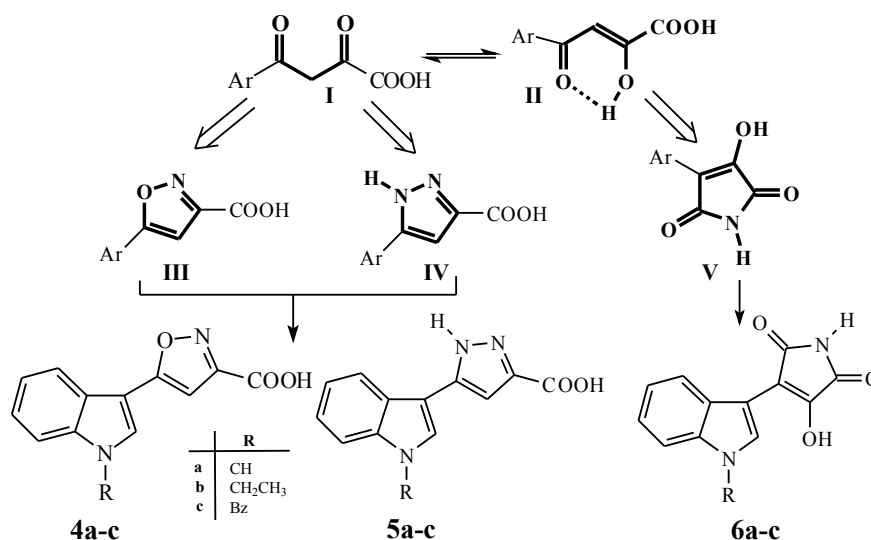


Inoltre la funzione β -diketoacida II, sostituita con un nucleo 3-idrossi-pirrolo-2,5-dionico V, contemplato in letteratura⁷ come bioisostero di tale struttura, ha portato ai derivati 6a-c.



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.