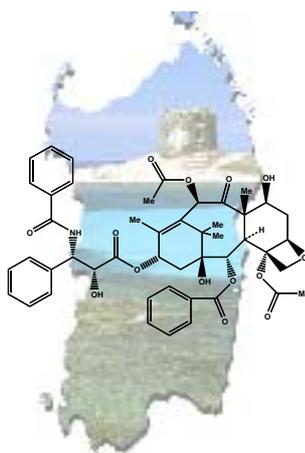




SardiniaChem2004

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

31 Maggio 2004, Aula Magna della Facoltà di Scienze - Sassari



COMITATO ORGANIZZATORE:

Giampaolo Giacomelli, *Univ. Sassari*; Giovanna Delogu *CNR Sassari*;
Salvatore Cabiddu, *Univ. Cagliari*; PierPaolo Piras, *Univ. Cagliari*

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. Sassari; UNIVERSITA' di Cagliari; AGILENT TECHNOLOGIES, ITALIA, S.p.A. - Agenzia Sardegna; DEPECO s.r.l.; Apparecchiature Scientifiche; DIAGEN s.a.s.; JASCO s.r.l.; SIGMA-ALDRICH s.r.l.

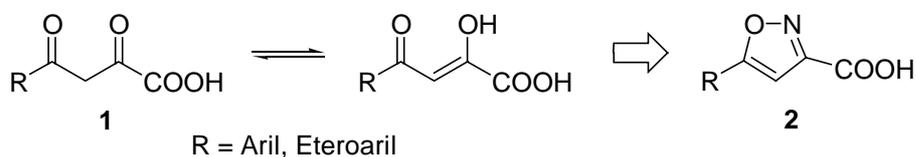
**STUDI STRUTTURISTICI DI ISOSSAZOLI 3,5-DISOSTITUITI MEDIANTE
SPETTROSCOPIA ¹H-NMR**

^aLuciano Sannia, ^aMario Sechi, ^aMaria Orecchioni, ^aFabrizio Carta,
^aGiuseppe Paglietti e ^bNouri Neamati

¹Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Via Muroni 23/A, 07100 Sassari, Italia

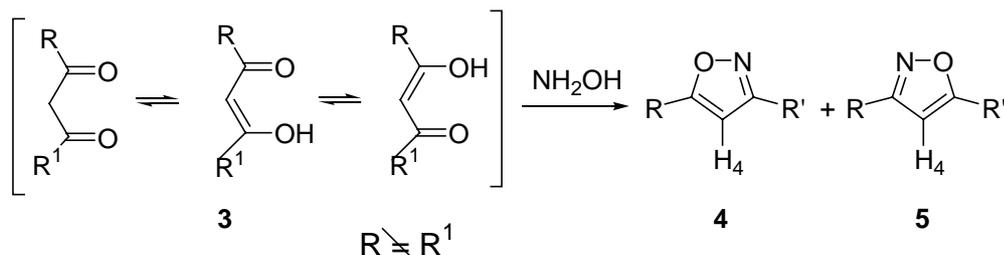
²Department of Pharmaceutical Sciences, University of Southern California, School of Pharmacy, 1985 Zonal Avenue, PSC 304BA, Los Angeles, CA 90089, USA

L'enzima HIV-1 integrasi rappresenta un promettente e validato *target* per lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici anti-AIDS.^{1,2} Sono state individuate diverse classi di inibitori ed al momento i β-dichetoacidi costituiscono la più importante. Con lo scopo di progettare e sintetizzare nuovi analoghi bioisosterici, il farmacoforo costituito dalla catena β-dichetoacida (**1**) è stato incorporato in un nucleo isossazolico (**2**). Sono stati quindi preparati una serie di acidi aril- ed eteroaril isossazolici ed alcuni di questi hanno mostrato attività inibitoria nei confronti dell'HIV-1 IN purificata in un range di concentrazione dell'ordine micromolare.³



Parallelamente a questo progetto è stato ritenuto opportuno estendere lo studio su alcuni aspetti chimici emersi seguendo questo approccio sintetico. In generale la sintesi di isossazoli a partire da β-dichetoni asimmetricamente disostituiti (**3**) ed idrossilammina può *a priori* generare due isomeri (**4** e **5**). Dal punto di vista dell'attribuzione delle strutture la letteratura fornisce dati scarsi e spesso controversi.

In questo contesto è stata esaminata una serie di derivati 3(5)-5(3)-R-fenilisossazoli dove R è costituito da un gruppo elettron-donatore o elettron-attrattore al fine di studiarne la loro influenza sul *chemical shift* del protone H-4 dell'anello isossazolico.



E' stato così individuato un conveniente metodo che consente una rapida analisi strutturale tra due isomeri basata sulla spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ che può risultare utile come “finger print approach” per la discriminazione di serie di derivati analoghi di isomeri isossazolici ottenibili ad esempio per sintesi combinatoria.⁴

Bibliografia

- 1) Pommier, Y.; Marchand, C.; Neamati, N. Retroviral integrase inhibitors year 2000: update and perspectives. *Antiviral Research* **2000**, *47*, 139-148.
- 2) Neamati, N.; Marchand, C.; Pommier, Y. HIV-1 Integrase Inhibitors: Past, Present, and Future. In *Advances in Pharmacology* **2000**, *49*. Academic Press, 147-165.
- 3) Sechi, M.; Sannia, L.; Derudas, M.; Carta, F.; Orecchioni, M.; Dallochio, R.; Dessi, A.; Sanchez, T.; Neamati, N. Design, synthesis, structural investigation, docking studies and biological activities of substituted-isoxazole carboxylic acids as HIV-1 integrase inhibitors. Joint Meeting on Medicinal Chemistry. Krakow, 15-18 October **2003**. P150 (pag. 184).
- 4) Sechi, M.; Sannia, L.; Orecchioni, M.; Carta, F.; Paglietti, G.; Neamati, N. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 1097-1102.