

Poszukiwanie struktury wiodącej związków o potencjalnej aktywności antyproliferecyjnej opartej o cząsteczkę indandionu ze wspomaganie techniki *in silico*.

Projektowanie nowych leków z wykorzystaniem metod obliczeniowych jest nieodzownym elementem rozwoju współczesnej medycyny, które wyparło praktycznie całkowicie odnajdowanie nowych substancji czynnych poprzez obserwację natury i tworzenie związków chemicznych w sposób przypadkowy. Pomimo powszechności wiedzy w zakresie projektowania leków jest to wciąż proces bardzo pracochłonny i kosztowny a to jednoznacznie sprawia, że ewentualne korzyści trafiające do organizacji wprowadzającej na rynek, jak i przyszłych pacjentów, są niezwykle oddalone w czasie. Stosowanie analizy danych i techniki *in silico* podczas tworzenia nowych leków pozwala na badanie wielu możliwości przy relatywnie małych kosztach prowadzenia tego procesu. Wsparcie obliczeniowe z powodzeniem pozwala na intensyfikowanie prac badawczych i skrócenie czasu potrzebnego na wprowadzenie potencjalnych substancji na rynek. W niniejszej pracy zaprezentowano podejście, które zaowocowało opracowaniem nowej struktury wiodącej potencjalnej grupy leków o aktywności antyproliferecyjnej w oparciu o cząsteczkę indan-1,3-dionu, który jest związkiem organicznym zaliczanych do β -diketów. Głównym celem badań było opracowanie sposobu wytwarzania omawianej grupy związków ze wspomaganie techniki *in silico* oraz określenie potencjalnej użyteczności uzyskanych struktur. Praca ta również pozwoliła na wyjaśnienie zasadności stosowania różnych modyfikatorów organicznych w trakcie wyznaczania parametru \log_{kw} zgodnie z modelem Snydera-Soczewińskiego i wyznaczenie dodatkowych parametrów pozwalających na określenie potencjału omawianych związków chemicznych do zastosowania w farmakoterapii. Zastosowana metodologia umożliwiła stwierdzenie, że 2-[[4,7-dimetoksynaftalen-1-yl]metylideno]-1H-indeno-1,3(2H)-dion (3G) może być dobrą strukturą wiodącą do opracowywania nowej grupy leków przeciwnowotworowych ze względu na wysoką aktywność antyproliferecyjną o charakterze przedłużonym wobec komórek raka szyjki macicy oraz ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuca przy zachowaniu relatywnie niskiej toksyczności, prostą metodę otrzymywania i oczyszczania oraz utrzymywanie aktywności po podaniu doustnym. Owa aktywność wynika z masy cząsteczkowej molekuly uzależnionej od różnej ilości atomów węgla w cząsteczce, lipofilowości oraz ilości wiązań w obrębie cząsteczki. Stwierdzono również, że zainteresowanie badaczy cząsteczką indandionu ciągle rośnie i w najbliższych latach stanie się on częstszym tematem badań z zakresu projektowania leków. Potwierdzono również, że rodzaj wybranego modyfikatora organicznego przy wyznaczaniu chromatograficznie lipofilowości decydować może, czy związek zostanie zaliczony jako potencjalnie użyteczny, ponieważ to właśnie modyfikator ma istotny wpływ na parametr lipofilowości.

Słowa kluczowe: pochodne indandionu, lipofilowość, lek przeciwnowotworowy, modelowanie, kryterium lekopodobności

Plęchota