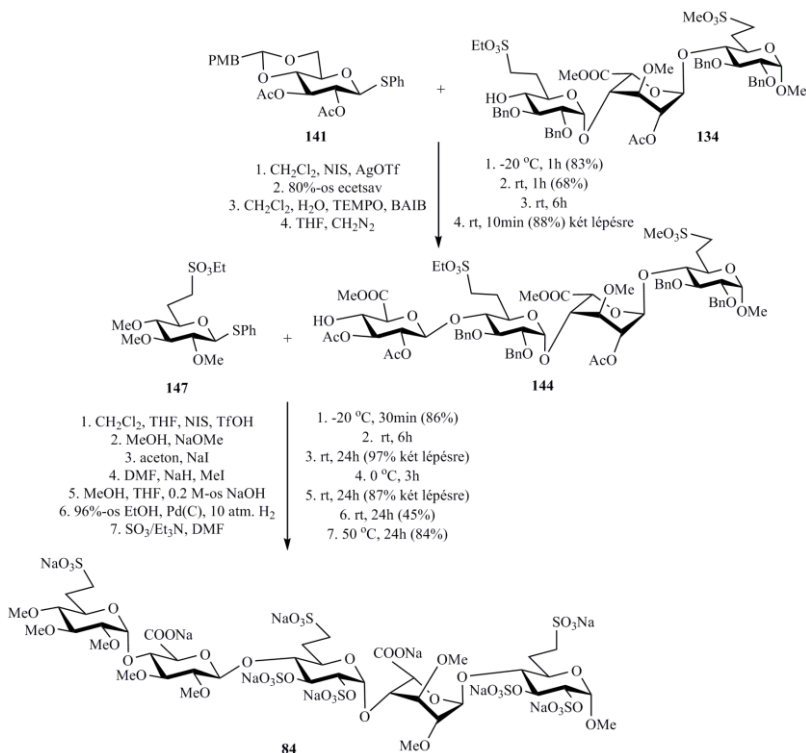
diszacharid, amelyet donorrá alakítottunk és kapcsoltunk a **127** szulfonsav tartalmú monoszacharid akceptorral. A glikozilezés körülményei között ebben az esetben is lehasadt a 4-metoxibenzil-csoport (PMB), ezért a képződött triszacharidot (**134**) további átalakítás nélkül tudtuk használni akzeptorként. A **134** triszacharidot glikozileztük a már korábban előállított **85** glükuronsav tartalmú diszacharid donorral. A kapcsolás során a várt védett pentaszacharid keletkezett, de csak alacsony hozammal. A továbbiakban a végleges védőcsoportok kialakításával előállítottuk az idraparinux első szulfonsav analógiát (**83**).



5. ábra: A pentaszacharid-diszulfonsav szintézise

3.2.2 A pentaszacharid-triszulfonsav előállítása

A triszulfonsav-tartalmú mimetikumot [1+1+3]–as szintézissel állítottuk elő (6. ábra). Először a **141** monoszacharid donort kapcsoltunk a már meglévő **134** triszacharid akceptorral.



6. ábra: A pentaszacharid-triszulfonsav szintézise

A képződött tetraszacharidról savas hidrolízissel eltávolítottuk a 4-metoxibenzilidén-csoportot, majd szelektív oxidációs reakcióban kialakítottuk a glükuronsavat. Az így előállított tetraszacharid akceptort (**144**) glikozileztük a **147** szulfonsav tartalmú monoszacharid donorral. A

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

kapcsolási reakcióban jó hozammal és sztereoselektivitással kaptuk a védett pentaszacharidot. Végül a védőcsoportok szükséges átalakításával sikeresen előállítottuk az idraparinux triszulfonsav analógját.

3.3 Az előállított pentaszacharidok Xa faktor gátlása

Vizsgáltuk az előállított pentaszacharidok véralvadás-gátló hatását. A vizsgálatokat a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetével együttműködve közösen végeztük el. A mérések során meghatároztuk a fondaparinux, az általunk előállított idraparinux (7) és a két szulfonsav-tartalmú pentaszacharid (83, 84) anti-Xa aktivitását. A mért értékeket a koncentráció függvényében ábráztuk, és a mérési pontokra illesztett egyenesek meredekségéből meghatároztuk a heparinhoz viszonyított fajlagos anti-Xa aktivitásokat (**1. táblázat**). A táblázat adataiból jól látható, hogy az **E** és **F** egység 6-os helyzetében levő szulfátészter-csoportok helyettesítése szulfonátometil-csoporttal nem rontotta le a véralvadásgátló hatást, sőt a pentaszacharid-diszulfonsav aktivitása kis mértékben jobbnak bizonyult, mint az idraparinux aktivitása. Ugyanakkor a **D** egységen kialakított újabb szulfonsav az inhibíciós hatást nagymértékben lerontotta.

	Anti-Xa aktivitás (U/mg)
fondaparinux	1031
idraparinux (7)	1733
pentaszacharid-diszulfonsav (83)	2003
pentaszacharid-triszulfonsav (84)	485

1. táblázat: A pentaszacharidok anti-Xa aktivitása

4. Összefoglalás

Összegzésként elmondható, hogy sikerült kidolgozni két új és hatékony reakcióutat az idraparinux előállítására. Az irodalmi példákkal összehasonlítva elmondhatjuk, hogy az új szintézisutak egyszerűen előállítható monoszacharid-egységeket igényelnek, és a közös intermediereknek köszönhetően kevesebb lépésbe került a pentaszacharid előállítása. Nagy előnye továbbá a második módszernek, hogy a glükuronsav kialakítása pentaszacharid szinten történt, elkerülve ezzel az uronsav építőelem hosszadalmas szintézisét és a glükuronsav-tartalmú diszacharid egység donorként való felhasználását.

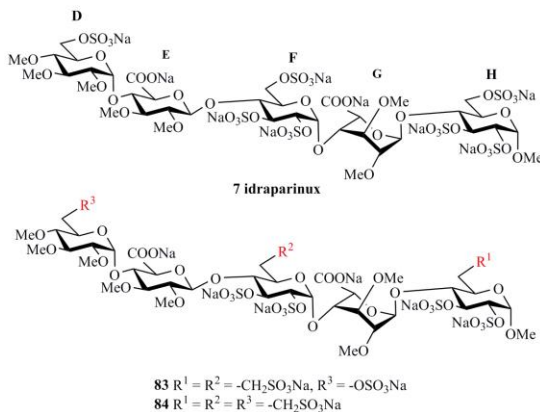
Előállítottuk az idraparinux két bioizoszter szulfonsav mimetikumát, egy diszulfonsav- és egy triszulfonsav-tartalmú pentaszacharidot. Ezek az első olyan heparin-analóg oligoszacharidok, melyek egyszerre tartalmaznak karbonsav és szulfonsav csoportokat. A pentaszacharidokhoz szulfonsav tartalmú monoszacharid építőelemeket állítottunk elő, amelyeket a szintézisek során donorként és akceptorként is felhasználtunk. Sikeresen meghatároztuk az általunk előállított molekulák véralvadásgátló hatásának mértékét. A diszulfonsav-tartalmú pentaszacharid az idraparinuxnál jobb anti-Xa aktivitást mutatott, a triszulfonsav-tartalmú mimetikum viszont jóval gyengébb Xa-gátlónak bizonyult. Tehát a szulfátészter-csoportok helyettesíthetők szulfonsav-csoportokkal, de az aktivitás mértékének szempontjából nagyon lényeges, hogy a helyettesített csoportok melyik pozícióban vannak.

1. Introduction

Heparin, a highly sulfated linear polysaccharide belonging to the family of glycosaminoglycans is a well-known blood anticoagulant employed extensively in medical practice. The anticoagulant action of heparin arises from its ability to accelerate the inhibitory activity of antithrombin III (AT-III), a serine protease inhibitor that blocks thrombin and factor Xa in the blood-coagulation cascade. After identification of the exact sequence of heparin that associates with the AT-III a concerted drug development program has been undertaken based on extensive structure-activity studies using synthetic oligosaccharides. These efforts resulted in fondaparinux, a synthetic pentasaccharide heparin analogue which is used as a new antithrombotic drug under the name Arixtra. Fondaparinux selectively inhibits factor Xa, and it has a longer half-life and a higher anti-Xa activity than heparin and low molecular-weight heparin. However, its synthesis represents a real challenge, due to the presence of D-glucuronic acid, L-iduronic acid and α -D-glucosamine, most of them being *N*- and *O*-sulfated on selected positions. Based on the observations of SAR studies that the *N*-sulfate groups could be replaced by *O*-sulfates, and the free hydroxyl groups could be masked with alkyl groups, a family of non-glycosaminoglycan derivatives was created. This second generation of antithrombotic pentasaccharides has simplified structures that are much easier to synthesize than fondaparinux. In addition, idraparinux (7), the most potent representative of these analogues possesses an increased anticoagulant activity and a longer duration of action. Structure-activity relationship studies on a series of synthetic analogues of heparin pentasaccharide revealed that the type of negatively charged groups is crucial, the carboxylate groups may not be exchanged for sulfate esters, and

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

an essential sulfate moiety cannot be exchanged for a phosphate without affecting the activity. However, replacement of the sulfate group with an isosteric sulfonatomethyl moiety has not been investigated until now. We envisaged that isosteric sulfonate analogues of the AT-III binding pentasaccharide of heparin might provide further information on structure-activity relationships and might afford bioactive derivatives. Bioisosteric sulfonic acid analogues of idraparinux carrying the sulfonatomethyl moieties at the position 6 of the **F** and **G** or **D**, **F** and **G** units were planned to be prepared. Idraparinux was also planned to be synthesized to gain reference compounds for biological investigations (**Scheme 1**). In this work two novel syntheses of idraparinux, as well as the preparation of its bioisosteric di- and trisulfonic acid analogues (**83** and **84**) were presented.



Scheme 1: The structure of the synthesized pentasaccharides

2. Applied methods

The macro-, semi-micro, and micro-methods of the modern preparative organic chemistry were used in the synthetic work. The purity

of the substances, the ratio of products were controlled and the reactions were monitored by thin-layer chromatography. Purification of the crude products and separation of the isomers were carried out either by crystallization, or by column chromatography. The characterisation and the structural elucidation of the compounds were carried out by elemental analysis, melting point- and optical rotation determination, and by one and two-dimensional (^1H - ^1H -COSY, ^{13}C - ^1H -HSQC, TOCSY, ROESY) NMR spectroscopy and MALDI/ESI-TOF mass spectrometric methods, respectively.

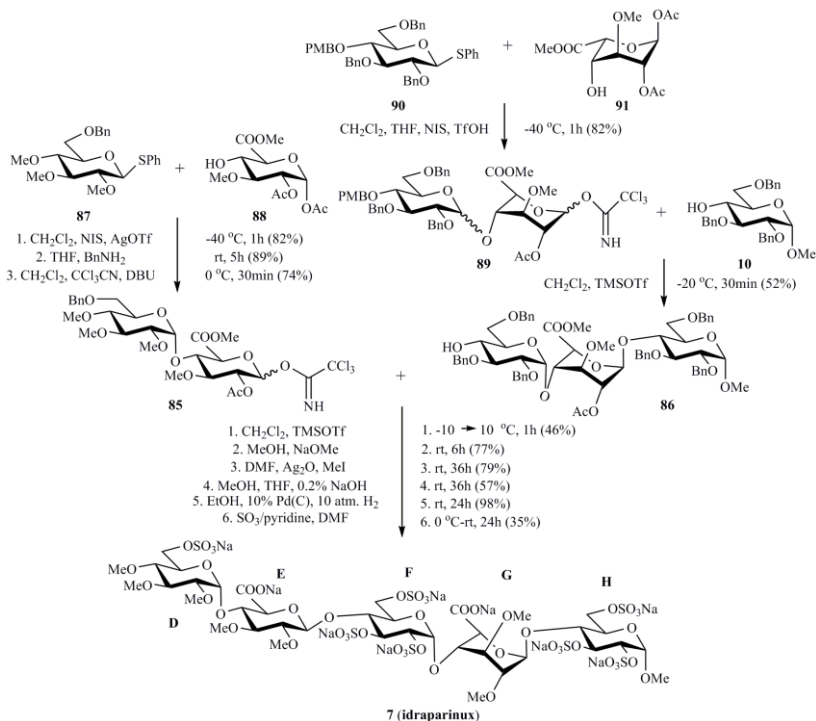
3. New scientific results of the dissertation

3.1. Synthesis of idraparinux

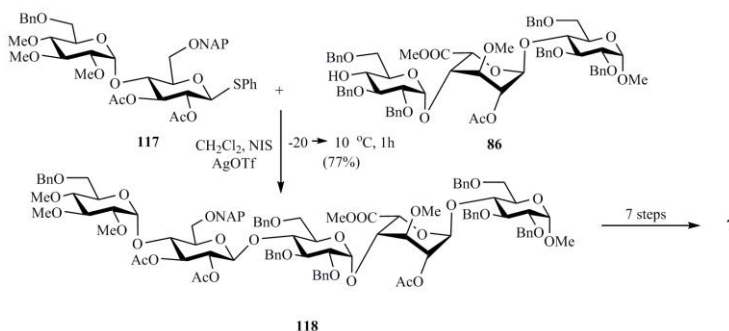
For the synthesis of pentasaccharide **7** first the iduronic acid-containing trisaccharide **86** was prepared (**Scheme 2**). Glycosylation of **10** with the disaccharide donor **89** upon trimethylsilyl triflate activation resulted in the trisaccharide **86** in good yield containing the α -linked isomer as the main product. Under these reaction conditions the 4-methoxybenzyl ether (PMB) was hydrolysed and the obtained trisaccharide (**86**) could be used directly as an acceptor. Its glycosylation with the uronic acid-containing disaccharide donor (**85**) carrying a participating group in position 2 resulted in the desired pentasaccharide with moderate yield.

Because of the low yield, another synthetic route applying a non-uronic acid disaccharide donor (**117**) was also elaborated (**Scheme 3**). Glycosylation of the trisaccharide acceptor (**86**) with **117** upon NIS/AgOTf activation resulted in the protected pentasaccharide with good yield. After removal of the protecting groups and subsequent introduction of the required methyl ethers and sulfate esters idraparinux (**7**) was obtained successfully via both reaction paths.

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása



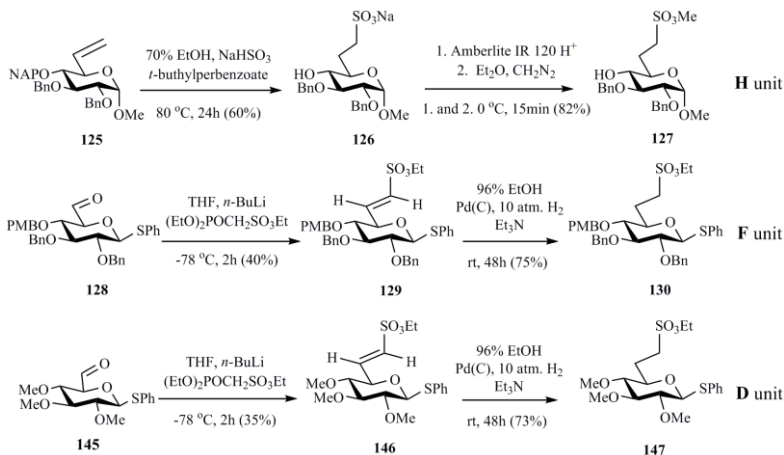
Scheme 2: Synthesis of idraparinux I.



Scheme 3: Synthesis of idraparinux II.

3.2. Synthesis of the sulfonic acid-containing pentasaccharides

For the synthesis of the sulfonic acid containing pentasaccharides (**83**, **84**) three sulfonic acid-containing monosaccharide building blocks (**127**, **130**, **147**) were prepared (**Scheme 4**). In the case of unit **H** radical hydrogen-sulfite addition was applied, and units **D** and **F** were synthesized by Wadsworth-Horner-Emmons reaction.



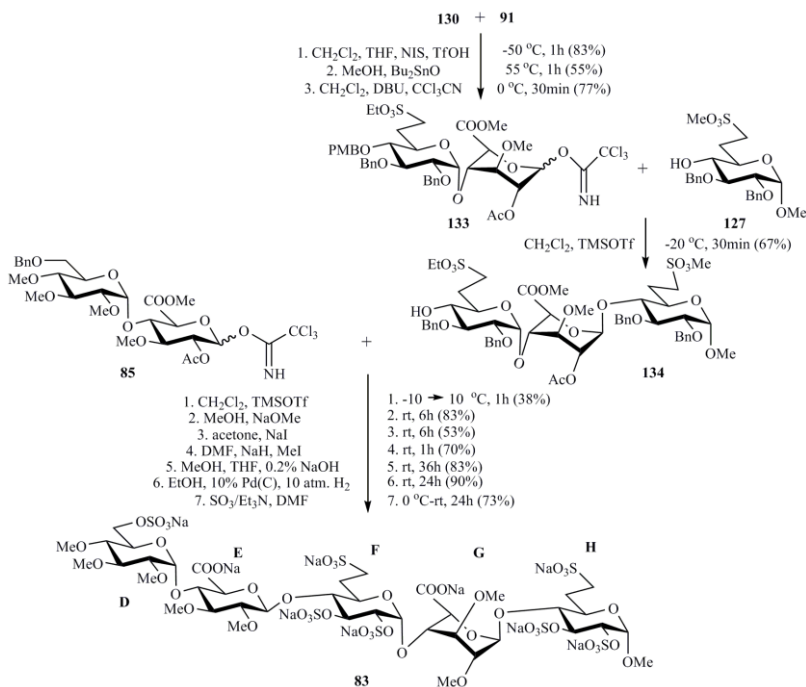
Scheme 4: Synthesis of the sulfonic acid-containing monosaccharides

3.2.1. Synthesis of a pentasaccharide-disulfonic acid

Glycosylation of **127** with the disaccharide donor **133** upon trimethylsilyl triflate activation resulted in trisaccharide **134** with the desired α -interglycosidic linkage in good yield (**Scheme 5**). Under these reaction conditions the 4-methoxybenzyl ether was hydrolysed and the obtained trisaccharide could be used directly as an acceptor in the syntheses of both sulfonic acid containing pentasaccharides. Glycosylation of the

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

trisaccharide acceptor **134** with the uronic acid containing disaccharide donor (**85**) upon trimethylsilyl triflate activation resulted in the desired disulfonic acid-containing pentasaccharide (**135**) with moderate yield. After deprotection followed by introduction of the required methyl ethers and sulfate esters the pentasaccharide-disulfonic acid (**83**) was obtained in acceptable yield.



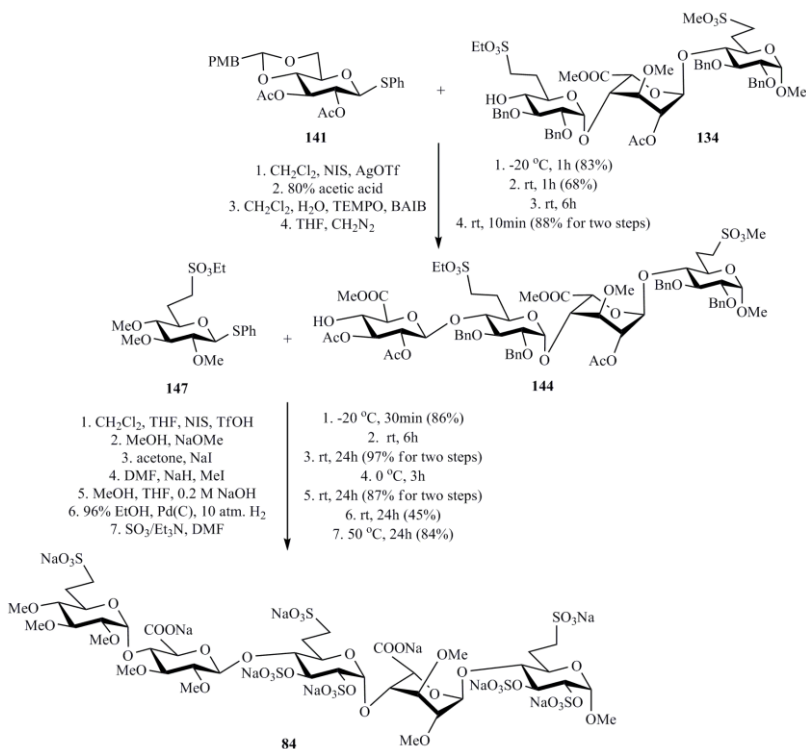
Scheme 5: Synthesis of pentasaccharide-disulfonic acid

3.2.2. Synthesis of a pentasaccharide-trisulfonic acid

The pentasaccharide-trisulfonic acid was carried out by a [1+1+3] synthetic pathway (**Scheme 6**). First we prepared a tetrasaccharide (**142**)

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

applying the trisaccharide acceptor **134** and the monosaccharide donor **141**. Carboxylic function of the terminal glucose unit of the tetrasaccharide was formed by selective oxidation to afford **144**. Its glycosylation with the monosaccharide donor **147** upon NIS/TfOH activation resulted in the protected pentasaccharide (**148**) with the desired α -interglycosidic linkage in good yield. After deacetylation and subsequent methylation followed by debenzoylation and sulfation the trisulfonic acid-containing pentasaccharide **84** was obtained in a good overall yield.



Scheme 6: Synthesis of pentasaccharide-trisulfonic acid

3.3. Anti-Xa activity of the pentasaccharides

The anti-Xa activity of the prepared pentasaccharides was measured by Berichrom Heparin assay on human plazma, in collaboration with the Institute of Clinical Biochemistry and Molecular Pathology of University of Debrecen. The pentasaccharide disulfonic acid displayed higher anti-Xa activity than idraparinux. However, the activity of the pentasaccharide trisulfonic acid was somewhat weaker than that of fondaparinux. The results demonstrate that sulfate esters can be replaced by isosteric sulfonic acids, and that the position of the replacement is very important.

	Anti-Xa activity (U/mg)
fondaparinux	1031
idraparinux (7)	1733
pentasaccharid-disulfonic acid (83)	2003
pentasaccharid-trisulfonic acid (84)	485

Table 1: Anti-Xa activity of the pentasaccharides

4. Summary

Summarizing up, two novel efficient reaction pathways based upon [2+3] block syntheses were elaborated for the preparation of the anticoagulant pentasaccharide idraparinux. The new routes consisted of less steps comparing to those known from the literature. In the course of the first synthesis the iduronic acid-containing disaccharide donor could be coupled to the monosaccharide acceptor with high yield, however, the glucuronic

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

acid-containing disaccharide donor afforded the pentasaccharide only in moderate yield. The second synthesis of idraparinux was better than the first one because the glucuronic acid function was formed in pentasaccharide level, therefore the laborious synthesis of glucuronic acid building block as well as the low-yielding coupling step using the glucuronic acid-containing disaccharide donor could be avoided.

A pentasaccharide-disulfonic acid and a pentasaccharide-trisulfonic acid as the first bioisosteric sulfonic acid analogues of idraparinux were prepared. These are the first oligosaccharides carrying both uronic acid and sulfonic acid moieties. For their synthesis methanesulfonic acid-containing monosaccharide building blocks were prepared and used as donors and/or acceptors. The anti-Xa activity of the prepared pentasaccharides was measured. The pentasaccharide disulfonic acid displayed higher anti-Xa activity than the idraparinux, however, introduction of the third sulfonic acid function resulted in a decreased anticoagulant activity. The results demonstrate that sulfate esters can be replaced by isosteric sulfonic acids, and the position of the replacement is very important.

5. Publikációk jegyzéke/List of Publications

5.1. Közlemények az értekezés témájában/Publications in the subject of the Ph.D. thesis

- 1.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus, **Toward Synthesis of the Isosteric Sulfonate Analogues of the AT-III Binding Domain of Heparin**, *Organic Letters*, **2009**, 11, 2619–2622.
- 2.) L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Fekete, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus, **Synthesis of sulfonic acid analogues of the non-reducing end trisaccharide of the antithrombin binding domain of heparin**, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 6711–6714.

5.2. Közlemények egyéb témában/Publications in the other subject

- 1.) Z. B. Szabó, **M. Herczeg**, A. Fekete, Gy. Batta, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus, **Synthesis of three regioisomers of the pentasaccharide part of the Skp1 glycoprotein of *Dictyostelium discoideum***, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 808–820.

5.3 Előadások és poszterek/Lectures and Posters

5.3.1. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában/Lectures and posters in the subject of the Ph.D. thesis

- 1.) A. Borbás, L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Lipták, S. Antus, Synthesis of heparinoid disaccharide sulfonic acids, *3rd German-Hungarian Workshop, Paderborn, Germany, 15-17. May, 2008* (előadás/lecture)
- 2.) A. Borbás, L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Lipták, S. Antus, Synthesis of heparinoid disaccharide sulfonic acids, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrate Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 29-30. May, 2008* (előadás/lecture)
- 3.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus, Synthesis of 6-methylenesulfonic acid containing analogues of heparin fragments, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrates Chemistry of the Hungarian Academic of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 29-30. May, 2008* (előadás/lecture)

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

- 4.) Lázár László, **Herczeg Mihály**, Borbás Anikó, Lipták András, Antus Sándor, Szulfonsav tartalmú heparin analóg diszacharidok szintézise, *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2008, június 19-21.* (előadás/lecture, konf. kiadvány 38. old)
- 5.) A. Borbás, L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Lipták, S. Antus, Synthesis of sulfonic acid analogues of heparinoid oligosaccharides, *4th Central European Conference: Chemistry towards Biology, Dobogókő, Hungary, 2008, 09. 08-11.* (előadás/lecture, konf. kiadvány 34. old.)
- 6.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus, Synthesis of isosteric sulfonate analogues of the nonreducing-end trisaccharide of the antithrombin-binding domain of heparin, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrates Chemistry of the Hungarian Academic of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 28-29. May, 2009,* (előadás/lecture)
- 7.) **Herczeg Mihály**, Lázár László, Borbás Anikó, Lipták András, Antus Sándor, Szulfonátometil-csoportot tartalmazó heparin-analóg oligoszacharidok szintézise, *Kémiai Előadói napok, Szeged, 2009, október 26-28.* (előadás/lecture, konf. kiadvány 83. old.)
- 8.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus, First sulfonic acid analogue of idraparinux, the anticoagulant pentasaccharide, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrates Chemistry of the Hungarian Academic of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 27-28. May, 2010* (előadás/lecture)
- 9.) A. Borbás, L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Lipták, S. Antus, Improved synthesis of sulfonic acid analogue of the nonreducing-end trisaccharide of the antithrombin-binding domain of heparin, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrate Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 27-28. May, 2010,* (előadás/lecture)
- 10.) **Herczeg M.**, Lázár L., Borbás A., Lipták A., Antus S., 6-metilénszulfonsavat tartalmazó heparin analógok szintézise, *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2008, június 19-21.* (P-28, poszter/poster, konferencia kiadvány 84. old.)
- 11.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus, Synthesis of 6-methylenesulfonic acid containing analogues of heparin fragments, *4th*

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analagonjainak előállítása

Central European Conference, Dobogókő, Hungary, 8-11. September, 2008 (poszter/poster, abstract book, page 86)

- 12.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus, Synthesis of sulfonic acid analogues of heparinoid oligosaccharides, *15th European Carbohydrate Symposium, Wien, Austria, 19-24. July, 2009*, (PA-030, poszter/poster, abstract book, page 212)
- 13.) **Herczeg M.**, Lázár L., Borbás A., Lipták A., Antus S., 6-Szulfonátometil tartalmú heparin-analóg pentaszacharid szintézise, *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2010, június 30. - július 2.* (P-18, poszter/poster, konferencia kiadvány 108. old.)
- 14.) Lázár L., **Herczeg M.**, Borbás A., Lipták A., Antus S., Szulfonsav-tartalmú heparinoid triszacharidok szintézise, *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2010, június 30. - július 2.* (P-36, poszter/poster, konferencia kiadvány 126. old.)
- 15.) L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus, Synthesis of sulfonic acid analogues of the nonreducing-end trisaccharide of the antithrombin-binding domaine of heparin, *25th International Carbohydrate Symposium, Tokyo, Japan, 1-6. august, 2010* (A-P5-126, poszter/poster, abstract book, page 272)
- 16.) A. Borbás, **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Lipták, S. Antus, First sulfonic acid analogue of idraparinux, the anticoagulant pentasaccharide, *XXIst International Symposium on Medicinal Chemistry, Brussels, Belgium, 5-9. Septembre, 2010* (PC-292, poszter/poster, abstract book, page 186)

5.3.2. Konferencia előadások és poszterek egyéb témában/Lectures and posters in the other subject

- 1.) Z. B. Szabó, **M. Herczeg**, M. Csávás, A. Borbás, Gy. Batta, A. Lipták, Synthetic Studies on the Pentasaccharide Side-Chain of the Skp1 Glycoprotein Found in *Dictyostelium discoideum*, *2nd German-Hungarian Workshop, Debrecen, Hungary, 4.-9. April, 2006* (előadás/lecture)
- 2.) Z. B. Szabó, **M. Herczeg**, A. Borbás, Gy. Batta, A. Lipták, Synthesis of the Pentasaccharide Side-chain of the Skp1 Glycoprotein in *Dictyostelium discoideum*, *Annual Meeting of Committee of*

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

Carbohydrates Chemistry of the Hungarian Academic of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 05. 31.-06. 02. 2006 (előadás/lecture)

- 3.) Szabó B. Z., **Herczeg M.**, Borbás A., Batta Gy., Lipták A., A citoplazmában előforduló pentaszacharid szénhidrát részének szintézise, *Centenáriumi Vegyészkonferencia, Sopron, 2007, május 29.-06. 01.* (P-57, poszter/poster, konferencia kiadvány 375. old.)