

Autor: mgr Tomasz Frączek

Promotor: prof. dr hab. inż. Piotr Paneth

Jednostka PŁ: Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej, Wydział Chemiczny

Projektowanie inhibitorów odwrotnej transkryptazy HIV

W toku moich badań prowadzonych w ramach studiów doktoranckich zajmowałem się problemem racjonalnego zaprojektowania i otrzymania związków o charakterze nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy HIV-1. Ponieważ poszukiwanie nowych związków biologicznie czynnych zwykle wiąże się z zsyntetyzowaniem i przebadaniem bardzo dużej liczby pochodnych, posłużyłem się metodami modelowania molekularnego, aby znacząco ograniczyć liczbę związków do zsyntetyzowania. Dokonałem szczegółowej analizy szeregu programów do dokowania molekularnego i wykazałem użyteczność programu Glide jako narzędzia wspomagającego projektowanie inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Ponadto, celem usprawnienia pracy z licznymi danymi strukturalnymi zgromadzonymi w trakcie badań, opracowałem i zaimplementowałem nowy algorytm generowania chemicznych wzorów strukturalnych, który okazał się przewyższać pod niektórymi względami wszystkie istniejące dotychczas metody. Spośród szeregu zaprojektowanych klas związków, zdecydowałem się na otrzymanie w pierwszej kolejności pochodnych 1,2,4-triazolu. Wśród otrzymanych pochodnych udało mi się zidentyfikować kilka związków o pożądanej aktywności biologicznej, lecz o umiarkowanej sile działania. Próby poprawienia aktywności najlepszego z otrzymanych inhibitorów, N-(2-chloro-4-karboksyfenylo)-2-((4-benzylo-5-metylo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)sulfanylo)acetamidu, nie zakończyły się powodzeniem, przez co zmuszony byłem zrezygnować z dalszych prac nad tą

klasą pochodnych. Zaprojektowałem więc dwie nowe zbliżone strukturalnie grupy pochodnych eterów diarylowych. Związki te okazały się znacząco lepszymi inhibitorami niż pochodne 1,2,4-triazolu, i dorównywały, a w niektórych przypadkach przewyższały aktywnością stosowane w leczeniu inhibitory odwrotnej transkryptazy. Nawiązanie współpracy z naukowcami z Uniwersytetu Gandawskiego pozwoliło na zbadanie działania antyretrowirusowego i cytotoksycznego otrzymanych przeze mnie związków. Jeden z nich, kwas 2-[4-(4-{2-[4-chloro-3-(3-chloro-5-cyjanofenoksy)fenoksy]acetylo}fenoksy)fenoksy]octowy, wykazał wyraźne działanie przeciwwirusowe poniżej stężenia cytotoksycznego.

ŁÓDŹ, 09.07.2017

Tomasz Frygalla