

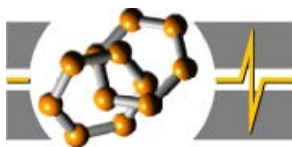
**Ph. D. ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

**Csíki Zsuzsanna**

## **Heparánáz inhibitorok szintézise**

**Nozil csoporttal védett azacukor akceptorok alkalmazása heparin  
diszacharid analógok szintézisében**

**Témavezető: Dr. Fügedi Péter**



**MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA**

**Kémiai Kutatóközpont Biomolekuláris Kémiai Intézet Szénhidrátkémiai Osztály**



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM**

**2010.**

**Ph. D. ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

## **Heparánáz inhibitorok szintézise**

**Nozil csoporttal védett azacukor akceptorok alkalmazása heparin  
diszacharid analógok szintézisében**

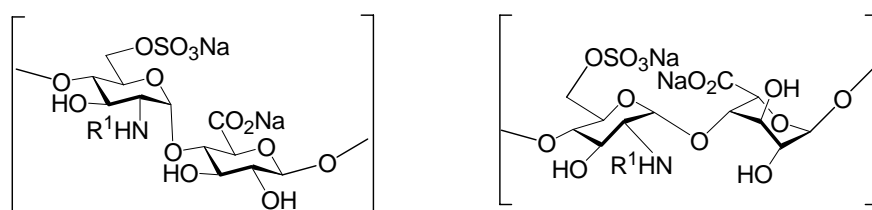
**Készítette: Csíki Zsuzsanna**

**Témavezető: Dr. Fügedi Péter**

## 1. BEVEZETÉS

A heparin és rokon vegyülete a heparán-szulfát a glikózaminoglikánok családjába tartozó, heterogén szerkezetű, lineáris poliszacharidok.<sup>1,2</sup> A heparin kisebb, szerkezetileg különböző oligoszacharid fragmensei számos fehérjéhez képesek specifikusan kötődni és modulálni e fehérjék biológiai hatásait. Ezen kölcsönhatások következménye, hogy a heparin és a heparán-szulfát számos fiziológiai, élettani aktivitással rendelkezik, mint például a véralvadásgátlás, gyulladásgátlás, gátolja a simaizom sejtek osztódását, antiasztmatikus és angiogenezist gátló hatással is bír. A heparin rákos áttétek kialakulását, késleltető hatását csak az elmúlt egy-két évtizedben kezdték vizsgálni.

A rákos áttétek összetett, többlépéses folyamatok során alakulnak ki. Ezen folyamatok főbb lépése a daganatos sejtek megkötődése különböző membrán képleteken, valamint az extracelluláris mátrix és a sejtmembrán degradációja. A glikózaminoglikánok, köztük a heparin és a heparán-szulfát, ezen membránok fontos alkotóelemei. A heparán-szulfát lánc lebontása kulcsszerepet játszik jó néhány fontos biológiai folyamatban, különösen a rosszindulatú tumorok sejtmembránokon keresztül történő elterjedésében. A heparán-szulfát lebontását az emberi szervezetben a heparánáz enzim végzi, amely a poliszacharid láncot kisebb, mintegy 8-10 monoszacharid egységből álló oligoszacharidokká hasítja. A heparánáz enzim természetes szubsztrátjai a heparin és a heparán-szulfát poliszacharid láncok, melyek szerkezeti felépítése az 1. ábrán látható. Az enzim a glikozil hidrolázok családjába tartozik, a poliszacharid lánc belsejében lévő D-glükuronsav egységek glikozidos kötését hidrolizálja, azaz a heparánáz egy endo- $\beta$ -glükuronidáz.



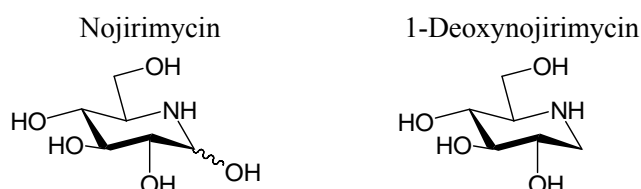
$R^1 = \text{Ac}$  vagy  $\text{SO}_3\text{Na}$ ;

**1. ábra.** Heparin és heparán-szulfát fragmensek szerkezeti képlete.

A heparánáz enzim expressziójának szintje egyértelműen korrelált a daganatos betegek túlélési idejével, ezért az enzim gátlása a daganatellenes terápiák alapját képezheti.

## 1.1. CÉLKITŰZÉS

A bázikus szénhidrát származékok (azacukrok, gyűrűs nitrogén tartalmú szénhidrát származékok), mint a nojirimycin és az 1-deoxynojirimycin,<sup>3</sup> melyek szerkezeti képlete a 2. ábrán látható, általában kitűnő inhibitorai a különböző glikozidázoknak.



**2. ábra.** A nojirimycin és az 1-deoxynojirimycin szerkezeti képlete.

A monoszacharid azacukrok azonban a különböző glikozidáz enzimek széles spektrumú gátlószerei, ezért az MTA Kémiai Kutatóközpont Szénhidrátkémiai Osztályán a heparánáz enzim szelektív gátlása érdekében olyan azacukor tartalmú pszeudooligoszacharid származékokat (3. ábra) terveztünk, amelyek a heparin és a heparán-szulfát szerkezetével (1. ábra) mutatnak közeli hasonlóságot.

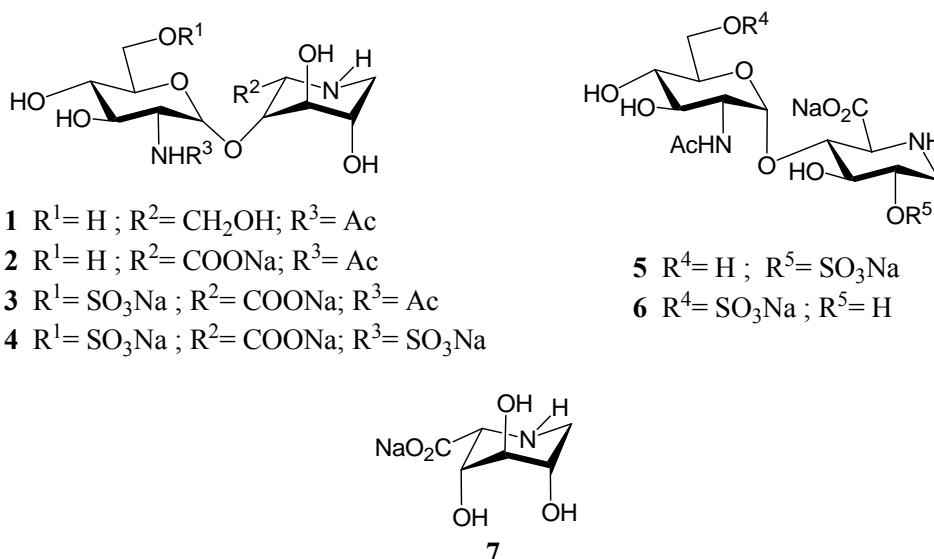


**3. ábra.** A tervezett heparánáz inhibitorok.

Ezekben a diszacharidokban a D-glükózamin rész  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) kötésen keresztül kapcsolódik D-glükuronsav vagy L-iduronsav azacukor egységekhez. Ugyan a heparánáz egy endoglükuronidáz, mégis az általunk tervezett pseudodiszacharidok között szerepel L-ido konfigurációjú azacukor származék is. Számos irodalmi példa található, mely szerint a „rossz” konfigurációjú vegyületek is kitűnő glikozidáz inhibitorok bizonyultak.<sup>4</sup> Továbbá ismert az L-idóz és az L-iduronsavak konformációs mozgékonyasága is,<sup>5</sup> ezért gondoltuk, hogy a heparánáz enzim aktív centrumába várhatóan jól illeszkednek az általunk tervezett molekulák. Elgondolásunkat az is alátámasztja, hogy egy L-iduronsav típusú 1-N-iminocukor monoszacharid származék gátló hatást mutatott rákos elváltozások metasztázisában.<sup>6</sup>

A tervezett vegyületek szerkezetileg a heparánáz enzim új típusú inhibitorai. Aza-D-glükuronsav tartalmú pszeudodiszacharidból csupán egy ismert az irodalomban,<sup>7</sup> aza-L-iduronsav tartalmú pszeudodiszacharidot idáig egyáltalán nem szintetizáltak.

A doktori munkám során a tervezett pszeudodiszacharidok közül hat darab különböző képpen szubsztituált diszacharid (**1**, **2**, **3**, **4**, **5** és **6**) és további egy az irodalom számára már ismert aza-L-iduronsav monoszacharid (**7**)<sup>8</sup> szintézisét terveztük megvalósítani (4. ábra).



**4. ábra.** Az elkészítendő potenciális heparánáz inhibitorok.

A tervezett pszeudodiszacharidok elkészítéséhez szükséges *L-ido*- és *D-glüko* konfigurációjú azacukor akceptorok előállításához új szintézis utak kidolgozását tűztük ki célul.

A gyűrűs nitrogén védelmére irodalmi analógiák alapján alkalmazott benziloxikarbonil (Cbz) védőcsoportot nozil (Ns) védőcsoportra kívántuk lecserélni. Az azacukrok szintézisében eddig még nem alkalmazott (1-naftil)metilén acetált terveztünk alkalmazni a 4,6-pozíció egyidejű védelmére. E védőcsoport alkalmazásával lehetőség nyílik az O-4 és az O-6 pozíciók további szelektív átalakításaira.

A *D-glüko* konfigurációjú azacukor tartalmú diszacharidok előállítására egy ortogonálisan védett diszacharidot terveztünk, melyből a 2-*O*-szulfonáto és a 6-*O*-szulfonáto heparánáz inhibitorok egyaránt előállíthatók.

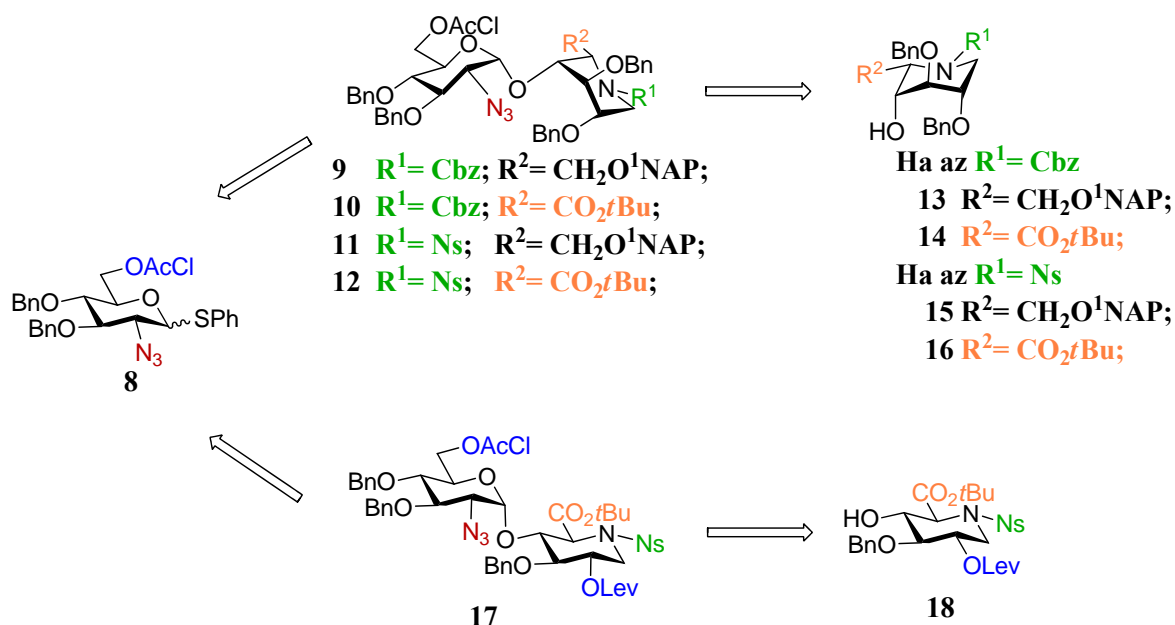
A 3-*O*-benzil-1,5-didezoxi-1,5-imino-*D*-glucitol és *L*-iditol kulcsintermedierek szintézisére rövid és egyértelmű szintézis utakat terveztünk kidolgozni.

## 2. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

Szintetikus munkánk során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit alkalmaztuk. A reakciók követésére vékonyréteg-kromatográfiát használtunk. A nyers termékek tisztítására kristályosítást, oszlopkromatográfiát és géلكromatográfiát alkalmaztunk. Az előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására, és szerkezetének igazolására elemanalízist, olvadáspont meghatározást, fajlagos forgatóképesség meghatározást, infravörös spektroszkópiát, egy- és kétdimenziós NMR spektroszkópiát és tömegspektroszkópiát használtunk.

## 3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

A célvegyületeket (1, 2, 3, 4, 5 és 6) a 9, 10, 11, 12 és 17 teljesen védett azacukor tartalmú diszacharidok előállításán keresztül értük el. A védett diszacharidok szintézisét a 2-azido-2-dezoxi-D-glükopiranozil donor (8) és az L-idóz (13 és 15), L-iduronsav (14 és 16), valamint D-glükuronsav (18) azacukor akceptorok glikozilezésével valósítottuk meg (5. ábra).



5. ábra. Heparánáz inhibitor diszacharidok szintézise.

A 8 tioglikozid donor O-6 pozícióját klóracetil csoporttal védtük, mely az L-ido konfigurációjú diszacharidok szintézise során, mint ideiglenes védőcsoport szerepel.

A karboxil funkciót (**14**, **16** és **18**) *tert*-butil észter formájában védtük. Az azacukor gyűrűs nitrogénjét benziloxikarbonillal (Cbz) (**13**, **14**), illetve a későbbi munkánk során nozillal (Ns) (**15**, **16** és **18**) védtük. A glikozil akceptorok szintézise közben az O-4 és O-6 pozíciókat (1-naftil)metilén acetállal láttuk el. A ciklikus acetál redukív gyűrűnyitásával lehetővé vált mind az O-4, mind az O-6 (1-naftil)metil éterek előállítása. Mindkét származék az O-4 pozícióban glikozilezhető volt, továbbá az O-6 oxidált származékot (**14**, **16** és **18**) is előállítottuk.

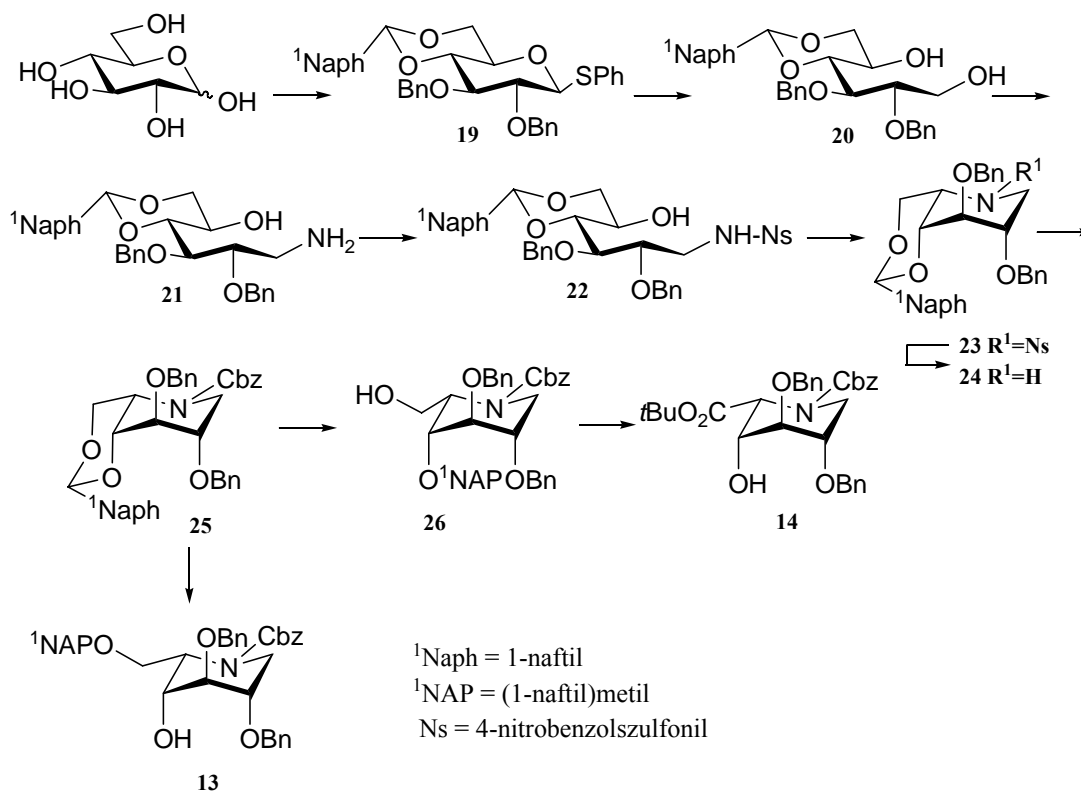
A *D*-glükó konfigurációjú diszacharidok (**5** és **6**) szintézisét egyetlen közös intermedierből (**17**) ortogonális védőcsoportok alkalmazásával valósítottuk meg. E célra olyan aza-*D*-glükuronsav glikozil akceptort (**18**) szintetizáltunk, amely O-2-n a klóracetil csoporttal ortogonális levulinoil védőcsoportot tartalmaz.

### 3.1. Az 1,5-didezoxi-1,5-imino-*L*-iditol glikozil akceptorok szintézise

#### 3.1.1. A benziloxikarbonillal védett 1,5-didezoxi-1,5-imino-*L*-iditol glikozil akceptorok szintézise

Az 1,5-didezoxi-1,5-imino-*L*-iditol glikozil akceptorok szintézisét a kereskedelmi forgalomban kapható *D*-glükózból kiindulva kezdtük, melyet tioglikozid származékká (**19**) alakítottunk irodalmi analógiák alapján. A **21** kulcs intermeder előállítására a **20** diolból kiindulva kétféle szintézis módszert is kidolgoztunk. Az azaakceptorok szintézisének kulcs lépése a nitrogén tartalmú szénhidrát gyűrű kialakítása. Az *L*-ido gyűrű kialakítására *Mitsunobu* reakciót választottunk. A *Mitsunobu* reakcióhoz az amin protonját kellően savassá kell tenni, ehhez irodalmi analógia alapján<sup>9</sup> a 4-nitrobenzolszulfonil (nozil, Ns) csoportot alkalmaztuk. Az *N*-nozillal védett *D*-glükó származék (**22**) S<sub>N</sub>2 nukleofil szubsztitúciója a gyűrűzárási lépésben a megfelelő *L*-ido konfigurációjú származékot (**23**) eredményezte. A nozil csoport eltávolítása után a gyűrűs szabad amin benziloxikarbonil védőcsoporttal szubsztituáltuk. A teljesen védett **25** imino-*L*-iditol származékból lehetőség nyílik további szelektív kémiai átalakításokra. Az (1-naftil)metilén ciklikus acetál redukív gyűrűnyitása NaCNBH<sub>3</sub>-al és sósavas-éterrel<sup>10</sup> a 6-*O*-naftilmetil-éter származékokat (**13**) adta. A 4-*O*-naftilmetil-éter származékokat (**26**) pedig a kutatócsoportunkban kidolgozott redukív gyűrűnyitási módszert (BH<sub>3</sub>·THF/TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>11</sup> alkalmazva állítottuk elő kiváló hozammal.

A 4-*O*-naftilmetil-éter származékból az uronsav tartalmú glikozil akceptort (**14**) piridínium-dikromát, ecetsavanhidrid és *tert*-butanol reagenssel (*Corey-Samuelsson* módszer)<sup>12</sup> történő oxidatív észteresítéssel állítottuk elő (6. ábra).



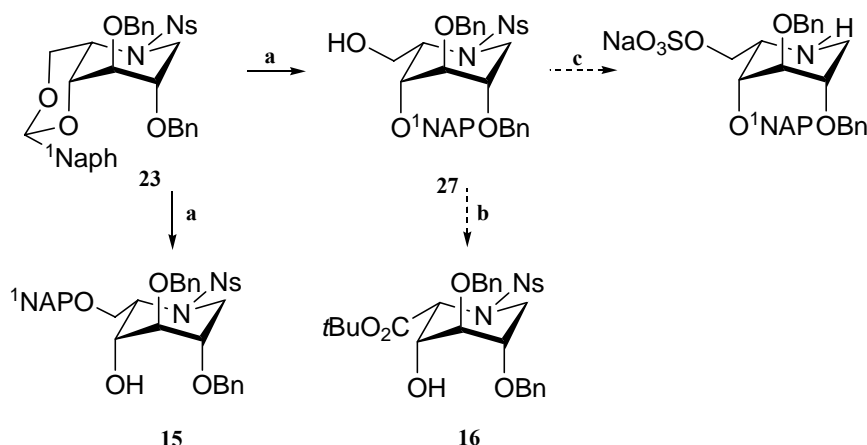
**6. ábra.** A benziloxikarbonillal védett 1,5-didezoxi-1,5-imino-L-itol glikozil akceptorok szintézise.

### 3.1.2. A nozillal védett 1,5-didezoxi-1,5-imino-L-itol glikozil akceptorok szintézise

A munkák első részében irodalmi analógiák alapján a benziloxikarbonil csoportot alkalmaztuk az iminocukor gyűrűs nitrogénjének védelmére. A benziloxikarbonillal védett származékok szintézise közben számos probléma nehezítette a munkánkat, például az intermedierek NMR spektrumában jelduplázódások, jelszélesedések nehezítették az asszignációt, mely a csoport gátolt rotációja miatt alakult ki. A szabad diszacharidok szintézise közben a benziloxikarbonillal védett származékból, jelentős mennyiségű, nem várt melléktermék is rontotta a szintézis hozamát. Ezzel szemben a nozillal védett származékok NMR spektrumában nem látszottak az asszignációt nehezítő jelek. Ezért döntöttünk úgy, hogy a gyűrűs nitrogén védelmére a benziloxikarbonil helyett a nozil csoportot alkalmazzuk.



Mivel az irodalomban semmilyen információ nem állt rendelkezésünkre arról, hogy a nozil milyen reakció körülmények között alkalmazható, így próbareakciókban győződünk meg, annak alkalmazhatóságáról, az általunk alkalmazni kívánt átalakítások, védőcsoport eltávolítások során (7. ábra).

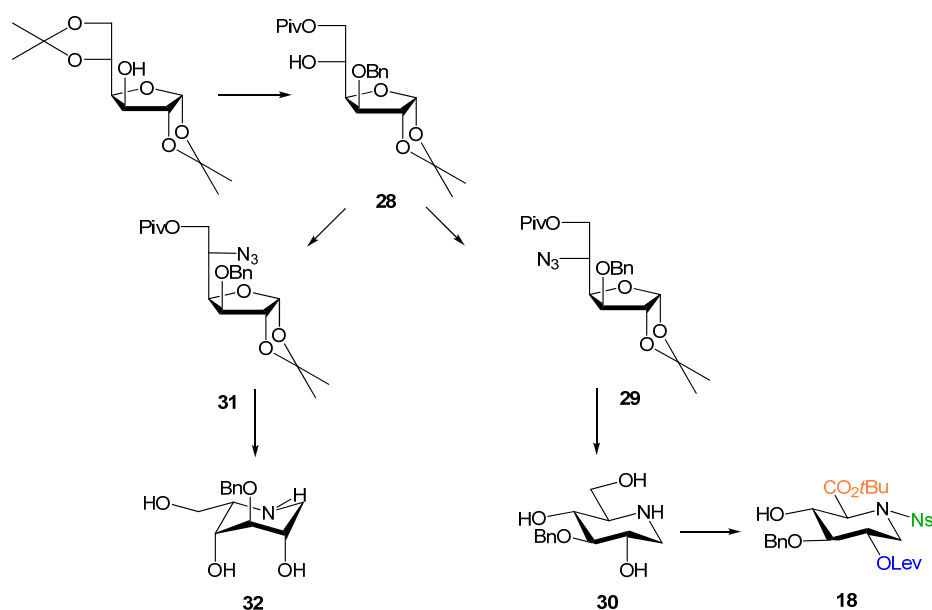


**7. ábra.** A nozillal védett 1,5-didezoxi-1,5-imino-L-idoitol glikozil akceptorok (**15** és **16**) szintézise.

A próbareakciókból egyértelművé vált, hogy a nozil csoport stabil maradt a korábban bemutatott redukzív gyűrűnyitás reakciókörülmények során (a lépések), a *Corey-Samuelsson* oxidáció (b lépés), az (1-naftil)metil-éter (<sup>1</sup>NAP) védőcsoport eltávolítása (b lépés) során, valamint eltávolítható a szulfonátó csoport sérülése nélkül (c lépés).

### 3.2. A D-glukuronitol glikozil akceptor szintézise

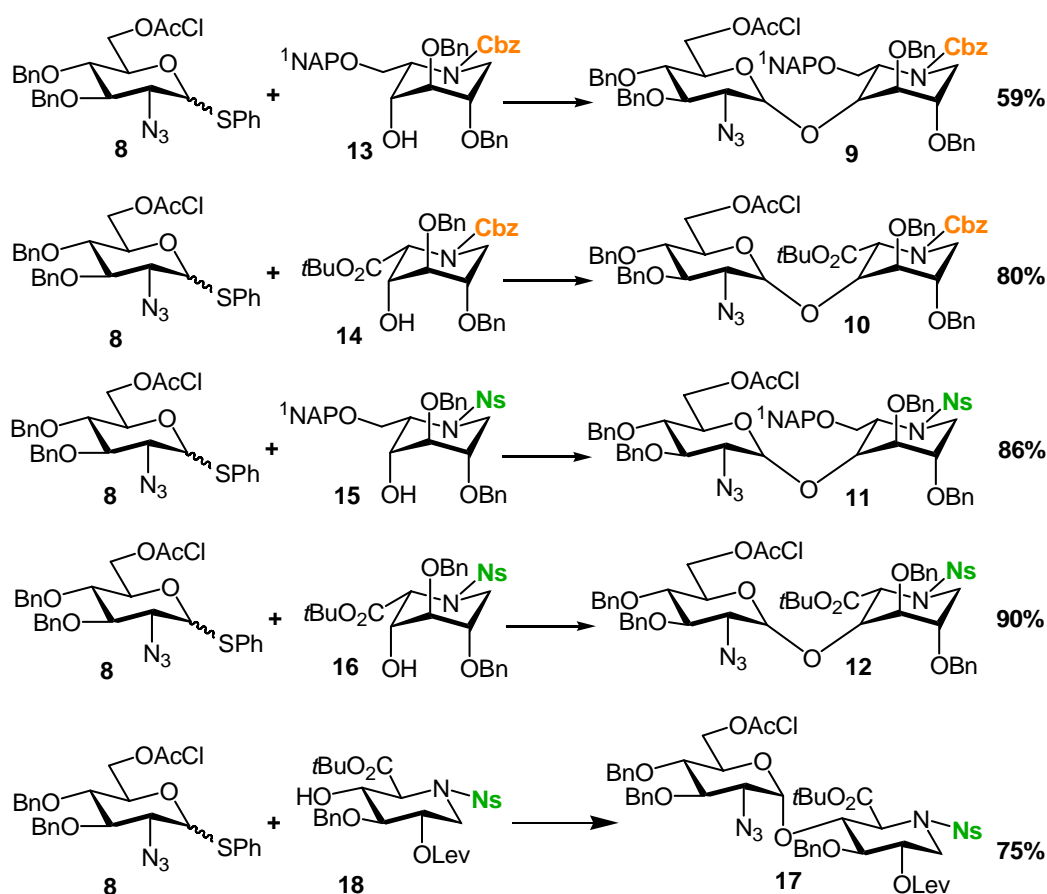
A 3-O-benzil-1,5-didezoxi-1,5-imino-D-glucitol (**30**) kulcsintermediert előállítva azt tapasztaltuk, hogy a vegyület fizikai paraméterei nem egyeznek az irodalomban megadott értékekkel. A *Roy* és munkatársai által leírt szintézisút<sup>13</sup> alapján feltételezhető volt, hogy az általuk közölt 3-O-benzil-1,5-didezoxi-1,5-imino-D-glucitol valójában nem D-glucitol, hanem a megfelelő L-idoitol származék. Ezért egy egyértelmű, rövid és jó hozamú szintézisutat dolgoztunk ki, mind a 3-O-benzil-1,5-didezoxi-1,5-imino-L-idoitol, mind pedig a megfelelő D-glucitol származék szintézisére (8. ábra). Megállapítottuk, hogy a 3-O-benzil-1,5-didezoxi-1,5-imino-D-glucitolként leírt vegyület valójában az L-idoitol (**32**). A **30** intermedierből kiindulva állítottuk elő a **18** D-glucitol glikozil akceptort (8. ábra).



**8. ábra.** A 3-*O*-benzil-1,5-dideoxi-1,5-imino-D-glucitol (**30**), L-idoitol (**32**) kulcsintermedierek és a D-glucitol glikozil akceptor (**18**) szintézise.

### 3.3. Glikozilezések: védett aza-diszacharidok szintézise

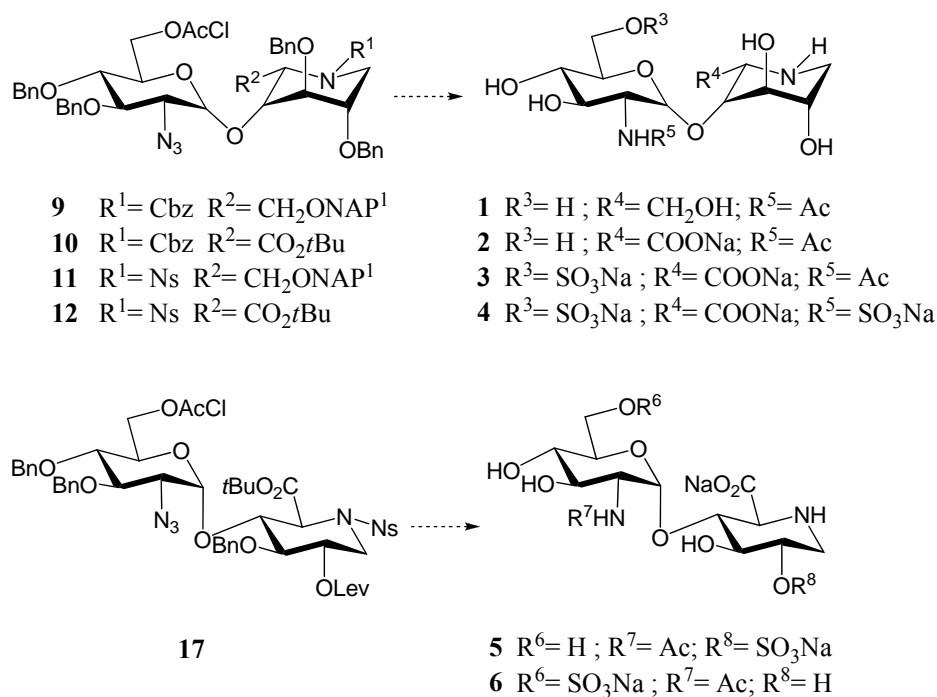
A **8** glikozil donort a **13** benziloxikarbonillal védett azacukor glikozil akceptorokkal DMTST<sup>14</sup> promóter jelenlétében kapcsoltuk. A további glikozilezéseket Me<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-Tf<sub>2</sub>O<sup>15</sup> (dimetil-diszulfid-trifluorometánszulfonsav-anhidrid) promóterrel végeztük. Mivel az utóbbi promóter lényegesen reaktívabb, a glikozilezések rövidebb idő alatt jobb hozammal valósultak meg. A glikozilezéseket dietil-éter – diklórmetán oldószerkelegyen végeztük. Minden esetben jó hozammal, sztereoselektíven kaptuk az α interglikozidos kötést tartalmazó diszacharidokat (9. ábra).



9. ábra. A védett aza-diszacharid szintézise.

### 3.4. Az aza-pseuodiszacharidok szintézise

Az *L-ido* konfigurációjú azacukor tartalmú diszacharidokat a 9, 10, 11 és 12 védett diszacharidokból állítottuk elő. Az egyes védőcsoportok szelektív eltávolítása, valamint szulfatálás és katalitikus hidrogénezéssel az állandó védőcsoportok hidrolízise után kaptuk az 1, 2, 3 és 4 potenciális heparánáz inhibitorokat (10. ábra).

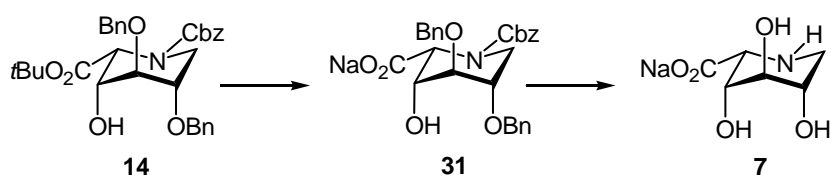


**10. ábra.** Az aza-pseudodiszacharidok szintézise.

A *D*-glükó konfigurációjú azacukor tartalmú diszacharidokat (**5** és **6**) a **17** ortogonálisan védett diszacharidból állítottuk elő. Bizonyítottuk, hogy a klóracetil (AcCl) és a levulinoil (Lev) szelektíven eltávolítható egymás mellől, ezzel egy központi diszacharidból két különböző pozícióban *O*-szulfonátó csoportot tartalmazó célvegyületet állítottunk elő (10.ábra).

### 3.5. Az 1,5-didezoxi-1,5-imino-L-iduronitol szintézise

A **14** intermedierből a *terc*-butil észter savas hidrolízisével majd a benziloxikarbonil és benzil védőcsoportok katalitikus hidrogénezéssel történő eltávolításával állítottuk elő a **7** 1-deoxynojirimycin<sup>8</sup> származékot (11. ábra).



**11. ábra.** Az 1,5-didezoxi-1,5-imino-L-iduronitol szintézise

#### 4. TÉZISEK

1. A heparánáz enzim szelektív gátlása céljából olyan azacukor tartalmú pszeudooligoszacharidokat terveztünk és állítottunk elő, melyek a heparin és a heparán-szulfát szerkezetével mutatnak közeli hasonlóságot [1, 2 és 3].
2. A tervezett pszeudodiszacharidok közül hat darab különböző képpen szubsztituált, L-*ido* [1 és 3] és D-*glüko* konfigurációjú azacukor tartalmú diszacharid célvegyület és egy 1-deoxynojirimycin monoszacharid [3] származék szintézisét valósítottuk meg.

Elsőként mi állítottunk elő L-*ido* konfigurációjú azacukor tartalmú pszeudodiszacharidokat [1 és 3].

3. A célvegyületek előállítása érdekében új, hatékony szintézisutakat dolgoztunk ki az L-*ido* [1 és 3] és D-*glüko* konfigurációjú glikozil akceptorok előállítására.

Az L-*ido* és a D-*glüko* konfigurációjú glikozil akceptorokat sikeresen, jó hozammal kapcsoltuk egy 2-azido tioglikozid donorral [1 és 3].

4. Bevezettük az iminocukrok gyűrűs nitrogénjének védelmére a nozil védőcsoportot és négy különbözőképpen szubsztituált (3, 4, 5 és 6) aza-pszeudodiszacharid szintézise során demonstráltuk a nozil csoport használatának előnyeit. Igazoltuk, hogy a nozil csoport stabil marad jó néhány általánosan használt kémiai átalakítás, így például a redukív gyűrűnyitás, glikozilezés, oxidáció, szulfatálás és számos védőcsoport (Ac, Bz, ClAc, Lev, *t*Bu stb.) eltávolítása során. Bemutattuk, hogy az N-nozil csoport ortogonális az azido funkcióval. A nozil használatának másik nagyon fontos előnyére is rávilágítottunk, hogy az N-nozil származékok NMR spektruma lényegesen jobb minőségű, mint az N-benziloxikarbonil származékok esetén az megfigyelhető volt [1].
5. Az azacukrok szintézisében eddig még nem alkalmazott (1-naftil)metilén acetált sikeresen alkalmaztuk a 4-O és 6-O pozíciók egyidejű védelmére. Bemutattuk, hogy az (1-naftil)metilén acetál redukív gyűrűnyitásával lehetővé válik mind az O-4 mind az O-6 pozíciók további szelektív átalakítása [1 és 3].

6. Kidolgoztunk egy jó hozamú, rövid és egyértelmű szintézis utat a 3-*O*-benzil-1,5-didezoxi-1,5-imino-D-glucitol és L-itol kulcsintermedierek szintézisére. Rámutattunk, hogy az irodalomban D-glucitolként leírt vegyület valójában L-itol konfigurációjú [2].

## A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

- [1] Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: The 4-nitrobenzenesulfonyl group as a convenient N-protecting group for iminosugars - synthesis of oligosaccharide inhibitors of heparanase  
*Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 391-395.  
IF: 2.538 (2008)
- [2] Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: An unambiguous synthesis of 3-*O*-benzil-1,5-dideoxy-1,5-imino-D-glucitol and -L-itol  
*Synthesis* **2010**, (Elfogadva: 2010. április 6-án).  
IF: 2.447 (2008)
- [3] Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: Synthesis of aza-L-iduronic acid containing analogs of heparan sulfate oligosaccharides as heparanase inhibitors  
*Tetrahedron* **2010**, (Elfogadva kisebb korrekcióval: 2010. május 14-én).  
IF: 2.897 (2008)
- [4] Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: Synthesis of heparanase inhibitors, heparin disaccharides possessing an azasugar unit  
*Per. Pol. Chem. Eng.*, **2007**, *51/2*, 80.
- [5] Zsuzsanna Csíki and Péter Fügedi: Synthesis of a heparanase inhibitor molecule possessing an azasugar component  
*Per. Pol. Chem. Eng.*, **2005**, *49/1*, 25-89.

---

## A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ NEMZETKÖZI KONFERENCIÁKON BEMUTATOTT ELŐADÁS ÉS POSZTEREK

### Szóbeli előadás:

1. Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: Heparanase inhibitors: the use of *N*-nosyl as an azasugar protecting group in oligosaccharide synthesis (Abstract: OP-035)  
*14<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, Lübeck, Germany, September 2-7, 2007.*

### Poszter előadások:

1. János Tatai, Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: Synthesis of L-iduronic acid containing heparin disaccharides by orthogonal protecting group strategy  
*1<sup>st</sup> Austrian-Hungarian Carbohydrate Conference, Burg Schlaining, Austria, September 24-26, 2003.*
2. Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: Synthesis of protected azasugar derivatives for the synthesis of heparanase inhibitors  
*8<sup>st</sup> European Training Course on Carbohydrates, Wageningen, The Netherlands, June 28-July 1, 2004.*
3. Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: Synthesis of a heparanase inhibitor molecule possessing an azasugar component  
*13<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, Bratislava, Slovakia, August 21-26, 2005.*
4. Zsuzsanna Csíki and Péter Fügedi: Synthesis of azadisaccharides as heparanase inhibitors (A-P077)  
*XXIV International Carbohydrate Symposium, Oslo, Norway, July 27 - August 1, 2008.*
5. Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: Synthesis of azadisaccharides as heparanase inhibitors (P-77)  
*4<sup>th</sup> Central European Conference, Chemistry towards Biology, Dobogókő, Hungary, September 8-11, 2008.*

## A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ HAZAI KONFERENCIÁKON BEMUTATOTT ELŐADÁSOK

1. Csíki Zsuzsanna: A heparin és a heparán-szulfát biológiai jelentősége  
*VI. Doktori Kémiai Iskola, Tahitótfalu, 2003. április 29-30.*
2. Csíki Zsuzsanna, Fügedi Péter: Vizsgálatok gyűrűs nitrogén tartalmú heparánáz inhibitorok szintézisére  
*VII. Doktori Kémiai Iskola, Tahitótfalu, 2004. április 27-28.*
3. Csíki Zsuzsanna, Fügedi Péter: Azacukor tartalmú heparánáz inhibitor szintézise  
*II. Doktoráns Konferencia BME, Budapest, 2004. november 24.*

- 
4. Csíki Zsuzsanna, Fügedi Péter: Azacukor tartalmú heparánáz inhibitor szintézise  
*VIII. Doktorai Kémiai Iskola, Tahitótfalu, 2005. május 5-6.*
  5. Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: Synthesis of a heparanase inhibitor molecule possessing an azasugar component  
*2<sup>nd</sup> Austrian-Hungarian Carbohydrate Conference, Somogyaszaló, Hungary May 24-26, 2005.*
  6. Csíki Zsuzsanna és Fügedi Péter: Heparánáz inhibitorok, azacukor tartalmú heparin diszacharidok szintézise  
*III. Doktoráns Konferencia BME, Budapest, 2006. február 7.*
  7. Csíki Zsuzsanna és Fügedi Péter: Heparánáz inhibitorok, azacukor tartalmú heparin diszacharidok szintézise  
*MTA Szerves Kémiai Szeminárium, Budapest, 2006. február 20.*
  8. Csíki Zsuzsanna és Fügedi Péter: Nozil védőcsoport alkalmazása azacukor tartalmú heparin diszacharidok szintézisében  
*9. Doktorai Kémiai Iskola, Tahitótfalu, 2006. április 24-25.*
  9. Zsuzsanna Csíki and Péter Fügedi: The 4-nitrobenzenesulfonyl as a convenient *N*-protecting group in azasugar synthesis  
*MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság Ülése, Mátrafüred, 2006. május 31 - június 2.*
  10. Zsuzsanna Csíki and Péter Fügedi: Heparanase inhibitors: application of *N*-nosylated azasugar unit for the synthesis of heparin disaccharide analogs  
*MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság Ülése, Mátrafüred, 2007. május 23-25.*
  11. Csíki Zsuzsanna és Fügedi Péter: Heparánáz inhibitorok: nozil csoporttal védett azacukor akceptor alkalmazása heparin diszacharid analógok szintézisében  
*Kutatóközponti Tudományos Napok, Budapest, 2007. május 23-24.*
  12. Csíki Zsuzsanna és Fügedi Péter: Heparanase inhibitors: the use of *N*-nosyl as an azasugar protecting group in oligosaccharide synthesis  
*Kisfaludy Lajos Alapítvány előadóülés, Richter Gedeon Gyógyszergyár, Budapest, 2008. február 18.*
  13. Csíki Zsuzsanna és Fügedi Péter: Új szintézis módszer kidolgozása azacukor tartalmú heparin oligoszacharid analógok szintézisére  
*MTA Szerves Kémiai Szeminárium, Budapest, 2009. május 25.*



**Az értekezés témájához nem kapcsolódó előadások**

1. Zsuzsanna Csíki, Erzsébet Czinege, Péter Fügedi: Development of a new manufacturing procedure for PEIm  
*1st Annual Meeting Vaccine Therapy Cluster, Mátraháza, Hungary, October 25-28, 2006.*
2. Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: Redesigned PEIm analogs  
*3<sup>rd</sup> Annual Meeting NanoMedicine Cluster, Mátraháza, Hungary, October 15-18, 2008.*
3. Csíki Zsuzsanna, Iván Béla, Kemény Lajos, Fügedi Péter: Szénhidrátokkal módosított polimerek előállítására célzott génterápiás alkalmazásokhoz  
*Kutatóközponti Tudományos Napok, Budapest, 2008. december 3-5.*
4. Zsuzsanna Csíki, Péter Fügedi: Synthesis carbohydrate modified polymers for targeted gene therapy  
*MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság Ülése, Mátrafüred, 2009. május 28-29.*

**5. IRODALOMJEGYZÉK**

1. Lane, D. A.; Lindahl, U. *Heparin. Chemical and Biological Properties, Clinical Applications*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, **1989**.
2. Fügedi, P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 659-667.
3. Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron*, **1968**, *23*, 2125-2144.
4. (a) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8; (b) Dhavale, D. D.; Matin, M. M.; Sharma, T.; Sabharwal, S. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3295-3305; (c) Patil, N. T.; John, S.; Sabharwal, S. G.; Dhavale, D. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2155-2160; (d) Shilvock, J. P.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Winters, A. L.; Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Winkler, D. A.; Fleet, G. W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2747-2754; (e) Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depezay, J.-C.; Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 519-533.
5. Casu, B.; Lindahl, U. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2001**, *57*, 159-206.
6. Nishimura, Y.; Satoh, T.; Adachi, H.; Kondo, S.; Takeuchi, T.; Azetaka, M.; Fukuyasu, H.; Iizuka, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3051-3052.
7. (a) Takahashi, S.; Kuzuhara, H. *Chem. Lett.* **1994**, 2119-2122; (b) Takahashi, S.; Kuzuhara, H.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6915-6926.
8. Bashyal, B. P.; Chow, H.-F.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 415-422.
9. Sawada, D.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3085-3088.
10. Garegg, P. J.; Hultberg, H. *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, C10-C11.
11. Daragics, K.; Fügedi, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2914-2916.
12. Corey, E. J.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4735-4735.
13. Roy, A.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Synthesis* **2006**, 1035.
14. (a) Fügedi, P.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12; (b) Andersson, F.; Fügedi, P.; Garegg, P. J.; Nashed, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3919-3922; (c) Fügedi, P. in *E-EROS, Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley-Interscience: 2002;  
[http://www.mrw.interscience.wiley.com/eros/eros\\_articles\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/eros/eros_articles_fs.html), 2002.
15. Tatai, J.; Fügedi, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4647-4650.