Tumorellenes imipridonok, köztük pikomólos aktivitást mutató, megadott nemzetközi szabadalommal rendelkező gyógyszerjelöltek és formulázott változataik fejlesztése. Előzmények, jelen és lehetséges jövő.

Development of antitumor imipridones and their formulated versions including drug candidates with picomolar activity covered by granted international patent. History, present and possible future.

CSÁMPAI Antal

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék
1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A
antal.csampai@ttk.elte.hu

ABSTRACT

In the recent years targeting oncogenic pathways based on selective binding between the drug and a cellular biomolecule triggering programmed cell death through sequential signal transductions represent one of the most important emerging new therapeutic strategies. In the last decade imipridones primarily targeting mitochondrial ClpP protein emerged to the forefront of the therapeutic interest. In August 2025 under brandname „Modeyso" ONC-201, the most emblematic representative of this class of small-molecule anticancer agents, got certification in the USA for the treatmnent of a type of glioma resistant to traditional treatments. In the frame of our research, conducted in the Department of Organic Chemistry of ELTE, directed to development of novel anticancer agents, we synthetised more than 150 novel imipridones with diverse substituent patterns by a substantial extension of the chemical field underexplored by the American competitors. Among the new molecules we have identified a group of derivatives halogenated in the specific regions of the molecular architecture featuring outstanding activity even at low nano- and picomolar concentrations.against a panel of human malignant cell lines of different tissue origin. These selected molecules are currently undergoing extended experiments with xenograft animal models. We have also implicated the cyclodextrine complexes of the most potent drug candidates in the investigations as these formulated versions display enhanced water solubility, decreased toxicity and improved pharmacokinetec properties. The results available so far from the antiproliferative cellular assays along with the tumor-suppression- and toxicology studies on the xenograft animal models as well as the envisaged programs aimed at increasing tumor-selectivity of the drugs, with special focus on the synthesis and tests of conjugates with monoclonal antobody trastuzumab will also be presented in the lecture.

Keywords: imiprideone, specific substituent pattern, outstanding ClpP activation, activity at nanomolar- and picomolar concentrations, tumor suppression, toxicity, selectivity, cyclodexstrin complexes

ÖSSZEFOGLALÓ

A tumoros betegségek leküzdésében az utóbbi években kiemelkedő szerep jut az ún. *célzott onkológiai terápiás eljárásoknak*, Ezek alapját a hatóanyag és meghatározott sejten belüli molekuláris célpontok között kialakuló, programozott sejthalálhoz vezető jelátviteli folyamatokat kiváltó szelektív kölcsönhatások képezik. A legutóbbi évtizedben az érdeklődés homlokterébe kerültek az elsősorban a mitokondriális ClpP fehérjét célba vevő *imipridononok.* Ezek legismertebb képviselője az ONC-201

vegyület, melyet 2025 augusztusában „Modeyso” néven törzskönyveztek és az USA-ban azóta is egy, a hagyományos kezelésekkel szemben jelentős rezisztenciát mutató glioma típus kezelésére használják. Az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén folytatott, új rákellenes hatóanyagok kifejlesztésére irányuló kutatásaink során az amerikai versenytársak által messze nem kiaknázott kémiai tér jelentős bővítésével eddig több mint 150 új, változatos helyettesítő mintázattal ellátott imipridon vázas vegyületet állítottunk elő, amelyek között olyan, speciális molekuláris pozíciókban halogénezett származékokat azonosítottunk, melyek különböző szöveti eredetű humán rákos sejtekkel szemben már néhány nano- és pikomólos koncentrációban is kimagasló aktívitást mutatnak. E kiválasztott vegyületekkel jelenleg kiterjedt állatkísérletek folynak. A vizsgálatokba bevontunk vízben jobban oldódó, kedvező farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkező, ciklodextrinnel komplexált hatóanyagokat is. Az előadásban a sejtes antiproliferatív vizsgálatokból, valamint a tumor szupressziós- és toxikológiai kísérletekből már rendelkezésre álló eredmények, valamint a hatóanyagok tumor-szelektivitásának növelésével, többek között trastuzumab monoklonális antitesttel képzett konjugátumaik szintézisével és tesztelésével kapcsolatos további tervek is bemutatásra kerülnek az előadásban.

Kulcsszavak: imipridon, specifikus szubsztitúciós mintázat, kimagasló ClpP aktiválás, aktivitás nanomólos- és pikomólos koncentrációban, tumor szupresszió, toxicitás, szelektivitás, ciklodextrin komplexek