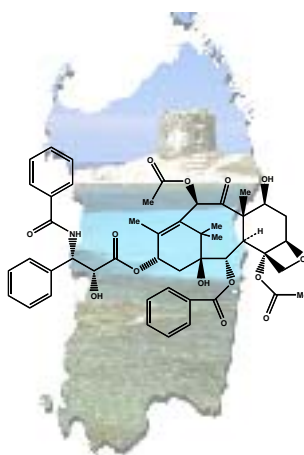




# SardiniaChem2004

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 SU INDOLI  $\beta$ -DICHETOACIDI COME INIBITORI  
DELL'HIV-1 INTEGRASI.  
PROGETTAZIONE, SINTESI, STUDI SAR, CRISTALLOGRAFIA E DOCKING**

<sup>a</sup>Mario Sechi, <sup>a</sup>Massimiliano Derudas, <sup>b</sup>Roberto Dallochio, <sup>b</sup>Alessandro Dessì, <sup>c</sup>Alessia Bacchi, <sup>a</sup>Luciano Sanna, <sup>a</sup>Fabrizio Carta, <sup>a</sup>Michele Palomba, <sup>f</sup>Omar Ragab, <sup>f</sup>Carney Chan, <sup>d</sup>Robert Shoemaker, <sup>e</sup>Shizuko Sei e <sup>f</sup>Nouri Neamati

<sup>a</sup>Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via Muroli 23/A, 07100 Sassari, <sup>b</sup>CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. di Sassari, Trav. La Crucca 3, reg. Baldinca, 07040 Li Punti, <sup>c</sup>Dipartimento di Chimica Generale ed Inorganica, Chimica Analitica, Chimica Fisica, Università di Parma, Parco Area delle Scienze 17/A, 43100 Parma e <sup>d</sup>Laboratory of Antiviral Drug Mechanisms, SAIC-Frederick, <sup>e</sup>Screening Technologies Branch, DTP, DCTD, National Cancer Institute at Frederick, Frederick, MD 21702, <sup>f</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, University of Southern California, School of Pharmacy, 1985 Zonal Avenue, PSC 304, Los Angeles, CA 90089, USA

Nonostante la prevenzione ed i notevoli progressi nella terapia antiretrovirale, la ricerca di nuovi agenti anti-AIDS ed una maggiore attenzione volta al miglioramento delle condizioni socio-sanitarie dei paesi in via di sviluppo costituiscono gli obiettivi che ci si prefigge di raggiungere nel prossimo futuro.<sup>1</sup> I protocolli terapeutici per il trattamento delle infezioni da HIV sono principalmente basati sull'utilizzo combinato degli inibitori della trascrittasi inversa (RT) e della proteasi (PR) e, recentemente, anche della fusione cellulare. Sebbene tali trattamenti assicurino un buon controllo della cronicizzazione della malattia ed una riduzione del numero dei decessi, l'insorgenza di ceppi virali resistenti ai farmaci, la mancata soppressione della carica virale e la tossicità dovuta alla quantità di farmaci assunti, evidenzia la necessità di disporre di farmaci sempre più efficaci e di molecole che siano in grado di colpire nuovi *targets*.<sup>2,3</sup> In questo contesto l'enzima HIV-1 IN rappresenta un ideale bersaglio terapeutico in quanto è essenziale per la replicazione virale e non è espresso dalla cellula umana.<sup>4</sup> Infatti, l'integrazione del DNA virale nel genoma della cellula ospite costituisce una tappa fondamentale del ciclo vitale del virus. Questo processo è catalizzato dall' IN attraverso due differenti stadi catalitici: il 3'-processing e lo strand transfer. Di recente, una categoria di composti recanti uno spezzone  $\beta$ -dichetoacido (**I**) è stata indipendentemente individuata da ricercatori della Shionogi e della Merck come una nuova classe di inibitori selettivi dell'HIV-1 IN ad attività antivirale.<sup>5,6,7</sup> Come esempio, il composto L-731,988 (**1**) ha costituito un importante *lead compound* ed il composto S-1360 (**2**) si trova attualmente in fase clinica di sperimentazione.

