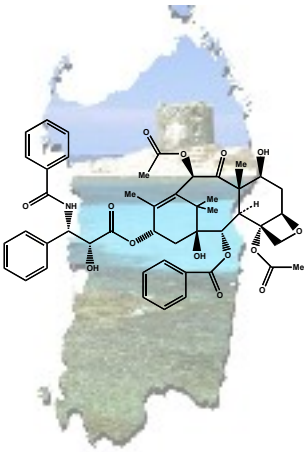
SardiniaChem2008

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA
ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

30 Maggio 2008, Aula Magna della Facoltà di Scienze – Sassari



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

Comitato Organizzatore:
Andrea Porcheddu, *Univ. Sassari*; Roberto Dallocchio, *CNR Sassari*;
Stefania De Montis *Univ. Cagliari*

Sponsor
hanno contribuito alla realizzazione del convegno:

UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica; UNIVERSITA' di Sassari-Facoltà di Scienze MFN; CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, Sassari; UNIVERSITA' di Cagliari; SAPIO s.r.l.; SIGMA-ALDRICH s.r.l.; CARLO ERBA Reagenti; MEDINLAB s.r.l.; VWR International s.r.l.

PROGETTAZIONE, SINTESI E VALUTAZIONE BIOLOGICA DI ACIDI 1-R^1-6-R^2-4-IDROSSI-2-OSSO-1,2-DIIDROCHINOLIN-3-CARBOSSILICI COME NUOVI INIBITORI SELETTIVI DELL'ENZIMA HIV-1 INTEGRASI

Mario Sechi,[a] **Giuseppe Rizzi**,[a] Alessia Bacchi,[b] Dominga Rogolino,[b]

Mauro Carcelli,[b] Nicolino Pala,[a] Nouri Neamati[c]

[a]*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via Muroni 23/A, 07100 Sassari, Italy*

[b]*Dipartimento di Chimica Generale ed Inorganica, Chimica Analitica, Chimica Fisica, Università di Parma, Parco Area delle Scienze 17/A, 43100 Parma, Italy*

[c]*Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Southern California, School of Pharmacy, 1985 Zonal Avenue, PSC 304, Los Angeles, CA 90089, USA*

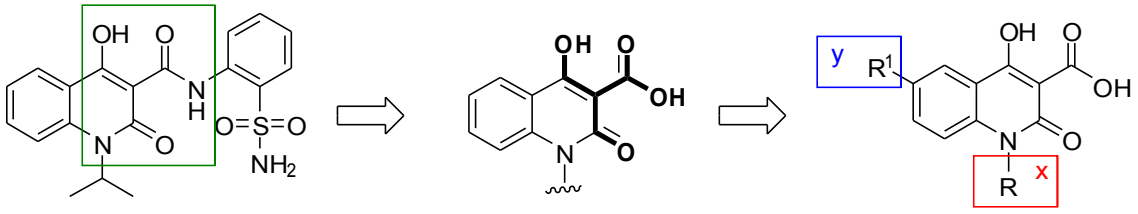
Per quanto riguarda l'utilizzo di tecniche di modellistica molecolare nell'approccio *structure-based design*, l'enzima HIV- 1 integrasi (IN) presenta notevoli difficoltà gestionali dal punto di vista computazionale [1,2]. Infatti, il putativo sito di binding con potenziali ligandi, prevalentemente riconducibile al sito catalitico, è dislocato sulla superfice della proteina [3-5]; inoltre, l'enzima sembra esplicare l'attività catalitica in forma multimerica, in tappe distinte sia dal punto di vista temporale che logistico. La non disponibilità di una struttura definita dell'enzima sia in assenza che in presenza di DNA substrato complica ulteriormente il processo di progettazione razionale.

Comunque, le strategie di *drug design* che utilizzano efficentemente le informazioni strutturali derivanti da inibitori comprovati, sono risultate molto promettenti nell'individuazione di nuovi *lead compounds* contenenti diversi edifici molecolari [6].

In questo senso sono stati sviluppati diversi modelli farmacoforici tridimensionali (3D-pharmacophore models), che possono essere utilizzati per sottoporre a *screening virtuale* diverse collezioni o "librerie" di piccole molecole al fine di selezionare dei composti recanti le desiderate caratteristiche farmacoforiche (*pharmacophore-based drug design*) ma contenenti diversi *scaffold* chimici.

Nel caso specifico risulta di particolare interesse individuare strutture contenenti sistemi chelanti strutturalmente correlabili al farmacoforo β-dicheto acido ma con diversità strutturale tale da costituire promettenti "*lead compounds*" di seconda generazione.

In questo contesto, è stato progettato ed effettuato uno studio di un nuovo sistema farmacoforico, costituito dalla porzione 4-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbossammidica del composto **1**, individuato attraverso uno screening virtuale, usando un modello farmacoforico contenente delle caratteristiche strutturali comuni per diversi inibitori (Hypo 1), effettuato su un data base contenente circa 150000 molecole [7]. È interessante notare che il composto **1** presenta una disposizione dei gruppi costituenti il peculiare farmacoforo simile a quella di altre strutture contenenti un arrangiamento di tipo dicheto- o cheto enolico. Tale struttura è stata quindi oggetto di un estensivo studio di relazione-struttura attività (SAR) che ha portato all'ottenimento derivati più potenti [7]. Partendo da tali presupposti è stato progettato un set di molecole **II** contenenti un comune spezzone farmacoforico di struttura 4-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbossilica **II** recante diversi sostituenti nelle posizioni *1* e *6*. Sono stati quindi progettati una serie di derivati di acidi 1-R^1-6-R^2-4-idrossi-2-osso-1,2-diidrochinolin-3-carbossilici, i quali sono stati sintetizzati e sottoposti a valutazione biologica. I dati ottenuti hanno mostrato un'attività inibitoria, per alcuni derivati appartenenti a questa classe, nel range di concentrazione nano/micromolare, con bassa citotossicità, tra i quali emerge un composto avente un profilo di potenza inibitoria enzimatica confrontabile con il β-dichetoacido Merck L-731,988. Inoltre, uno studio strutturale tramite cristallografia a raggi-X su un composto modello si trova in fase di elaborazione.



1 **I** **II**

1) De Clercq, E. *Nature Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 13-25.

2) Neamati, N. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2001**, *10*, 281-96.

3) Goldgur, Y.; Craigie, R.; Cohen, G. H.; Fujiwara, T.; Yoshinaga, T.; Fujishita, T.; Sugimoto, H.; Endo, T.; Murai, H.; Davies, D. R. *PNAS* **1999**, *96*, 13040-43.

4) Ni, H. H.; Sotriffer, C. A.; McCammon, J. A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3043-47.

5) Barreca, M.L.; Woo Lee, K.; Chimirri, A.; Briggs, J.M. *Biophys. J.* **2003**, *84*, 1450-63.

6) Dayam, R.; Sanchez, T.; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8009-15.

7) Dayam, R.; Sanchez, T.; Neamati, N. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 238-44.