

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**TERMÉSZETES EREDETŰ ÉS GLÜKÓZ ANALÓG GLIKOGÉN
FOSZFORILÁZ INHIBITOROK SZINTÉZISE**

Varga Gergely Tibor

Témavezető: Dr. Juhász László



DEBRECENI EGYETEM

Kémia Doktori Iskola

Debrecen, 2013.

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

1.1. Az értekezés előzményei

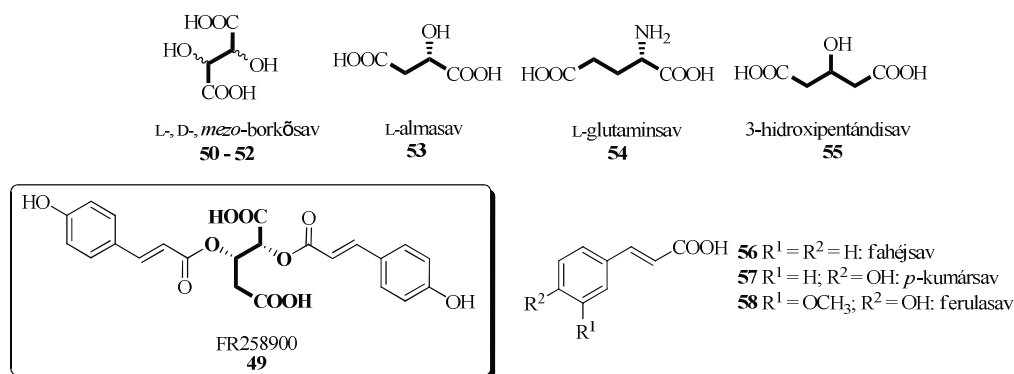
Napjaink fejlett nyugati társadalmában egyre gyakrabban fordul elő a cukorbetegség és annak számtalan szövődménye. Az elmúlt évtizedben a 2. típusú cukorbetegség esetében új típusú, a máj glükóz termelésének csökkentését célzó terápiás lehetőségeket vizsgálnak, melyek közül az egyik kutatási terület a glikogén lebontását katalizáló glikogén foszforiláz (GP) enzim gátlásán alapul.

A GP enzim részletes szerkezetvizsgálata során hat kötőhelyet azonosítottak, melyekhez változatos szerkezetű molekulák kapcsolódhatnak kiváltva az enzim inhibícióját.

1.2. Az értekezés célkitűzései

Az FR258900 (**49**) kódjelű vegyület a glikogén foszforiláz enzim egy új típusú inhibitora, mely kémiaiilag a 2,3-bisz({[(2*E*)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-enoil]oxi})pentándisav.

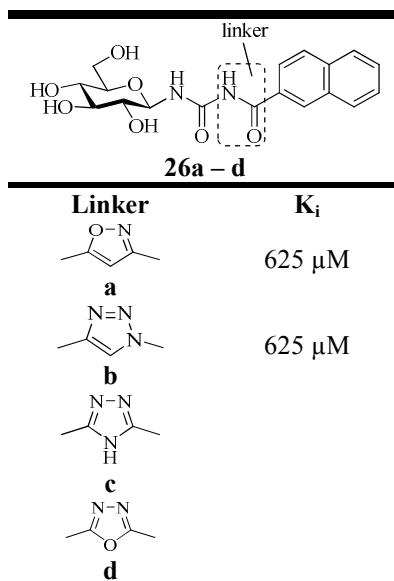
Mivel e vegyület totálszintézise és részletes szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata nem ismert, ezért a doktori munkám során célunk volt e vegyület analogonjainak előállítása (1. ábra), részletes biológiai vizsgálata, hogy felderítsük az aromás gyűrű szubsztitúciójának, a dikarbonsav egység hosszának és a kiralitáscentrumok konfigurációjának a szerepét az enzim-szubsztrát kölcsönhatásban és ez által az enzim gátlásában.



1. ábra: FR258900 tervezett analogonjai

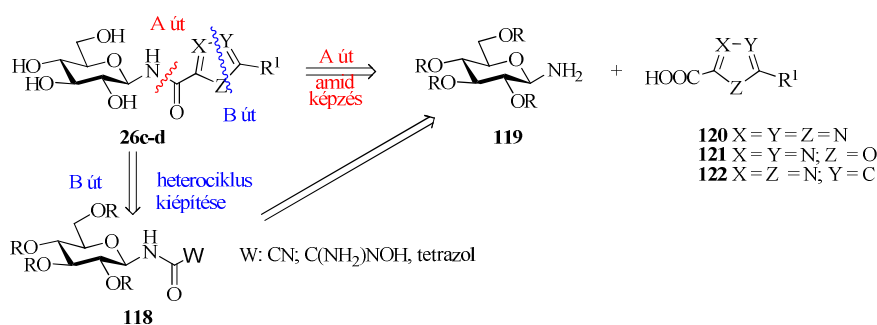
E cél érdekében olyan származékok előállítását terveztük, melyekben a természetes vegyület dikarbonsav egységét L-, D-, és *meso*-borkősavra (**50-52**), L-almasavra (**53**), L-glutaminsavra (**54**) és 3-hidroxipentándisavra (**55**), míg az aromás szubsztituensek hatásának a tanulmányozása érdekében az acil csoportot fahéjsavra (**56**), a *p*-kumársavra (**57**) és a ferulasavra (**58**) cseréljük ki.

Az *N*-2-naftoil-*N'*-(β-D-glükopiranozil)-karbamid (**26**) a napjainkban ismert egyik legjobb glükóz analóg GP inhibitor, mely nanomolos tartományban gátolja az enzimet.



2. ábra: *N*-acil-*N'*-(β-D-glükopiranozil)-karbamid típusú inhibitor tervezett módosítása

Kutatócsoportunkban e vegyületcsalád részletes szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatai során olyan származékok előállítását tűztük ki célul, melyekben a karbamid egység NHCO csoportjait helyettesítjük úgynevezett nem klasszikus bioizoszter heterociklusokkal (1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol), és tanulmányozzuk az így előállított származékok GP inhibitor aktivitását (**26c**, **26d**) (2. ábra).



3. ábra: A tervezett *N*-(β-D-glükopiranozil)-heteroaril-karboxamid származékok retroszintetikus analízise

2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Kísérleti munkám során a modern szerves kémia makro-, félmikro- és mikro-módszereit alkalmaztuk. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az előállított vegyületeket oszlopkromatográfiával és/vagy kristályosítással tisztítottuk, tisztaságukat vékonyréteg kromatográfiával ellenőriztük. Az új vegyületeket fizikai állandóik (olvadáspont, forgatóképesség) mérésével jellemeztük, szerkezetüket 1D-és 2D-NMR, illetve tömegspektrometriás módszerekkel igazoltuk.

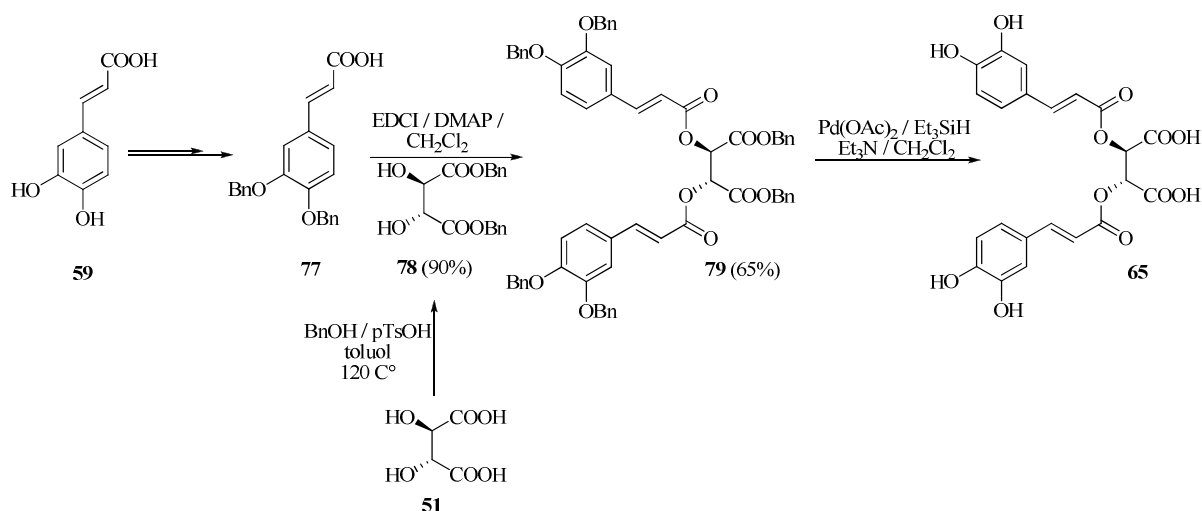
3. Új tudományos eredmények

3.1. Az FR258900 analogonjainak szintézise

A szakirodalom a mai napig nem ismeri az FR258900 (**49**) totál szintézisét, így az analogonok előállításához megfelelő irodalmi analógiákra volt szükségünk.

3.1.1. Szintézismódszer optimalálása

Az irodalomban számos módszer található a cikóriasav (pl.: **64**) szintézisééről, amely egy optikailag aktív D-borkősav származék (**50**). Lamidey és munkatársai kávésavból (**59**) kiindulva benzil védőcsoport alkalmazásával valósították meg e vegyület szintézisét. E módszert használva kávésavból (**59**) és benzilezett L-borkősavból (**78**) kiindulva, sikeresen szintetizáltuk a **79** vegyületet. A védőcsoportok eltávolítása az irodalomban megadott körülmények között azonban sikertelen volt (4. ábra).

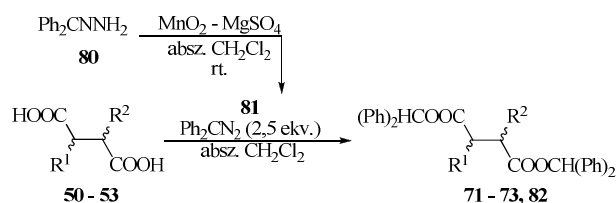


4. ábra: Benzil védőcsoportok alkalmazása a cikóriasav ((2R,3R)-2,3-bisz[[3-(3,4-dihydroxifenil)-1-oxo-2-propenil]oxi]butándisav szintézisére

Mivel ezt az irodalmi eljárást nem sikerült reprodukálnunk, ezért a célvegyületek előállítását a továbbiakban ortogonális védőcsoport technika alkalmazásával kívántuk megvalósítani, ehhez a King és munkatársai által használt eljárást alkalmaztuk, melyben a dikarbonsav egységeket difenilmetil (DPM), míg a fenolos hidroxil csoportokat metoxikarbonil csoportokkal védték.

3.1.2. Borkősav analogonok előállítása

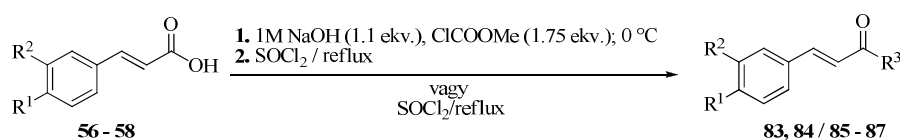
Benzofenon-hidrazonból (**80**) *in situ* előállított difenildiazometánnal (**81**) sikeresen elvégeztük a D-, L-, *mezo*- borkősav izomerjeinek (**50** - **52**), és az L-almasavnak (**53**) a védését, a várt **71** - **73**, **82** termékeket kiváló hozamokkal izoláltuk (79 – 86 %) (5. ábra).



Kiindulási anyag	Termék	Konfiguráció	R ¹	R ²	Hozam %
50	71	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>); D	OH	OH	79
51	72	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>); L	OH	OH	83
52	73	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>); <i>mezo</i>	OH	OH	82
53	82	(2 <i>R</i>); L	OH	-	86

5. ábra: D-, L-, *mezo*-borkósav és L-almasav származékok reakciói difenildiazometánnal

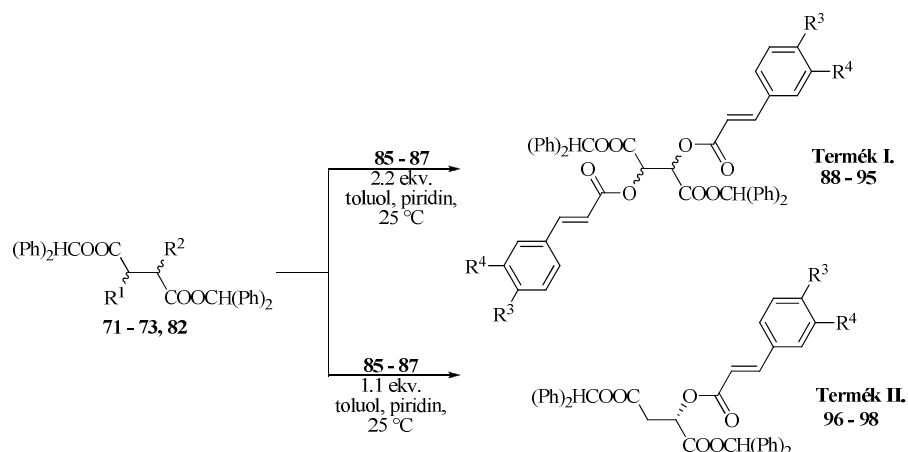
Az acilezési reakciók végrehajtásához először a fahéjsav származékok (57, 58) szabad fenolos hidroxil csoportjainak védését valósítottuk meg jó hozammal (83, 84) (6. ábra).



	R ¹	R ²	R ³	Hozam
56	H	H		
57	H	OH		
58	OCH ₃	OH		
83	H	OCOOCH ₃	OH	84
84	OCH ₃	OCOOCH ₃	OH	88
85	H	H	Cl	kvantitatív
86	H	OCOOCH ₃	Cl	kvantitatív
87	OCH ₃	OCOOCH ₃	Cl	kvantitatív

6. ábra: Metoxikarbonil védőcsoportok alkalmazása fenolos hidroxil csoportok ideiglenes védelmére

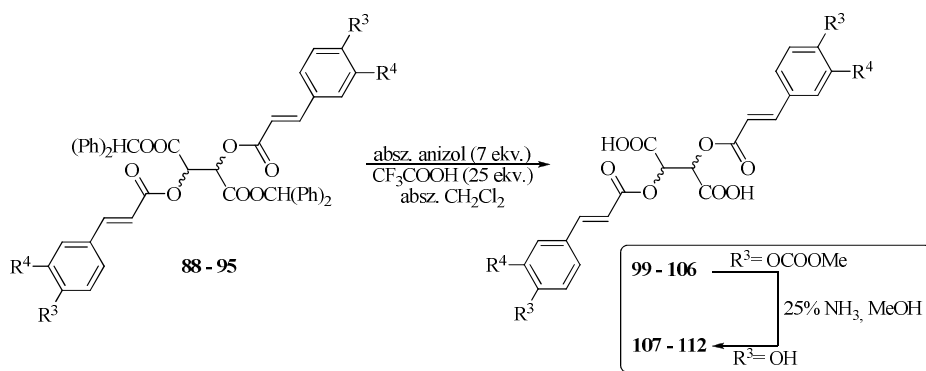
Az acilezési reakció során a védett karbonsavak aktiválását többféle reagenssel megkíséreltük (pl.: DCC, EDCI). Mivel a várt terméket nem tudtuk izolálni, ezért előállítottuk a megfelelő savkloridokat (85 - 87) (6. ábra), melyekkel vízmentes toluolban sikeresen elvégeztük a védett D-, L-, *mezo*-borkósav (50 - 52) és L-almasav (53) acilezését piridin jelenlétében, így a kívánt 88 - 98 származékokat közepes és jó hozammal izoláltuk (7. ábra).



R ³	R ⁴	Kiindulási anyag R ¹ =R ² =OH		Termék I.	Hozam %	Kiindulási anyag R ¹ =OH; R ² =H	Termék II.	Hozam %
H	H	71	D	88	63	82	96	79
H	H	72	L	89	52			
OCOOMe	H	71	D	90	54			
OCOOMe	H	72	L	91	48	82	97	66
OCOOMe	H	73	<i>mezo</i>	92	83			
OCOOMe	OMe	71	D	93	48			
OCOOMe	OMe	72	L	94	50	82	98	66
OCOOMe	OMe	73	<i>mezo</i>	95	43			

7. ábra: A D-, L-, *mezo*-borkósav és L-almasav származékok acilezési reakciói

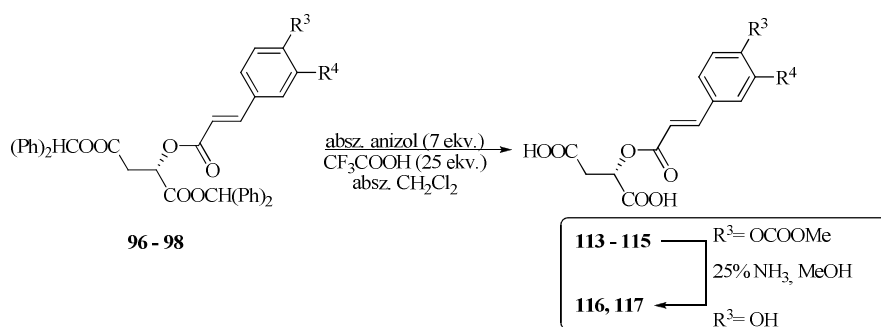
A védőcsoportok eltávolítása során az irodalmi eljárások reprodukálhatatlansága miatt új szekvenciát dolgoztunk ki. Nemcsak az alkalmazott reakciókörülmények, hanem a védőcsoportok eltávolításának a sorrendje is meghatározó volt a termékek izolálhatóságát/stabilitását illetően. Először a difenilmetil védőcsoportok eltávolítását valósítottuk meg trifluorecetsav – vízmentes anizol reagenseket alkalmazva. A difenilmetil védőcsoportok eltávolítása során mind a D-, L-, *mezo*-borkósav és L-almasav származékok esetében is kiváló hozammal (79 – 92 %) izoláltuk a **99 - 106, 113 - 115** termékeket (8 - 9. ábra).



Kiindulási anyag	Termék				Termék			
	R ³	R ⁴	Hozam %		R ³	R ⁴	Hozam %	
88	99	H	H	86	107	OH	H	89
89	100	H	H	83		OH	H	85
90	101	OCO ₂ Me	H	82		OH	H	30
91	102	OCO ₂ Me	H	88				
92	103	OCO ₂ Me	H	82	109	OH	H	
93	104	OCO ₂ Me	OMe	79	110	OH	OMe	81
94	105	OCO ₂ Me	OMe	85	111	OH	OMe	69
95	106	OCO ₂ Me	OMe	92	112	OH	OMe	88

8. ábra: Védőcsoportok eltávolítása D-, L-, *mezo*-borkósav származékok esetén

Következő lépésben a metoxikarbonil védőcsoportok eltávolítását metanolban vizes NH₃ oldattal végezve közepes - kiváló hozammal izoláltuk a védetlen karbonsav származékokat (107 - 112, 116, 117) (8 - 9. ábra).



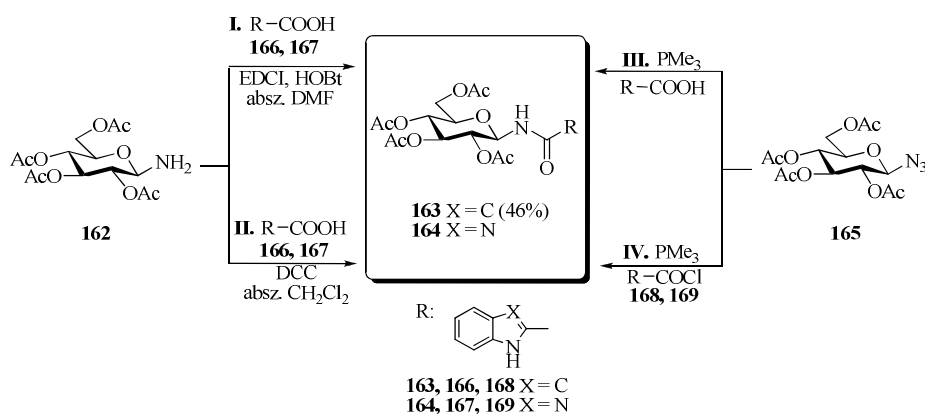
Kiindulás anyag	Termék			Hozam %	Termék			Hozam %
	R ³	R ⁴			R ³	R ⁴		
96	113	H	H	85	116	OH	H	85
97	114	OCO ₂ Me	H	90		OH	OMe	88
98	115	OCO ₂ Me	OMe	87	117	OH	OMe	88

9. ábra: Védőcsoportok eltávolítása L-almasav származékok esetén

3.2. *N*-(β -D-glükopiranozil)-heteroaril-karboxamidok előállítása

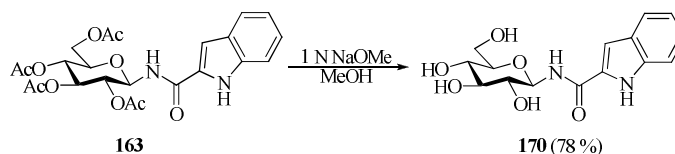
3.2.1. *N*-(β -D-glükopiranozil)-heteroaril-karboxamidok előállítása amid képzéssel

Az amid képzést a kereskedelmi forgalomban kapható **166**, **167** karbonsavakból kiindulva (10. ábra I, II) Staudinger körülményeket alkalmazva sem tudtuk megvalósítani. Ha az indol-2-karbonsavat (**166**) tionil-kloriddal savkloridokká (**168**) alakítottuk, és így végeztük el a Staudinger reakciót (10. ábra, IV) a várt **163** terméket közepes hozammal nyertük (46%). Azonos reakciókörülmények alkalmazásával a benzimidazol-2-karbonsavkloridból a megfelelő **164** amid származékot nem tudtuk izolálni.



10. ábra: *N*-(β -D-glükopiranozil)-amidok szintézise

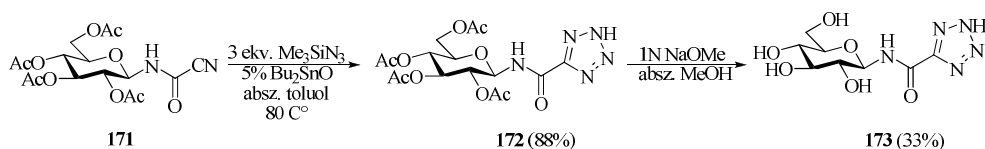
Zemplén körülményeket alkalmazva az acetil védőcsoportok eltávolítására jó hozammal kaptuk a védetlen **170** *N*-(β -D-glükopiranozil)-1H-indol-2-karboxamidot (11. ábra).



11. ábra: Zemplén körülmények alkalmazása acetil védőcsoport eltávolítására

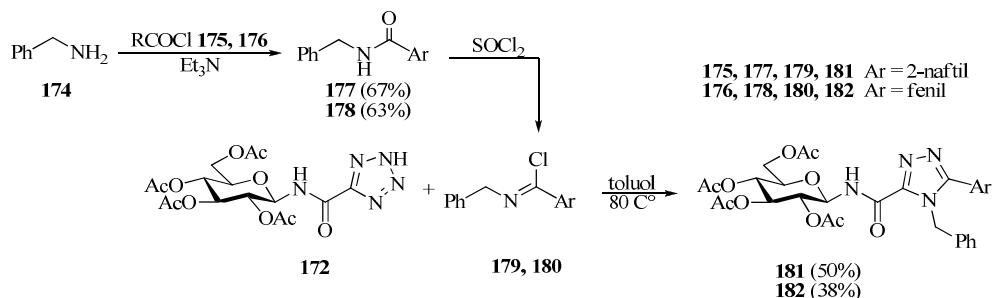
3.2.2. *N*- β -D-glükopiranozil-heteroaril-karboxamidok előállítása a heterociklus kialakításával

A kutatócsoportunk által szintetizált **171** cianokarbonil származékból kiindulva kiváló (88%) hozammal állítottuk elő a **172** védett tetrazolt, mely lehetőséget teremtett mind az 1,2,4-triazol, mind pedig az 1,3,4-oxadiazol heterociklus kiépítésére. A **172** tetrazol acetil védőcsoportjait Zemplén körülmények között távolítottuk el és közepes hozammal jutottunk a **173** vegyülethez (12. ábra).



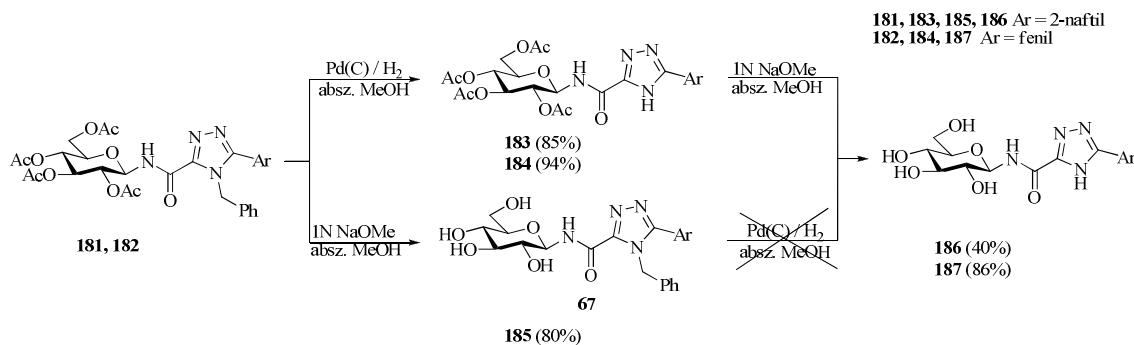
12. ábra: Tetrazol származék szintézise

A **177**, **178** amidokból előállított imidiol-kloridokat (**179**, **180**) reagáltattuk a **172** tetrazollal, így közepes hozammal izoláltuk a **181**, **182** *N*-benzilezett-1,2,4-triazolokat (13. ábra).



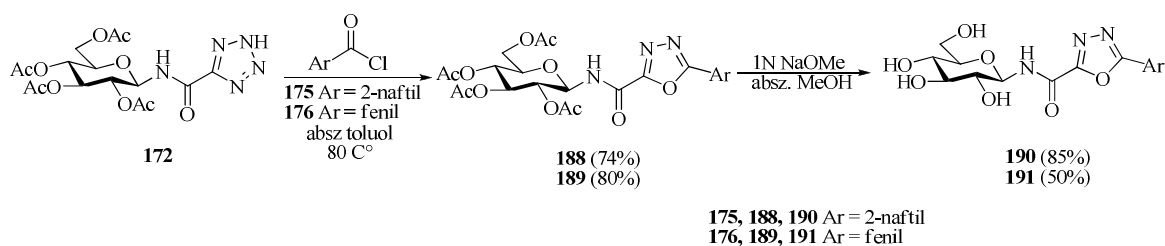
13. ábra: 3,5-Diszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézise imidoil-kloridok és tetrazol közötti reakcióval

A védőcsoportok eltávolítása során (14. ábra), amennyiben először az acetyl csoportokat távolítottuk el a Zemplén módszerrel (**181** → **185**), azonban a dezacetilezett vegyület (**185**) oldhatatlansága miatt a katalitikus hidrogénezést nem tudtuk kivitelezni. A védőcsoportok fordított sorrendben történő eltávolítása (Bn → Ac) azonban már nem jelentett problémát a védetlen **186**, **187** vegyületeket közepes hozammal izoláltuk (38 és 40 % a két lépésre).



14. ábra: 3,5-Diszubsztituált-1,2,4-triazolok védőcsoportok eltávolítása.

Az 1,3,4-oxadiazol származékok előállítását a **172** tetrazol és a megfelelő aromás savkloridok reakciójával valósítottuk meg. Oszlopkromatográfiás tisztítás után jó hozamokkal (74 és 80%) kaptuk a **188** és **189** származékokat, melyekből a védőcsoportokat Zemplén módszerrel eltávolítva a **190**, **191** termékeket közepes hozammal állítottuk elő (85 és 50%) (15. ábra).



15. ábra: 1,3,4-Oxadiazolok szintézise

3.3 Biológiai eredmények

Az előállított vegyületek RMGPb enzim inhibitor aktivitását a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében vizsgálták.

3.3.1. Az FR258900 analogonok GP inhibitor aktivitása

Az FR258900 természetes eredetű, glikogén foszforiláz inhibitor aktivitással rendelkező vegyület szintetikus analogonjait állítottuk elő, melyeknek vizsgáltuk a GP inhibitor aktivitásukat G1P és AMP függés körülményei között (1. táblázat). Megállapítottuk, hogy a fahéjsavval szubsztituált **99**, **100**, **113** származékok nem, vagy csak kismértékben gátolják ($K_i > 800 \mu\text{M}$) az enzimet, függetlenül az alapváz konfigurációjától. Jobb gátlás érhető el kumársav oldalláncot tartalmazó **107** – **109**, **116** származékok esetében.

1. táblázat: Dikarbonsav származékok és gátlási állandók (RMGPb)

 Dikarbonsav		 R ¹ = R ² = H		 R ¹ = OH, R ² = H		 R ¹ = OH, R ² = OMe	
Dikarbonsav	Konf.	G1P	AMP	G1P	AMP	G1P	AMP
 2R,3S (L) ^a		-	-	49 5.47 0.2 0.46		-	-
 2S,3S		99 800 ^b	-	107 109 26.4		110 29.1 19.0	
 2R,3R		100 NI ^c	-	108 300 ^b	-	111 28.5 2.68	
 2S,3R		-	-	109 71.4 5.68		112 3.36 2.0	

^aAz FR258900 konfigurációja. ^bA K_i gátlási állandó az IC_{50} értékből kalkulálva a Cheng–Prusoff egyenlet alapján: $K_i = \text{IC}_{50}/(1 + [\text{S}]/K_m)$. ^cnem gátol

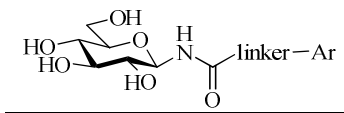
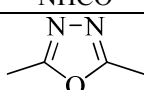
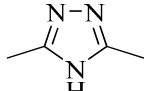
A ferulasavval szubsztituált **110** – **112**, **117** vegyületek esetén mértük a legjobb gátlást. E vegyületek közül a **112** *mezo* konfigurációjú származék esetében a természetes vegyületével összemérhető gátlást tapasztaltunk. A kinetikai vizsgálatok azt is megmutatták, hogy vegyületeink a G1P-vel (glükóz-1-foszfát) nem kompetitív, míg az AMP-vel szemben kompetitív inhibitorok, vagyis kötőhelyük a GP enzim allosztérikus kötőhelye. Az egy acilcsoportot tartalmazó származékok esetében nem tapasztaltunk gátló hatást. Eredményeink értelmezésére dokkolási számításokat együttműködés keretében végeztünk.

3.3.2. *N*-(β -D-glükopiranozil)-heteroaril-karboxamidok GP inhibitor aktivitása

Mind az 1,2,4-triazol (**186**, **187**) mind pedig 1,3,4-oxadiazol (**190**, **191**) egységet tartalmazó származékok inhibíciós állandói (2. táblázat) elmaradnak a vezér molekula (**26**) inhibíciós állandójától. Meg kell jegyezni, hogy míg az *N*-acil-*N'*-(β -D-glükopiranozil)-karbamid típusú vegyületek esetében a 2-naftoil származék rendelkezett a legjobb gátlási állandóval ($K_i = 0.35 \mu\text{M}$), addig az 1,2,4-triazol sorban a fenil szubsztituált származék (**187**) ($K_i = 1.0 \mu\text{M}$) volt a legaktívabb. Az 1,3,4-oxadiazol sorozat esetében szintén a 2-naftil származék (**190**) bizonyult a legaktívabbnak ($K_i = 30 \mu\text{M}$), jóllehet inhibíciós állandója két nagyságrenddel nagyobb a **26** K_i értékénél.

Az *N*-(β -D-glükopiranozil)-indol-2-karboxamid esetében kapott $5.76 \mu\text{M}$ -os gátlási állandó egyike a legjobbaknak az *N*-(β -D-glükopiranozil)-heteroaril-karboxamidok típusú inhibitorok körében.

2. táblázat: *N*-glükopiranozil-heteroaril-karboxamidok inhibitorok és gátlási állandók (RMGPb)

				
	Linker			
NHCO	20	4.6	26	0.35
	199	545	198	30
	195	1	194	9.26

4. Dokumentált tudományos eredmények

Referált, nemzetközi folyóiratokban megjelent (elfogadott) tudományos közlemények adatai

1. **G. Varga**, T. Docsa, P. Gergely, L. Juhász, L. Somsák: Synthesis of tartaric acid analogues of FR258900 and their evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **23**(6), 1789 – 1792 (2013); IF: 2,554
2. M. Polyák, **G. Varga**, B. Szilágyi, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, J. Begum, J. M. Hayes, L. Somsák: Synthesis, enzyme kinetics and computational evaluation of N-(β -D-glucopyranosyl) oxadiazolecarboxamides as glycogen phosphorylase inhibitors; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **28**(18), 5738-5747 (2013); IF: 2,921
3. L. Juhász, **G. Varga**, A. Sztankovics, F. Béke, T. Docsa, P. Gergely, J. Kóňa, I. Tvaroška, L. Somsák: Structure-activity relationships of glycogen phosphorylase inhibitor FR258900 and its analogues: a combined synthetic, enzyme kinetic and computational study (*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, beküldve)

Egyéb közlemények

1. L. Somsák, É. Bokor, M. Tóth, L. Juhász, K. Czifrák, B. Kónya, S. Kun, A. Páhi, B. Szőcs, **G. Varga**, L. Kóder, K. Nagy, P. Gergely, T. Docsa : Glikogén foszforiláz inhibitorok. P1100602/P1200475 Hungarian patent application. 2011.PCT/HU2012/000116 International patent application

Konferencia részvétel

Előadások

1. Juhász L., **Varga G.**, Czakó Z.; Synthesis and study of biologically active O-heterocyclic compounds; 3rd. *German – Hungarian Workshop – Paderborn*, (2008)
2. **Varga G.**, Juhász L.; Benzodioxán vázas troglitazon analógok szintézise; *MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Előadó Ülése*; Balatonszemes (2008)
3. **Varga G.**, Juhász L., Somsák L.; Borkősav származékok, mint potenciális glikogén foszforiláz inhibitorok előállítása; *MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Előadó Ülése*; Balatonszemes (2010)
4. **Varga G.**, Dr. Juhász L., Dr. Somsák L.; Borkősav származékok, mint potenciális glikogén foszforiláz inhibitorok előállítása, *MTA Tudomány Napja Doktoranduszok Fórum*; Debrecen (2010)
5. Polyák M., **Varga G.**, Szilágyi B., Juhász L., Somsák L.; Az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil karbamidok heterociklusos bioizoszterjei.
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadóülése; Debrecen, 2012, május 31. – június 01.
6. M. Vágvolgyiné Tóth, **G. T. Varga**, M. Polyák, B. Szilágyi, S. Kun, I. Takács, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák; SAR study of glycogen phosphorylase inhibitors: heterocycles as bioisosteric amide replacements in *N*-acyl- β -D-glucopyranosylamines and *N*-acyl-*N'*- β -D-glucopyranosyl ureas.
26th International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 22-27, 2012, F80, lecture
7. M. Polyák, B. Szilágyi, **G. T. Varga**, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák; Design and synthesis of *N*-glucopyranosyl heterocyclic carboxamides for glycogen phosphorylase inhibition; *MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadóülése*; May 22 – 24, 2013 Mátrafüred

Posztterek

8. **G. Varga**, A. Sztankovics, J. József, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák; Synthesis and Kinetic Study of the Analogues of A Natural Glycogen Phosphorylase Inhibitor; 4th *German – Hungarian Workshop – Debrecen* (2011)
9. **G. Varga**, A. Sztankovics, J. József, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák; Synthesis and Kinetic Study of the Analogues of A Natural Glycogen Phosphorylase Inhibitor; 4th *European Conference on Chemistry for Life Sciences*, Hungary, Budapest (2011)

10. **G. Varga**, A. Sztankovics, J. József, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák; Synthesis and Kinetic Study of the Analogues of A Natural Glycogen Phosphorylase Inhibitor; 17th European Symposium on Organic Chemistry, Kréta, Görögország (2011)
11. **Varga G.**, Sztankovics A., József J., Juhász L., Docsa T., Gergely P., Somsák L.; Természetes eredetű glikogén foszforiláz gátló analogonjainak szintézise és kinetikai vizsgálata *MKE I. Nemzeti Konferencia*, Sopron (2011)
12. M. Vágvölgyiné Tóth, **G. T. Varga**, M. Polyák, B. Szilágyi, S. Kun, I. Takács, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, SAR study of glycogen phosphorylase inhibitors: heterocycles as bioisosteric amide replacements in N-acyl- β -D-glucopyranosylamines and N-acyl-N'- β -glucopyranosyl ureas. 26th International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 22-27, P122, poster (2012)
13. M. Polyák, **G. T. Varga**, B. Szilágyi, T. Docsa, P. Gergely, L. Juhász, L. Somsák L.; Synthesis and enzyme kinetic evaluation of heterocyclic bioisosteric analogues of N-acyl-N'- β -D-glucopyranosyl urea type glycogen phosphorylase inhibitors. 5th European Conference on Chemistry for Life Sciences, 10 – 12 of June , 2013, Barcelona, Spain
14. M. Polyák, **G. T. Varga**, B. Szilágyi, T. Docsa, P. Gergely, L. Juhász, L. Somsák L.; N-Acyl-N'- β -D-glükopiranozil-karbamid típusú glikogén foszforiláz inhibitorok heterociklusos bioizosztér analógjainak szintézise és enzimkinetikai vizsgálata. MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló. (2013). Poszter díj II. helyezés