



1,2,3-triazolil linkert tartalmazó cinkona-kalkon hibridek szintézise és daganatellenes hatása

JERNEI Tamás¹, DURÓ Cintia¹, DEMBO Antonio¹, TAKÁCS Angéla², LAJKÓ Eszter², LÁNG Orsolya², KŐHIDAI László², OLÁHNÉ SZABÓ Rita³, BŐSZE Szilvia³, MEZŐ Gábor³, CSÁMPAI Antal¹

¹Kémia Intézet, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest

²Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

³MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Budapest

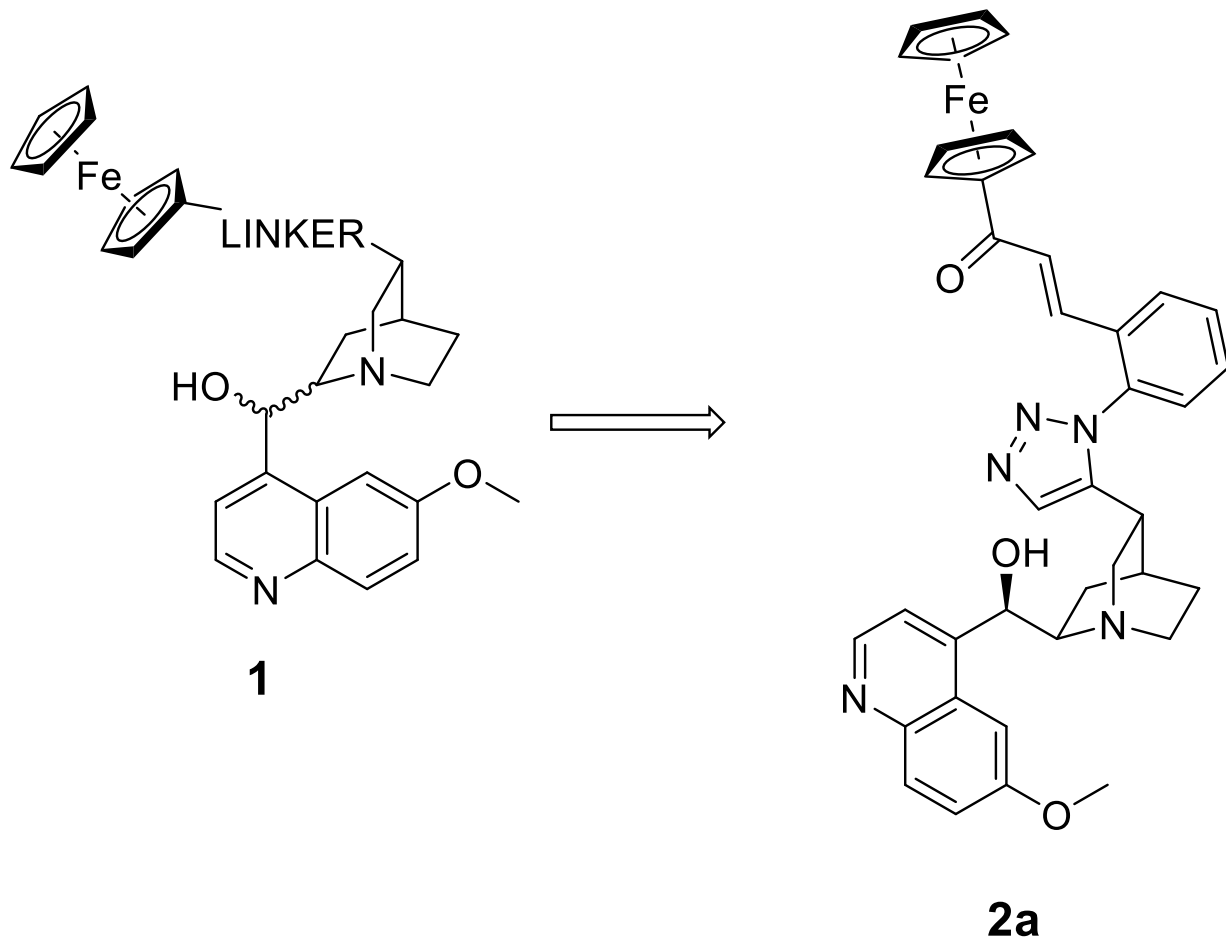


Bevezetés

- Daganatos megbetegedések okozta halálesetek
 - Európai Unióban bekövetkezett halálesetek 26,4%-a (2014, \approx 1,3millió eset)
 - Magyarországon bekövetkezett halálesetek 25,9%-a (2014, \approx 33ezer eset)
 - Diagnosztizált esetek \approx 50%-a
- Kemoterápiás hatóanyagok fejlesztése
 - Magasabb aktivitás
 - Kevesebb mellékhatás
 - Szélesebb terápiás ablak
 - Multi Drug Resistant (MDR)-sejtvonalak

https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_%E2%80%94_malignant_neoplasms,_residents,_2014_HLTH17.png, 2018.10.15. 9:00

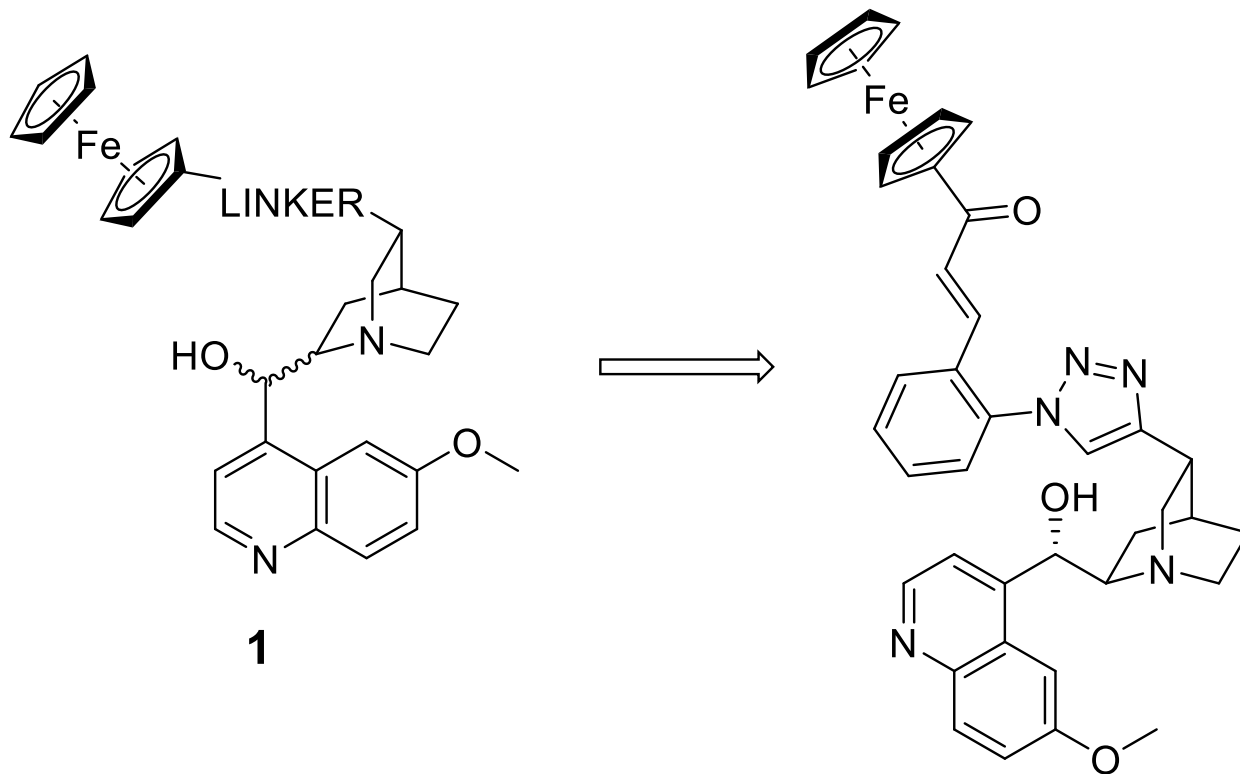
Irodalmi előzmények



IC₅₀
HepG2: 0,7 ± 0,1 μM
HT-29: 1,5 ± 0,2 μM

Kocsis, L., Szabó, I., Bősze, S., Jernei, T., Hudecz, F., Csámpai, A., **2016**,
Bioorg. Med. Chem. Lett., 26(3), 946-949.

Irodalmi előzmények



1

2b

IC₅₀

DLD: 1,75 ± 0,08 μM

DLD1-TxR: 1,60 ± 0,08 μM

U87: 3,00 ± 0,08 μM

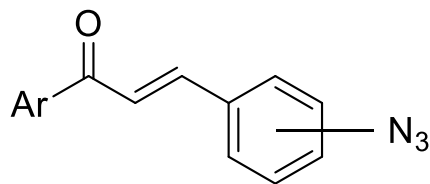
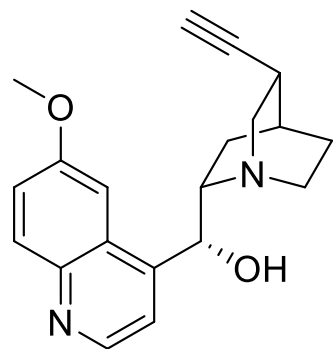
U87-TxR: 2,31 ± 0,07 μM

NCI-H460: 2,34 ± 0,02 μM

NCI-H460/R: 2,13 ± 0,03 μM

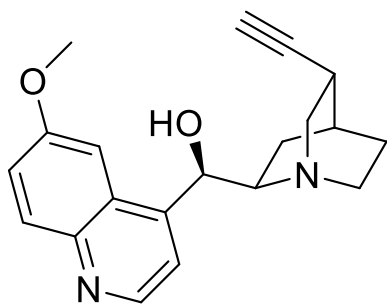
Podolski-Renić A., Bősze Sz., Dinić J., Kocsis L., Hudecz F., Csámpai A., Pešić M.,
2017, *Metallomics*, 9, 1132-1141.

Célkitűzés

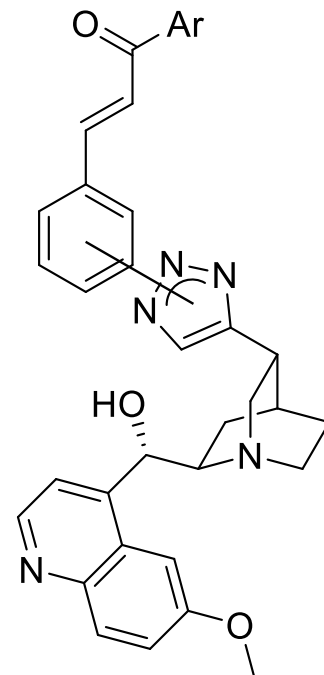
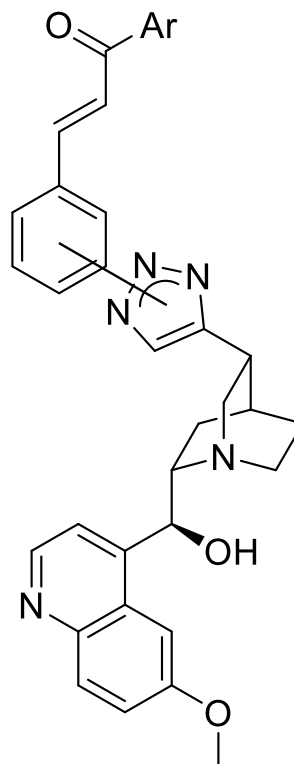


5a-d, 6a-d

CuAAC/RuAAC

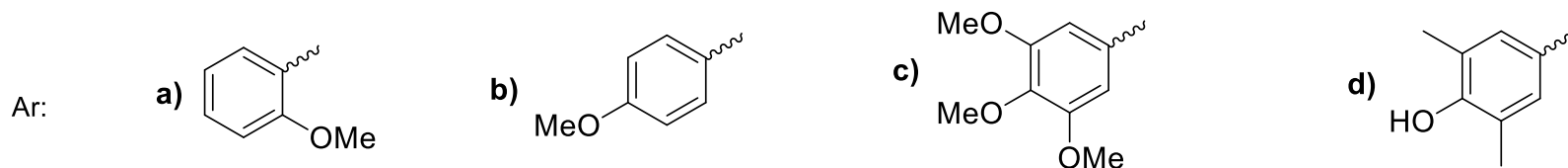
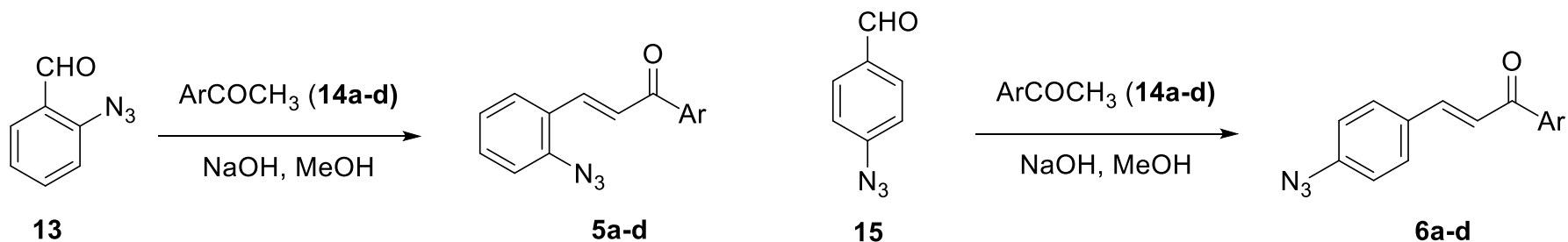


4



9a-d, 10a-d,
12c,d

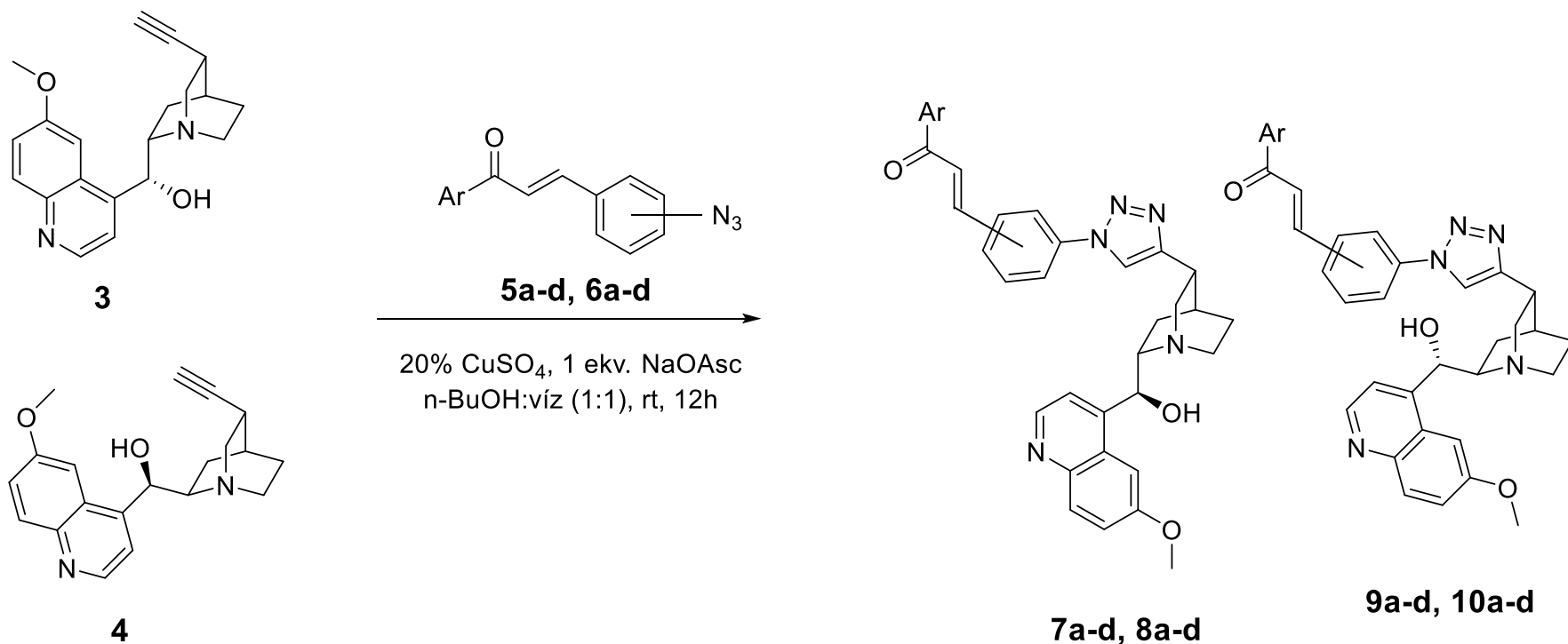
Saját eredmények: Szintézis I. azidokalkonok



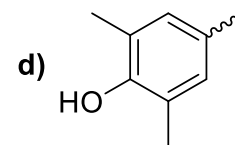
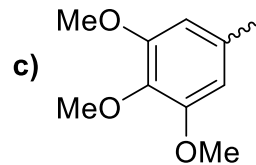
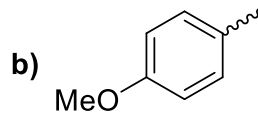
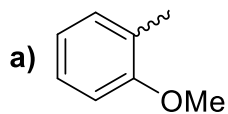
Kitermelés (%)	a	b	c	d
5	67	55	43	25
6	70	75	75	25

Saját eredmények: Szintézis II.

CuAAC

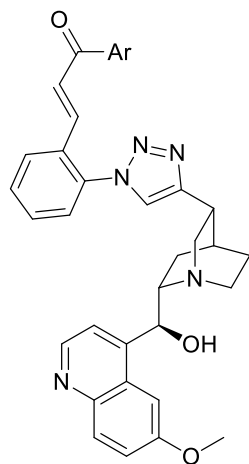


Ar:

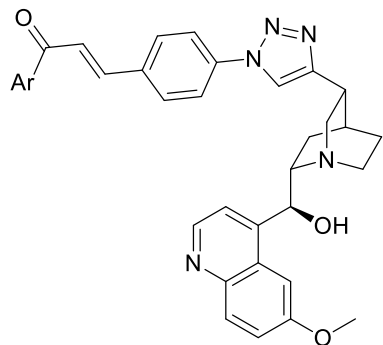


Saját eredmények: Szintézis II.

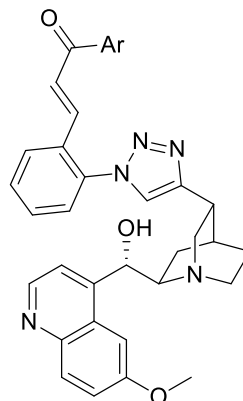
CuAAC



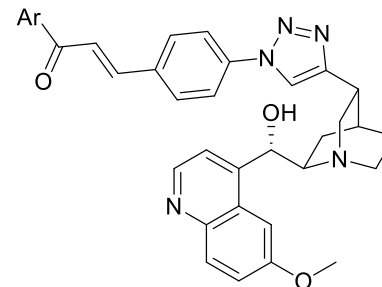
7a-d



8a-d

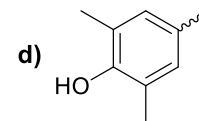
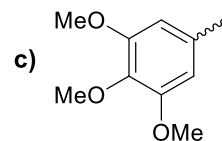
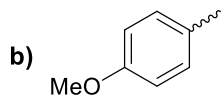
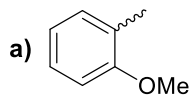


9a-d



10a-d

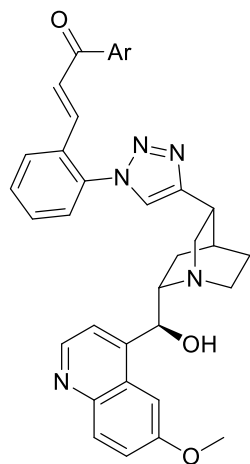
Ar:



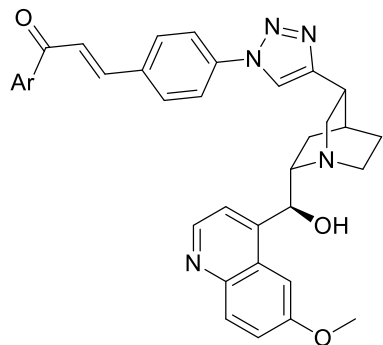
Kitermelés (%)	a	b	c	d
7	91	72	74	30
8	56	79	61	21
9	92	43	50	37
10	19	62	57	24

Saját eredmények: Szintézis II.

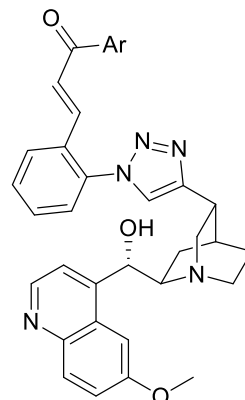
CuAAC



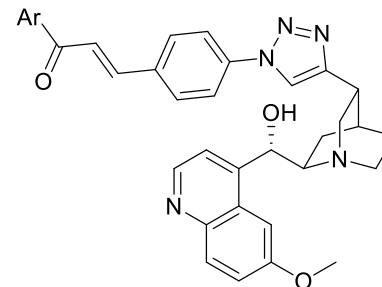
7a-d



8a-d

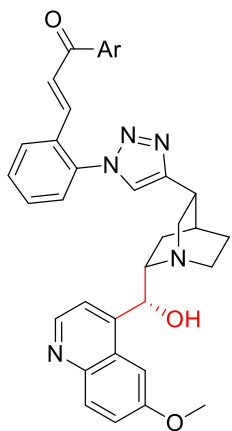
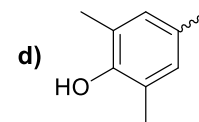
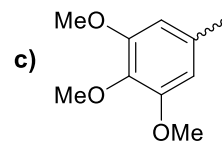
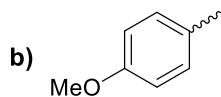
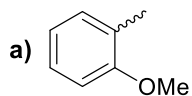


9a-d

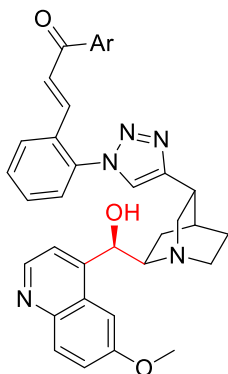


10a-d

Ar:



7cNAT

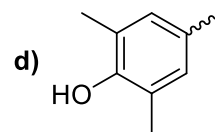
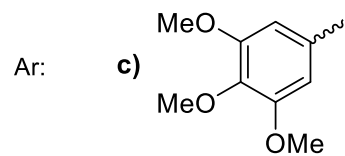
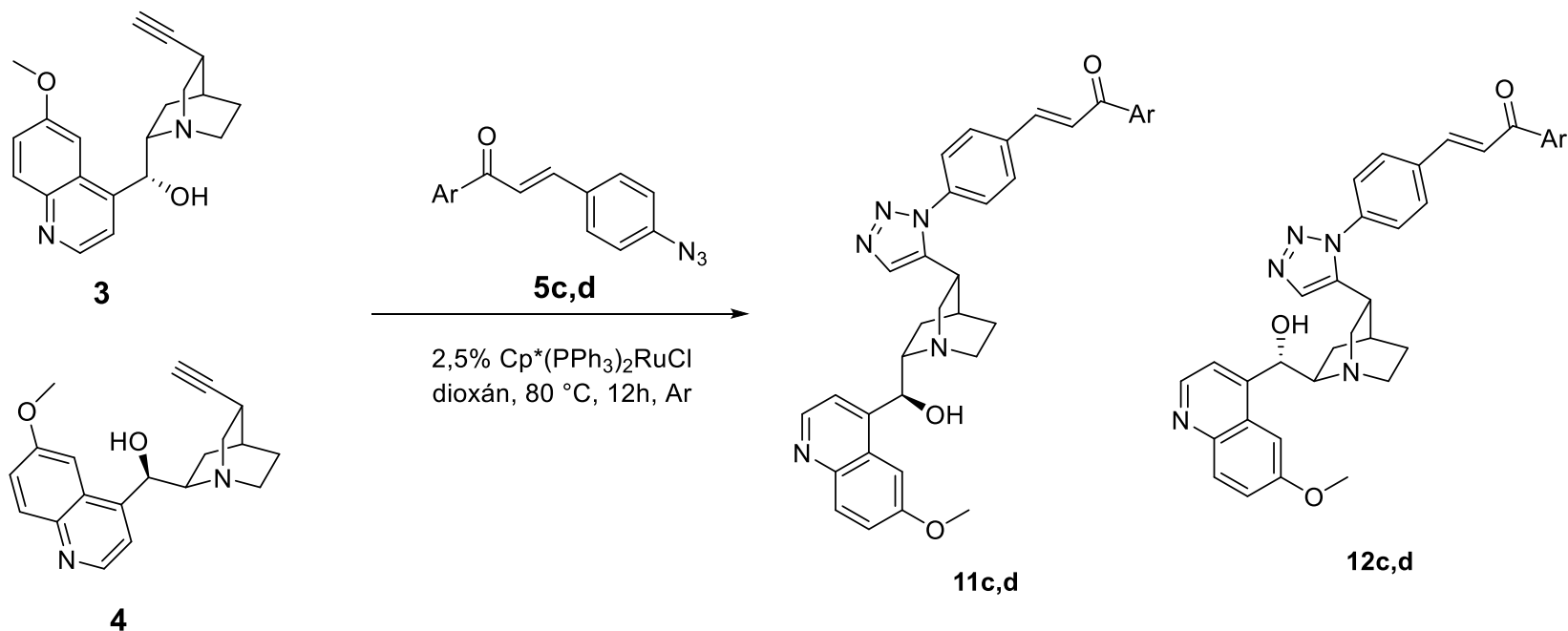


9cNAT, dNAT

Kitermelés (%)	a	b	c	d
7	91	72	74	30 + 50
8	56	79	61	21
9	92	43	50 + 17	37 + 53
10	19	62	57	24

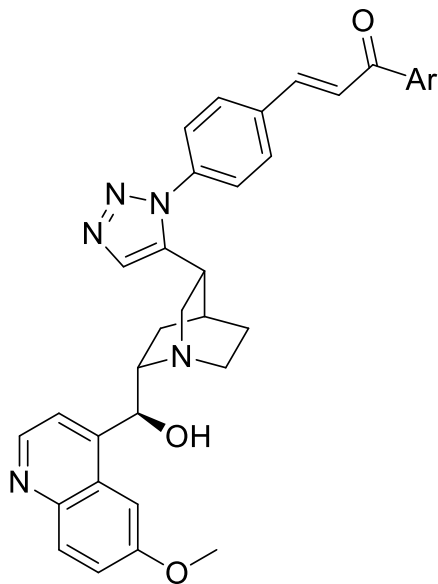
Saját eredmények: Szintézis III.

RuAAC

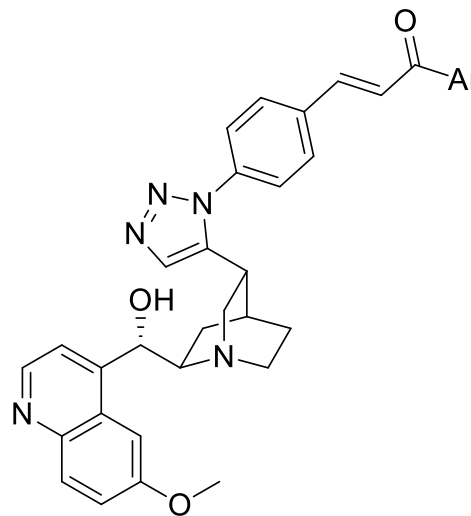


Saját eredmények: Szintézis III.

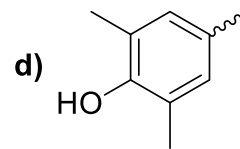
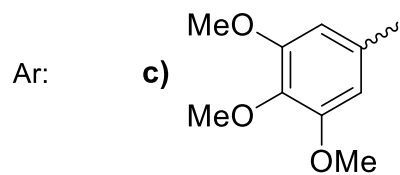
RuAAC



11c,d



12c,d



Kitermelés (%)	c	d
11	40	31
12	60	51

Saját eredmények: Citotoxikus hatás

Vegyületszám	IC ₅₀ / μM			
	PANC1	COLO-205	A2058	EBC-1
5c	9,67 ± 0,95	3,61 ± 0,71	11,03 ± 1,46	2,51 ± 0,21
5d	43,18 ± ???	4,37 ± 0,98	10,84 ± 1,52	2,74 ± 0,23
6c	23,35 ± 0,59	8,32 ± 0,75	23,42 ± 5,09	3,47 ± 0,44
7a				
7b				
7c				
7d				
7dNAT				
8a				
8b				
8c				
8d				
9a				
9b				
9c				
9d				
9dNAT				
10a				
10b				
10c				
10d				
11c				
11d				
12c				
12d				

^A24 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

^B48 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

Saját eredmények: Citotoxikus hatás

Vegyületszám	IC ₅₀ / μM			
	PANC1	COLO-205	A2058	EBC-1
5c	9,67 ± 0,95	3,61 ± 0,71	11,03 ± 1,46	2,51 ± 0,21
5d	43,18 ± ???	4,37 ± 0,98	10,84 ± 1,52	2,74 ± 0,23
6c	23,35 ± 0,59	8,32 ± 0,75	23,42 ± 5,09	3,47 ± 0,44
7a	6,83 ± 0,65	3,85 ± 1,14	3,49 ± 0,01	2,01 ± 0,16
7b	8,48 ± 1,73	3,17 ± 0,11	5,87 ± 0,48	1,49 ± 0,33
7c	2,45 ± 0,12	1,09 ± 0,06	2,51 ± 0,06	0,95 ± 0,02
7d	9,77 ± 0,44	2,06 ± 0,12	4,92 ± 0,08	1,73 ± 0,20
7dNAT	6,95 ± 1,91	1,65 ± 0,10	3,90 ± 0,09	1,53 ± 0,23
8a	11,19 ± 1,83	9,71 ± 0,19 ^b	4,42 ± 0,40	1,44 ± 0,03
8b	9,16 ± 0,51	12,42 ± 5,31 ^b	15,39 ± 2,26	4,15 ± 0,38
8c	2,43 ± 0,69	2,21 ± 0,12	2,64 ± 0,12	2,21 ± 0,33 ^b
8d	9,01 ± 1,58	4,46 ± 0,20	9,72 ± 0,54	7,80 ± 0,11
9a	5,74 ± 0,31	4,77 ± 0,63	2,93 ± 0,01	2,49 ± 0,07
9b	5,06 ± 0,38	1,54 ± 0,07	12,46 ± 1,98	2,93 ± 0,21
9c	6,59 ± 0,85	1,33 ± 0,40	3,44 ± 0,13	0,87 ± 0,04
9d	4,85 ± 0,18	1,81 ± 0,34	7,10 ± 0,27	1,58 ± 0,26
9dNAT	5,38 ± 0,35	1,42 ± 0,41	7,58 ± 0,16	1,61 ± 0,21
10a	4,74 ± 0,19	5,04 ± 0,64	2,48 ± 0,01	1,70 ± 0,06
10b	13,35 ± 2,19	21,35 ± 0,23 ^b	18,87 ± 3,51	4,50 ± 0,12
10c	3,72 ± 0,81	1,04 ± 0,02	2,63 ± 0,04	1,78 ± 0,16 ^b
10d	4,44 ± 0,17	2,53 ± 0,14	4,50 ± 0,31	6,50 ± 0,80
11c	9,27 ± 0,33	3,56 ± 0,28	5,60 ± 0,79	2,99 ± 0,54
11d	2,75 ± 0,15	10,98 ± 3,16	15,60 ± 1,60	6,14 ± 0,18
12c	2,26 ± 0,22	0,90 ± 0,12	1,81 ± 0,18	0,55 ± 0,12
12d	9,46 ± 0,78	0,66 ± 0,02	1,42 ± 0,27	1,47 ± 0,48 ^a

^A24 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

^B48 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

Saját eredmények: Citotoxikus hatás

Vegyületszám	IC ₅₀ / μM			
	PANC1	COLO-205	A2058	EBC-1
5c	9,67 ± 0,95	3,61 ± 0,71	11,03 ± 1,46	2,51 ± 0,21
5d	43,18 ± ???	4,37 ± 0,98	10,84 ± 1,52	2,74 ± 0,23
6c	23,35 ± 0,59	8,32 ± 0,75	23,42 ± 5,09	3,47 ± 0,44
7a	6,83 ± 0,65	3,85 ± 1,14	3,49 ± 0,01	2,01 ± 0,16
7b	8,48 ± 1,73	3,17 ± 0,11	5,87 ± 0,48	1,49 ± 0,33
7c	2,45 ± 0,12	1,09 ± 0,06	2,51 ± 0,06	0,95 ± 0,02
7d	9,77 ± 0,44	2,06 ± 0,12	4,92 ± 0,08	1,73 ± 0,20
7dNAT	6,95 ± 1,91	1,65 ± 0,10	3,90 ± 0,09	1,53 ± 0,23
8a	11,19 ± 1,83	9,71 ± 0,10 ^b	4,42 ± 0,40	1,44 ± 0,03
8b	9,16 ± 0,51	12,42 ± 0,22	15,39 ± 2,26	4,15 ± 0,38
8c	2,43 ± 0,69	2,21 ± 0,05	2,64 ± 0,12	2,21 ± 0,33 ^b
8d	9,01 ± 1,58	4,46 ± 0,22	9,72 ± 0,54	7,80 ± 0,11
9a	5,74 ± 0,31	4,77 ± 0,63	2,93 ± 0,01	2,49 ± 0,07
9b	5,06 ± 0,38	1,54 ± 0,07	12,46 ± 1,98	2,93 ± 0,21
9c	6,59 ± 0,85	1,33 ± 0,40	3,44 ± 0,13	0,87 ± 0,04
9d	4,85 ± 0,18	1,81 ± 0,34	7,10 ± 0,27	1,58 ± 0,26
9dNAT	5,38 ± 0,35	1,42 ± 0,41	7,58 ± 0,16	1,61 ± 0,21
10a	4,74 ± 0,19	5,04 ± 0,64	2,48 ± 0,01	1,70 ± 0,06
10b	13,35 ± 2,19	21,35 ± 0,23 ^b	18,87 ± 3,51	4,50 ± 0,12
10c	3,72 ± 0,81	1,04 ± 0,02	2,63 ± 0,04	1,78 ± 0,16 ^b
10d	4,44 ± 0,17	2,53 ± 0,14	4,50 ± 0,31	6,50 ± 0,80
11c	9,27 ± 0,33	3,56 ± 0,28	5,60 ± 0,79	2,99 ± 0,54
11d	2,75 ± 0,15	10,98 ± 3,16	15,60 ± 1,60	6,14 ± 0,18
12c	2,26 ± 0,22	0,90 ± 0,12	1,81 ± 0,18	0,55 ± 0,12
12d	9,46 ± 0,78	0,66 ± 0,02	1,42 ± 0,27	1,47 ± 0,48 ^a

40 / 88

^A24 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

^B48 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

Saját eredmények: Citotoxikus hatás

Vegyületszám	IC ₅₀ / μM			
	PANC1	COLO-205	A2058	EBC-1
5c	9,67 ± 0,95	3,61 ± 0,71	11,03 ± 1,46	2,51 ± 0,21
5d	43,18 ± ???	4,37 ± 0,98	10,84 ± 1,52	2,74 ± 0,23
6c	23,35 ± 0,59	8,32 ± 0,75	23,42 ± 5,09	3,47 ± 0,44
7a	6,83 ± 0,65	3,85 ± 1,14	3,49 ± 0,01	2,01 ± 0,16
7b	8,48 ± 1,73	3,17 ± 0,11	5,87 ± 0,48	1,49 ± 0,33
7c	2,45 ± 0,12	1,09 ± 0,06	2,51 ± 0,06	0,95 ± 0,02
7d	9,77 ± 0,44	2,06 ± 0,12	4,92 ± 0,08	1,73 ± 0,20
7dNAT	6,95 ± 1,91	1,65 ± 0,10	3,90 ± 0,09	1,53 ± 0,23
8a	11,19 ± 1,83	9,71 ± 0,10 ^b	4,42 ± 0,40	1,44 ± 0,03
8b	9,16 ± 0,51	13 / 40 / 88	9 ± 2,26	4,15 ± 0,38
8c	2,43 ± 0,69		4 ± 0,12	2,21 ± 0,33 ^b
8d	9,01 ± 1,58		7,2 ± 0,54	7,80 ± 0,11
9a	5,74 ± 0,31	4,77 ± 0,63	2,93 ± 0,01	2,49 ± 0,07
9b	5,06 ± 0,38	1,54 ± 0,07	12,46 ± 1,98	2,93 ± 0,21
9c	6,59 ± 0,85	1,33 ± 0,40	3,44 ± 0,13	0,87 ± 0,04
9d	4,85 ± 0,18	1,81 ± 0,34	7,10 ± 0,27	1,58 ± 0,26
9dNAT	5,38 ± 0,35	1,42 ± 0,41	7,58 ± 0,16	1,61 ± 0,21
10a	4,74 ± 0,19	5,04 ± 0,64	2,48 ± 0,01	1,70 ± 0,06
10b	13,35 ± 2,19	21,35 ± 0,23 ^b	18,87 ± 3,51	4,50 ± 0,12
10c	3,72 ± 0,81	1,04 ± 0,02	2,63 ± 0,04	1,78 ± 0,16 ^b
10d	4,44 ± 0,17	2,53 ± 0,14	4,50 ± 0,31	6,50 ± 0,80
11c	9,27 ± 0,33	3,56 ± 0,28	5,60 ± 0,79	2,99 ± 0,54
11d	2,75 ± 0,15	10,98 ± 3,16	15,60 ± 1,60	6,14 ± 0,18
12c	2,26 ± 0,22	0,90 ± 0,12	1,81 ± 0,18	0,55 ± 0,12
12d	9,46 ± 0,78	0,66 ± 0,02	1,42 ± 0,27	1,47 ± 0,48 ^a

^A24 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

^B48 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

Saját eredmények: Szerkezet-hatás összefüggések I.

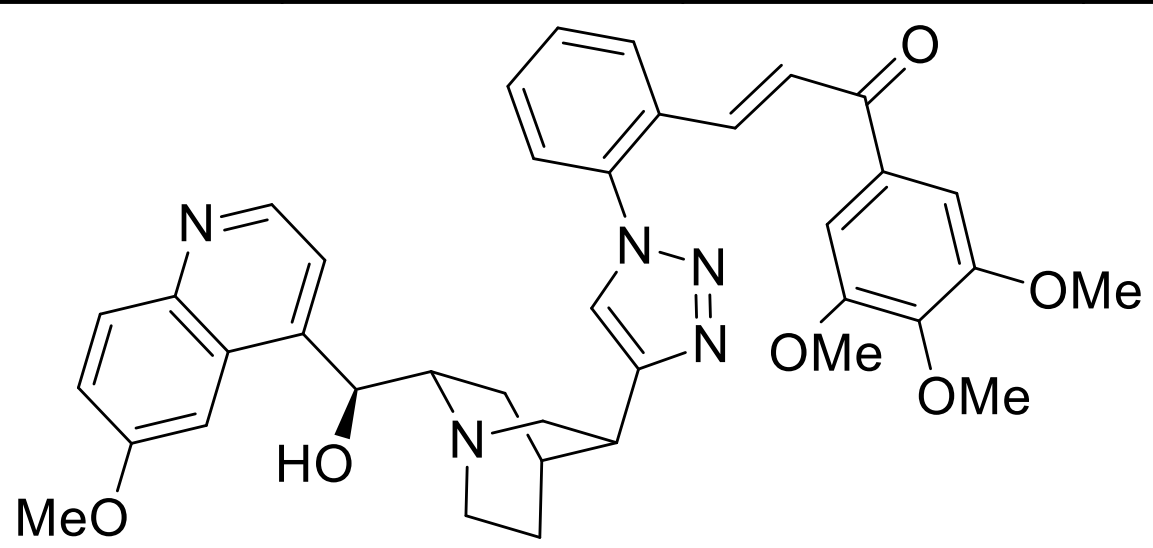
Vegyületszám	IC ₅₀ / μM			
	PANC1	COLO-205	A2058	EBC-1
5c	9,67 ± 0,95	3,61 ± 0,71	11,03 ± 1,46	2,51 ± 0,21
5d	43,18 ± ???	4,37 ± 0,98	10,84 ± 1,52	2,74 ± 0,23
6c	23,35 ± 0,59	8,32 ± 0,75	23,42 ± 5,09	3,47 ± 0,44
7a	6,83 ± 0,65	3,85 ± 1,14	3,49 ± 0,01	2,01 ± 0,16
7b	8,48 ± 1,73	3,17 ± 0,11	5,87 ± 0,48	1,49 ± 0,33
7c	2,45 ± 0,12	1,09 ± 0,06	2,51 ± 0,06	0,95 ± 0,02
7d	9,77			1,73 ± 0,20
7dNAT	6,95			1,53 ± 0,23
8a	11,19			1,44 ± 0,03
8b	9,16			4,15 ± 0,38
8c	2,43			2,21 ± 0,33 ^b
8d	9,01			7,80 ± 0,11
9a	5,74			2,49 ± 0,07
9b	5,06			2,93 ± 0,21
9c	6,59			0,87 ± 0,04
9d	4,85			1,58 ± 0,26
9dNAT	5,38			1,61 ± 0,21
10a	4,74			1,70 ± 0,06
10b	13,35			4,50 ± 0,12
10c	3,72			1,78 ± 0,16 ^b
10d	4,44			6,50 ± 0,80
11c	9,27			2,99 ± 0,54
11d	2,75			6,14 ± 0,18
12c	2,26			0,55 ± 0,12
12d	9,46			1,47 ± 0,48 ^a

7c

^A24 órás kezelés után mért IC₅₀-érték
^B48 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

Saját eredmények: Szerkezet-hatás összefüggések I.

Vegyületszám	IC ₅₀ / μM			
	PANC1	COLO-205	A2058	EBC-1
5c	9,67 ± 0,95	3,61 ± 0,71	11,03 ± 1,46	2,51 ± 0,21
5d	43,18 ± ???	4,37 ± 0,98	10,84 ± 1,52	2,74 ± 0,23
6c	23,35 ± 0,59	8,32 ± 0,75	23,42 ± 5,09	3,47 ± 0,44
7a	6,83 ± 0,65	3,85 ± 1,14	3,49 ± 0,01	2,01 ± 0,16
7b	8,48 ± 1,73	3,17 ± 0,11	5,87 ± 0,48	1,49 ± 0,33
7c	2,45 ± 0,12	1,09 ± 0,06	2,51 ± 0,06	0,95 ± 0,02
7d	9,77 ± 0,44	2,06 ± 0,12	4,92 ± 0,08	1,73 ± 0,20
7dNAT	6,95 ± 1,91	1,65 ± 0,10	3,90 ± 0,09	1,53 ± 0,23
8a	11,19 ± 1,83	9,71 ± 0,19 ^b	4,42 ± 0,40	1,44 ± 0,03
8b	9,16 ± 0,51	12,42 ± 5,31 ^b	15,39 ± 2,26	4,15 ± 0,38
8c	2,43 ± 0,69	2,21 ± 0,12	2,64 ± 0,12	2,21 ± 0,33^b
8d				7,80 ± 0,11
9a				2,49 ± 0,07
9b				2,93 ± 0,21
9c				0,87 ± 0,04
9d				1,58 ± 0,26
9dNAT				1,61 ± 0,21
10a				1,70 ± 0,06
10b				4,50 ± 0,12
10c				1,78 ± 0,16 ^b
10d				6,50 ± 0,80
11c				2,99 ± 0,54
11d				6,14 ± 0,18
12c				0,55 ± 0,12
12d				1,47 ± 0,48 ^a



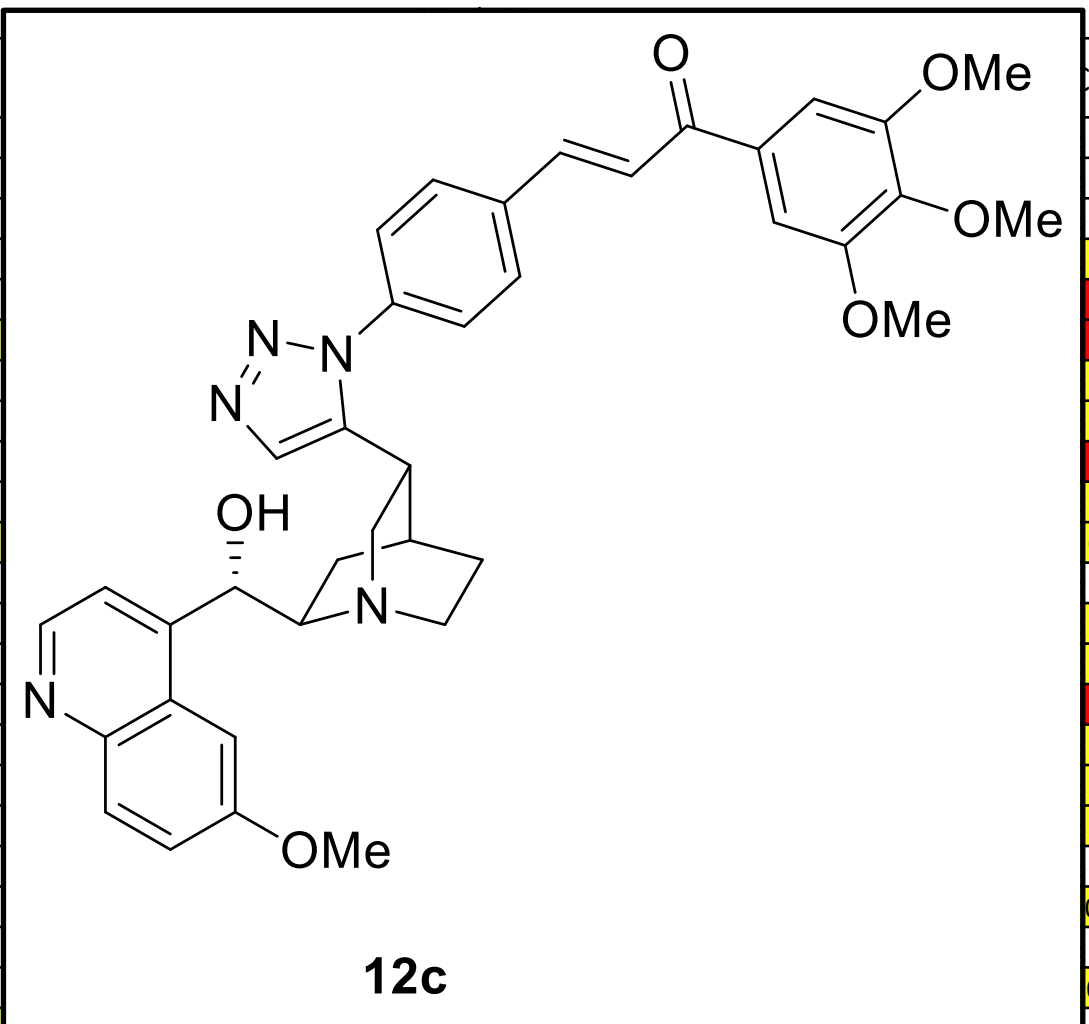
8c

^A24 órás kezelés után mér

^B48 órás kezelés után mér

Saját eredmények: Szerkezet-hatás összefüggések I.

Vegyületszám	12c			
	PANC1	10,98 ± 3,10	15,60 ± 1,60	0,14 ± 0,18
5c	9,67 ± 0,95			0,21
5d	43,18 ± ???			0,23
6c	23,35 ± 0,59			0,44
7a	6,83 ± 0,65			0,16
7b	8,48 ± 1,73			0,33
7c	2,45 ± 0,12			0,02
7d	9,77 ± 0,44			0,20
7dNAT	6,95 ± 1,91			0,23
8a	11,19 ± 1,83			0,03
8b	9,16 ± 0,51			0,38
8c	2,43 ± 0,69			0,33 ^b
8d	9,01 ± 1,58			0,11
9a	5,74 ± 0,31			0,07
9b	5,06 ± 0,38			0,21
9c	6,59 ± 0,85			0,04
9d	4,85 ± 0,18			0,26
9dNAT	5,38 ± 0,35			0,21
10a	4,74 ± 0,19			0,06
10b	13,35 ± 2,19			0,12
10c	3,72 ± 0,81			0,16 ^b
10d	4,44 ± 0,17			0,80
11c	9,27 ± 0,33			0,54
11d	2,75 ± 0,15			
12c	2,26 ± 0,22	0,90 ± 0,12	1,81 ± 0,18	0,55 ± 0,12
12d	9,46 ± 0,78	0,66 ± 0,02	1,42 ± 0,27	1,47 ± 0,48 ^a

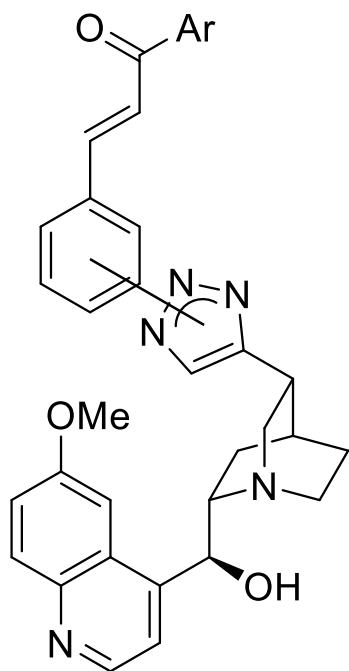


^A24 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

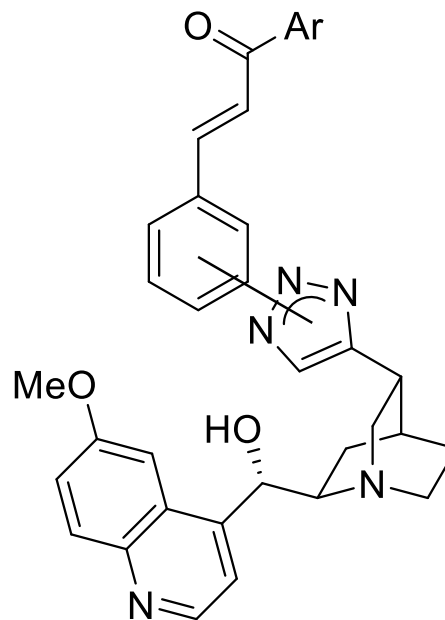
^B48 órás kezelés után mért IC₅₀-érték

Saját eredmények: Szerkezet-hatás összefüggések II.

- Átlag IC_{50} -érték a kinin-alapú hibridekre nézve: 5,53 μ M
- Átlag IC_{50} -érték a kinidin-alapú hibridekre nézve: 4,59 μ M
- A kinidin-alapú vegyületek IC_{50} -értékei az esetek 60%-ában alacsonyabbak, mint a kinin-alapú vegyületek IC_{50} -értékei



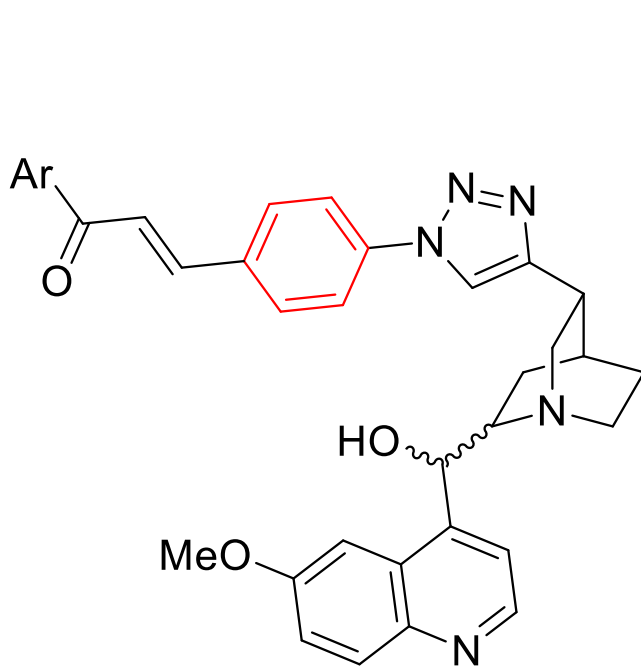
**7a-d, 8a-d,
11c,d**



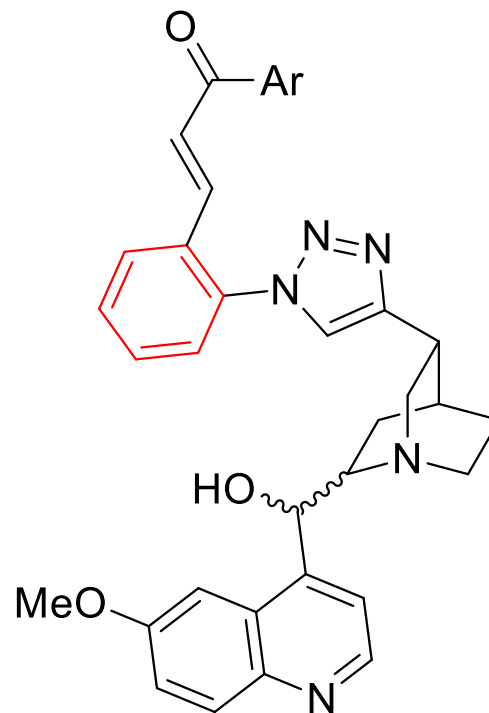
**9a-d, 10a-d,
12c,d**

Saját eredmények: Szerkezet-hatás összefüggések III.

- Átlag IC_{50} -érték az para hibridekre nézve: 6,49 μ M
- Átlag IC_{50} -érték a orto hibridekre nézve: 3,82 μ M
- Az orto hibridek IC_{50} -értékei az esetek 68,75%-ában alacsonyabbak, mint a para hibridek IC_{50} -értékei



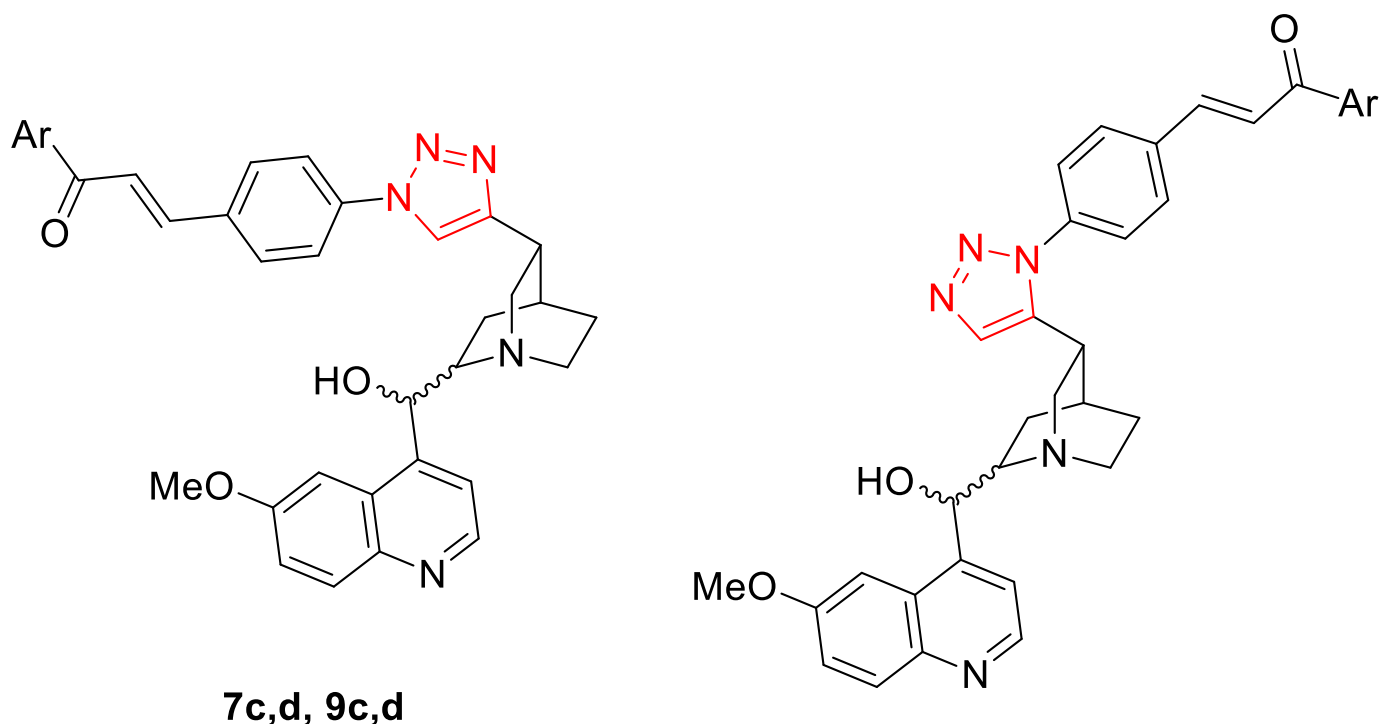
7a-d, 9a-d



8a-d, 10a-d

Saját eredmények: Szerkezet-hatás összefüggések IV.

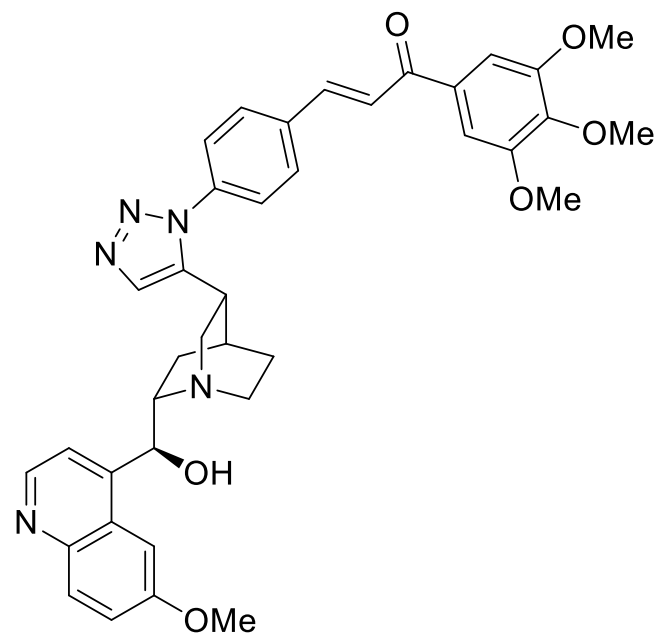
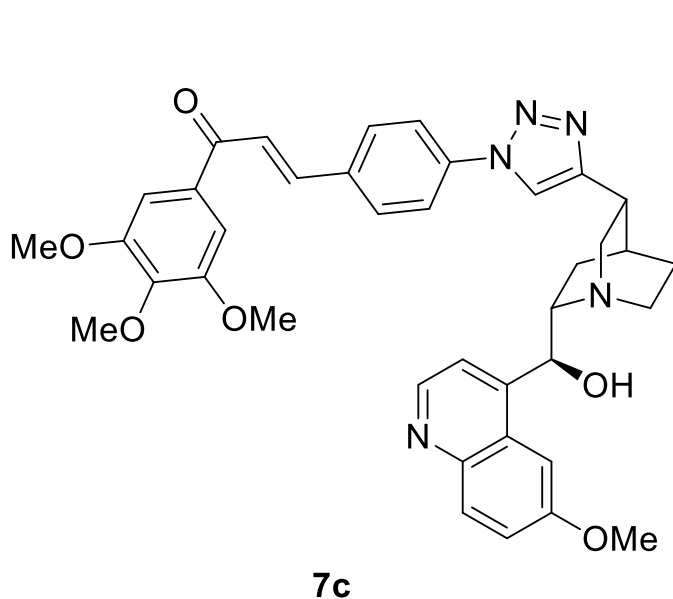
- Átlag IC_{50} -érték az 1,4-diszubsztituált hibridekre nézve: 4,23 μM
- Átlag IC_{50} -érték a 1,5-diszubsztituált hibridekre nézve: 4,71 μM
- Az 1,4-diszubsztituált hibridek IC_{50} -értékei az esetek 43,75%-ában alacsonyabbak, mint a 1,5-diszubsztituált hibridek IC_{50} -értékei



11c,d, 12c,d

Saját eredmények: Szerkezet-hatás összefüggések IV.

Vegyületszám	IC ₅₀ / μM			
	PANC1	COLO-205	A2058	EBC-1
7c	2,45 ± 0,12	1,09 ± 0,06	2,51 ± 0,06	0,95 ± 0,02
11c	9,27 ± 0,33	3,56 ± 0,28	5,60 ± 0,79	2,99 ± 0,54



Összefoglalás

- A vonatkozó irodalomban eddig nem szereplő, új vegyületek:
 - Összesen 35 vegyület
 - 8 db azidokalkon
 - 19 db (16 epimer + 3 természetes izomer) 1,4-diszubszt. triazol hibrid
 - 8 db 1,5-diszubszt. triazol hibrid
- Az előállított vegyületek azonosítása NMR- és tömegspektrumaik alapján
- Antiproliferatív hatás vizsgálata 4 humán, tumor sejtvonalon (PANC1, Colo-205, A2058, EBC-1) – mindegyik sejtvonalon alacsony IC₅₀-értékek
- Szerkezet-hatás összefüggések
 - Kalkon típusa
 - Kinin/kinidin
 - Triazol-részlet pozíciója
 - Triazol-részlet típusa

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm mindazoknak, akik részt vettek ezen munka elkészültében
CSÁMPAI Antal, DURÓ Cintia, DEMBO Antonio,
KŐHIDAI László, TAKÁCS Angéla, LAJKÓ Eszter, LÁNG Orsolya,
MEZŐ Gábor, SCHLOSSER Gitta, OLÁHNÉ SZABÓ Rita, BŐSZE Szilvia

Köszönöm megtisztelő figyelmüket!