



Die ontwerp en sintese van 'n belowende reeks pirool-karbaldehiede as potensiële MIV-1 integrase-inhibeerders

Authors:

Telisha Traut^{1,2}
Raymond Hewer¹
Judy Coates¹
D. Bradley G. Williams²

Affiliations:

¹ AuTEK Biomed, Advanced Materials Division, Mintek, South Africa

² Department of Chemistry, University of Johannesburg, South Africa

Correspondence to:

Telisha Traut

Email:

telishat@mintek.co.za

Postal address:

Private bag X3015, Randburg 2125, South Africa

How to cite this abstract:

Traut, T., Hewer, R., Coates, J. & Williams, D.B.G., 2011, 'Die ontwerp en sintese van 'n belowende reeks pirool-karbaldehiede as potensiële MIV-1 integrase-inhibeerders', *Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Natuurwetenskap en Tegnologie* 30(1), Art. #268, 1 page. <http://dx.doi.org/10.4102/satnt.v30i1.268>

Note:

This abstract was initially presented as a paper at the annual Natural Sciences Student Symposium, presented under the protection of the *Suid-Afrikaanse Akademie vir Wetenskap en Kuns*. The symposium was held at the University of Pretoria on 05 November 2010.

The following members formed part of the committee that was responsible for arranging the symposium: Mr. R. Pretorius (Department of Geography, University of South-Africa), Dr E. Snyders (NECSA), Dr M. Landman (Department of Chemistry, University of Pretoria) and Dr W. Meyer (Department of Physics, University of Pretoria).

© 2011. The Authors.

Licensee: AOSIS OpenJournals. This work is licensed under the Creative Commons Attribution License.

The design and synthesis of a pyrrole-carbaldehyde hit family as HIV-1 integrase inhibitors

Screening of an HIV-1 IN model against database-derived chemical structures identified pyrrole-carbaldehydes as targets for further development. Chemical synthesis using a facile one-pot reaction resulted in the generation of a compound library. Preliminary toxicity and efficacy assays of the water-soluble HCl-salt derivatives of each compound support the *in silico* predictions

Menslike immuniteitsgebreksvirus tipe 1 (MIV-1) en die geassosiëerde verworwe immuniteitsgebreksindroom (VIGS) toon alreeds 'n ernstige effek op wêreldsgesondheidsvlakke, asook op die wêrelddekkonomie. Al het die ontwikkeling van antiretrovirale behandelingstrategieë die verloop van die siekte gestrem, is daar steeds 'n dringende behoefte vir nuwe antiretrovirale middels met alternatiewe meganismes van aksie. MIV-integrase (IN) is 'n gevestigde proteïenteiken in die ontwerp van nuwe antiretrovirale middels, maar slegs een bevestigde inhibeerder is huidiglik kommersieel beskikbaar.

Die ontwerp van medikasies is 'n multidisiplinêre proses wat die toepassing van 'n wye verskeidenheid tegnieke en metodes vereis. Onder andere word *in silico*-metodes, uitgebreide organiese sintese en die intensiewe evaluasie van belowende kandidate in 'n verskeidenheid biologiese sisteme vereis. In hierdie voordrag word die *in silico*-analise van die MIV-1 IN aktiewe sentrum, asook die ontwerp en ontwikkeling van 'n eerste-generasie familie wat hierdie aktiewe sentrum teiken, uiteengesit.

'n Dimeriese model van die MIV-1 IN-proteïen is saamgestel deur gebruik te maak van kristalstrukture wat vryelik beskikbaar is in die ProteïenDataBank (PDB) en die Tripos Sybyl™ sagtewareprogram. Insluiting van die virale DNA is gebaseer op die bindingsposisie van DNA in die verwante Tn5-transposase/DNA-kompleks (PDB 1MM8). Die aktiewe sentrum van die saamgestelde MIV-1 IN-model met DNA is geoptimeer vir die binding van potensiële inhibeerders, en die strukture van verbindings wat vanuit databasisse van kommersieel beskikbare verbindings verkry is, is in die model se aktiewe sentrum ingepas in 'n poging om die beste pasmaat te vind (in 'n proses genaamd 'docking', uitgevoer met die SurflexDock™ sagtewareprogram). Die mees belowende *in silico*-inhibeerderkandidate is dan verder geanaliseer om die strukturele setel van aktiwiteit in elk te vind. Die belangrikste interaksies tussen die geïdentifiseerde verbindings en die proteïen se aktiewe sentrum is ondersoek en 'n farmakofoor van gunstige interaksies is saamgestel. Die kernstruktuur van elke kandidaatverbinding is met kommersieel-beskikbare uitgangstowwe gevarieer om families van verbindings met unieke farmakofore te verkry. Hierdie families is weereens in die MIV-1 IN aktiewe sentrum ingepas en volgens bindingsaffiniteit gelys. Ongepaste kandidate (ongewenste ADMET-eienskappe en chemiese haalbaarheid) is uit elke familie geëlimineer gebaseer op teoretiese voorspellings.

Die suksesvolle sintese van die pirool-karbaldehied familie het in 'n multikomponent een-pot-kondensasie en sikliseringsreaksie verloop. Die oplosbaarheid van die verbindings is verbeter deur elk om te skakel na sy verwante HCl-sout. Die suiwer verbindings is, waar moontlik, deur middel van KMR, MS en X-straal-diffraksiekristallografie gekarakteriseer.

Sel-gebaseerde (toksisiteit-) en sel-vrye (MIV-1 IN) biologiese toetse is uitgevoer en sekere ADMET-eienskappe van elke verbinding is ondersoek (LogP, LogS en sel-opname) om uiteindelik 'n unieke biologiese profiel van elke verbinding saam te stel.

'n Eerste-generasie van pirool-karbaldehiedverbindings is ontwerp, gesintetiseer en getoets vir antivirale aktiwiteit deur gebruik te maak van ontwerp-tegnieke wat op die struktuur van die MIV-1 IN aktiewe sentrum gebaseer is. Die kennis wat uit hierdie eerste groep verbindings verkry is, word tans in die ontwerp van 'n tweede-generasie-verbinding gebruik.

Erkenning

Die outeurs dra graag hul dank oor aan AuTEK Biomed (Mintek en Harmony) vir finansiële bystand en toestemming tot publikasie.