

## Attività biologica e studi di docking di derivati bis-ammidici dell'acido 5,6-diidrossiindolo-2-carbossilico come inibitori dell'enzima HIV-1 integrasi

\*Mario Sechi, \*Gianfranco Angotzi, §Roberto Dallochio, §Alessandro Dessì,  
\*Giuseppe Paglietti, °Dario Piano, °Roberta Badas, °Luca Cortis, °Ilaria Serra and  
°Loredana Onidi

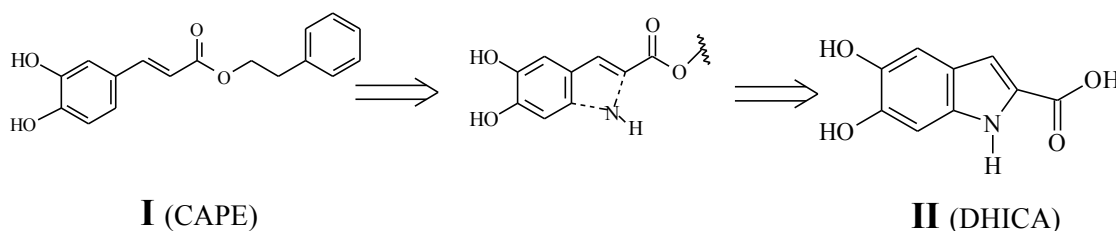
\*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via Muroni 23/A,  
07100 Sassari, Italia

§CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sezione di Sassari, Trav. La Crucca 3 - reg. Balduca,  
07040 Li Punti - Sassari, Italia

°Dipartimento di Biologia Sperimentale – Sezione di Microbiologia, Università di Cagliari,  
Cittadella Universitaria, SS554 – Monserrato 09042 Cagliari, Italia

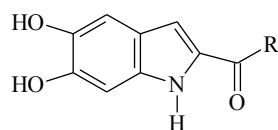
L'enzima HIV-1 integrasi (HIV-1 IN) è uno dei tre enzimi virali necessari per la replicazione retrovirale e catalizza l'integrazione del DNA virale retroscritto nel genoma umano. Esso è un promettente target per lo sviluppo di nuovi farmaci anti-AIDS. Negli ultimi anni, da uno screening sistematico usando l'enzima ricombinante (rIN), sono emersi diversi inibitori dell'integrasi poliarilossidrilati<sup>1,2</sup>, molti dei quali caratterizzati da una struttura catecolica<sup>3</sup>.

In un precedente studio<sup>4</sup>, nel tentativo di identificare nuovi inibitori dell'HIV-1 integrasi, è stata da noi considerata la modifica strutturale dell'estere feniletilico dell'acido caffeico I (CAPE), il primo prodotto naturale inibitore dell'IN identificato, incorporando il legame vinilico del CAPE all'interno di una struttura rigida costituita dall'anello pirrolico.

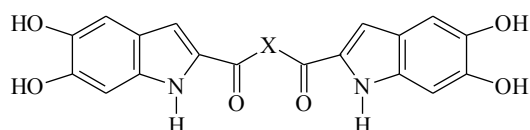
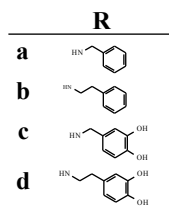


Tale modifica ha portato alla sintesi dell'acido 5,6-diidrossiindolo-2-carbossilico II (DHICA) monomero intermedio della biosintesi della melanina<sup>5,6</sup>, dal quale successivamente sono state sintetizzate due serie di prodotti di derivatizzazione del CAPE. Nelle ammidi IIIa-d la porzione amminica è costituita da un catena benzilica o feniletilamminica non sostituita o recante un gruppo catecolico.

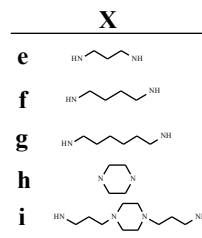
I composti IIIe-i rappresentano forme dimeriche dove due molecole di DHICA sono legate con spacers di differente lunghezza.



IIIa-d



IIIe-i



I risultati dei saggi enzimatici hanno mostrato che il composto II possiede una potente attività inibitoria con  $IC_{50} = 0.6 \mu M$  e  $0.9 \mu M$  rispettivamente sul 3'-processing e strand transfer. Attività dell'ordine micromolare è stata mostrata anche dai derivati IIIa-d.

In questa comunicazione, a completamento dello studio svolto, noi presentiamo i dati relativi all'attività inibitoria enzimatica per i derivati IIIe-i, lo studio SAR per tutti i derivati ed uno studio di docking nel sito attivo dell'HIV-1 IN eseguito al fine di investigare le possibili interazioni tra i ligandi e gli a.a. del sito catalitico.

## Bibliografia

- (14) Pommier Y., Pilon A., Bajaj K., Mazumder A., Neamati N., *Antiviral Chem. Chemother.* 8 (1997) 483-503.
- (15) Farnet C.M., Wang B., Hansen M., Lipford J.R., Zalkow L., Robinson W.E.Jr., Siegel J., Bushman F., *Antiviral Chem. Chemother.* 42 (1998) 2245-2253.
- (16) Neamati N., Marchand C., Winslow H.E., Pommier Y., *Antiretroviral Therapy*, ASM Press, Washington D.C., **2001**, pp. 83-104.
- (17) Sechi M., Paglietti G., Dallochio R., Dessì A., Sanna L., Brunetti G., La Colla P., *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).
- (18) Nicolaus R.A., *Melanins*, Hermann, Paris, **1968**, pp. 155-215.
- (19) Prota G., *Melanins and Melanogenesis*, Academic Press, San Diego, **1992**, pp. 93-148.