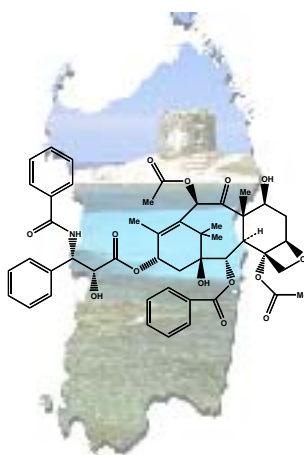




SardiniaChem2004

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.*

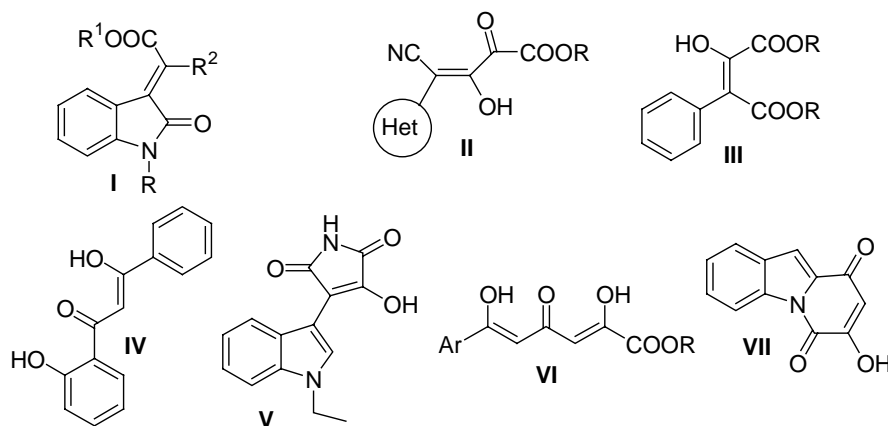
RICERCA DI NUOVI INIBITORI SELETTIVI DELL'HIV-1 INTEGRASI

¹Fabrizio Carta, ¹Luciano Sanna, ¹Massimiliano Derudas, ¹Paola Manconi, ¹Michele Palomba, ¹Mario Sechi, ²Roberto Dallochio, ²Alessandro Dessì, ³Tino Sanchez e ³Nouri Neamati

¹Università di Sassari, Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Via Muroni 23/A 07100 Sassari, Italia, e ²CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. di Sassari, Trav. La Crucca 3, reg. Baldinca, 07040 Li Punti, Italia, e ³University of Southern California, School of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Sciences, 1985 Zonal Avenue, PSC 304BA, Los Angeles, CA 90089, USA

L'enzima HIV-1 integrasi (HIV-1 IN), responsabile del processo di integrazione del DNA virale all'interno del cromosoma umano, rappresenta un attraente target per lo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento terapeutico dell'AIDS in quanto è essenziale per la replicazione virale e non è stato individuato un equivalente nella cellula umana.^{1,2} Notevoli sforzi hanno portato all'individuazione di diverse classi di inibitori dell'IN e due molecole, S-1360 (Shionogi & Co) e L-870,810 (Merck) si trovano attualmente in fase clinica di sperimentazione.³ In generale la ricerca di inibitori anti-IN ha portato a considerare molecole che mostravano attività inibitoria nei confronti di enzimi analoghi, a correlazioni struttura-attività di composti dotati di conclamata attività inibitoria, all'utilizzo di database per mezzo modelli farmacoforici e high-throughput docking o random screening. In particolare, i database contenenti informazioni sulle strutture tridimensionali hanno permesso l'individuazione di numerosi Lead Compounds.⁴

L'obiettivo di questo lavoro era quello di individuare nuovi potenziali farmacofori attraverso un approccio di *virtual screening* utilizzando il NCI database⁵ e seguendo strategie di *structure-based drug design* mediante l'utilizzo della struttura cristallina dell'HIV-1 IN co-cristallizzato con un inibitore. Sono stati così ottenuti ed ottimizzati diversi spezzoni farmacoforici che sono stati incorporati su vari anelli aromatici ed eteroaromatici a costituire le strutture di formula generale **I-VII**.



L'approccio progettuale, la sintesi e la valutazione dell'attività inibitoria nei confronti dell'HIV-1 IN dei composti descritti sarà presentata.

Bibliografia

- (1) Neamati, N. *Expert Opin. Invest. Drugs*. **2001**, *12*, 281-296.
- (2) Chen, I-J.; Neamati, N.; MacKerell, A.D.Jr. *Current Drug Targets – Infect. Dis.* **2002**, *2*, 217-234.
- (3) Neamati, N. *Expert Opin Ther Pat* **2002**, *12*, 709-724.
- (4) Neamati, N.; Barchi, J.J.Jr. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **2002**, *2*, 211-227.
- (5) Chen, I-J.; Neamati, N.; Nicklaus, M.C.; Orr, A.; Anderson, L.; Barchi, J.J.Jr.; Kelley, J.A.; Pommier, Y.; MacKerell, A.D.Jr. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2385-2398.