

Structure-based drug design e sintesi di nuovi bioisosteri eterociclici della funzione β -diketoacida come inibitori dell'enzima HIV-1 integrasi

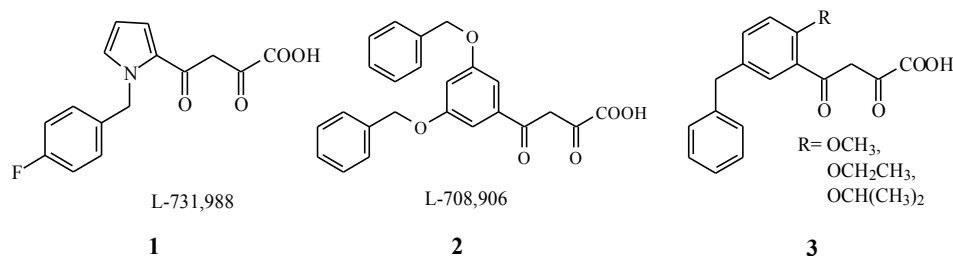
**Mario Sechi*, **Massimiliano Derudas*, §*Roberto Dallochio*, §*Alessandro Dessì*,

*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via Muroni 23/A,
07100 Sassari, Italia

§CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sezione di Sassari, Trav. La Crucca 3 - reg. Balduca,
07040 Li Punti - Sassari, Italia

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), il cui l'agente eziologico è il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), costituisce una importante patologia il cui impatto socio-sanitario è in costante aumento. I farmaci utilizzati attualmente in terapia esplicano la loro attività attraverso l'inibizione di due enzimi, la transcriptasi inversa (RT) e la proteasi (PR). Buoni risultati nel controllo della cronicizzazione della malattia e nella riduzione del numero dei decessi sono stati ottenuti con i protocolli terapeutici di combinazione che costituiscono la Highly Active AntiRetroviral Therapy (HAART). L'insorgenza di resistenze, la mancata soppressione della carica virale e la tossicità dovuta alla quantità di farmaci assunti ha evidenziato la necessità di disporre di farmaci sempre più efficaci e molecole in grado di colpire nuovi targets. In questo contesto un terzo enzima virale, l'HIV-1 integrasi (HIV-1 IN), responsabile del processo di integrazione del DNA virale all'interno del cromosoma umano, rappresenta un attraente bersaglio terapeutico in quanto è essenziale per la replicazione virale e non è stato individuato un equivalente nella cellula umana¹. L'HIV-1 IN catalizza la reazione di integrazione attraverso due distinte reazioni denominate *3'-processing* e *strand transfer*.

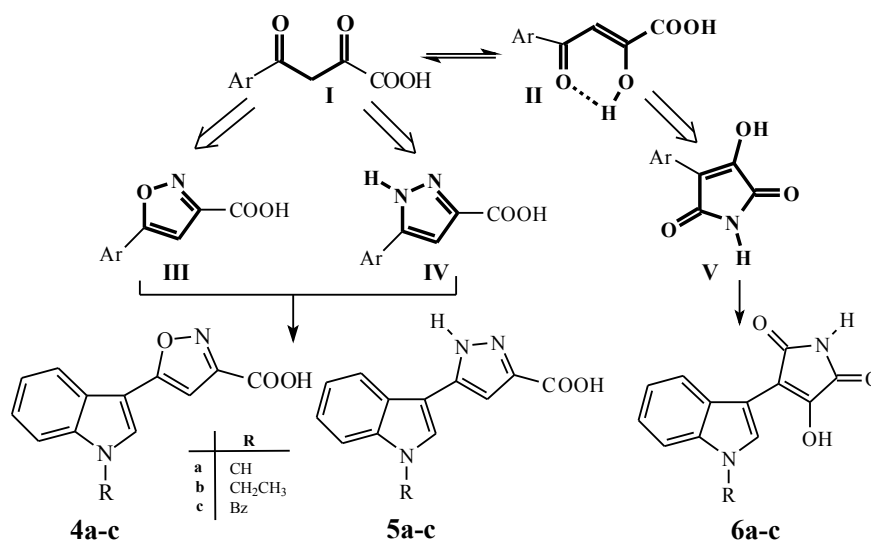
Sono stati individuati diverse classi di inibitori dell'IN ma nessuno si trova attualmente in fase di sperimentazione clinica. Di recente una classe di molecole contenenti una catena β -diketoacida 1-3^{2,3} ha mostrato buona attività inibitoria enzimatica insieme ad attività antivirale in cell-based assays. Esperimenti di site-directed mutagenesis hanno dimostrato che questi composti sono specifici inibitori dell'HIV-1 IN e la loro attività antivirale in cellula infettata è conseguente alla loro capacità di inibire la seconda tappa catalitica di *strand transfer* dell'IN.



In precedenti studi^{4,5} è stata da noi valutata l'influenza di nucleo indolico opportunamente sostituito come supporto della struttura farmacoforica β -diketoacida.

In questo lavoro, seguendo l'approccio della bioisosteria non classica⁶, la porzione β -diketonica I è stata incorporata nei nuclei ossazolico III e pirazolico IV e sono stati disegnati gli acidi indolil-3-ossazolici 4a-c e indolil-3-pirazolici 5a-c.

Inoltre la funzione β -diketoacida II, sostituita con un nucleo 3-idrossi-pirrolo-2,5-dionico V, contemplato in letteratura⁷ come bioisostero di tale struttura, ha portato ai derivati 6a-c.



Le molecole progettate sono state sottoposte ad uno studio di *docking* al fine di valutare preliminarmente l'attività inibitoria tramite la costante di inibizione K_i in accordo con il razionale *Structure-based drug design*⁸. I risultati del calcolo computazionale hanno avvalorato l'ipotesi bioisosterica e hanno incoraggiato la sintesi dei derivati 4a-c, 5b,c e 6b i quali sono in corso di valutazione biologica.

I risultati della modellistica molecolare, la sintesi e l'attività biologica dei composti descritti sarà di seguito presentata.

Bibliografia

- (1) Neamati, N.; Structure-based HIV-1 integrase inhibitor design: a future perspective. *Exp. Opin. Invest. Drug.* ; **2001**, 10, 2, 281-296
- (2) Hazuda, D.J., Felock, P., Witmer, M., Wolfe, A., Stillmock, K., Grobler, J.A., Espeseth, A., Gabryelski, L., Schleif, W., Blau, C., Miller, M.D.; Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science*, **2000**, 287, 646-650
- (3) Wai J.S.E., Payne L.S., Fisher T.E., Embrey M.W., Tran L.O., Melamed J.Y., Langford H.M., Guare J.P.Jr., Zhuang L., Grey V.E., Vacca J.P., Holloway M.K., Naylor-Olsen A.M., Hazuda D.J., Felock P.J., Wolfe A.L., Stillmock K.A., Schleif W. A., Gabryelski L.J., Young S. D. 4-Aryl-2,4-dioxobutanoic acid inhibitors of HIV-1 integrase and viral replication in cells. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4923-4926.
- (4) Sechi M., Paglietti G., Dallochio R., Sanna L., Brunetti G., La Colla P., Synthesis and Biological Activity of Indole-2-Diketo Acid as HIV-1 Integrase Inhibitors. . Acta of XVIth International Symposium on Medicinal Chemistry - Italian Chemical Society, Division of Medicinal Chemistry, Bologna, Italy 18-22 September **2000**, p. 583 (PC 152).
- (5) Sechi M., Dallochio R., Dessì A., Bacchi A., Onidi L., Murgioni C., Mura M., Tramontano E., Biological Activity of Indole Diketo Acid and Docking Studies on HIV-1 Integrase Active Site. Acta of Hungarian-German-Italian-Polish Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Budapest, Hungary, 02-06 September **2001**, p.159 (P-131).
- (6) Patani, G.A.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A rational approach in drug design. *Chemical Reviews* **1996**, 96, 3147-3176.
- (7) Lipinski C.A.; Bioisosterism in Drug Design. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **1986**, 21, 283-291.
- (8) Marrone T.J., Briggs J.M., McCammon J.A, Structure-Based Drug design: Computational Advances, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37, **1997**, 71-90.