



## 3D-QSAR Modeling, Surflex Docking and Reverse Docking Studies of Diketo-Acid Derivatives as Potent Integrase/RNase H Inhibitors

Zichao CHANG<sup>1</sup>, Rui WANG<sup>1</sup>, Xuelei DING<sup>1</sup>, Chunhong AN<sup>1</sup>,  
Yong HU<sup>1</sup>, Yuanqiang WANG<sup>1</sup>, Mao SHU<sup>1\*</sup> & Zhihua LIN<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China

<sup>2</sup> School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China

**SUMMARY.** HIV-1 Integrase and Ribonuclease H (RNase H) dual inhibitors can improve therapeutic efficiency of AIDS, which combine two different desired pharmacological actions at a similar effective dose. Furthermore, this innovative approach can overcome drug-drug interactions of highly active antiretroviral therapy (HAART). In order to design and optimize the potent dual Integrase/RNase H Inhibitors, comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) methods were used to analysis 3D structure-activity relationships (3D-QSAR). For Integrase inhibitors, the 3D-QSAR model (CoMFA with  $q^2$ , 0.656;  $r^2$ , 0.971; CoMSIA with  $q^2$ , 0.559;  $r^2$ , 0.944) had a good predictability, and for RNase H inhibitors, the 3D-QSAR model (CoMFA with  $q^2$ , 0.645;  $r^2$ , 0.997; CoMSIA with  $q^2$ , 0.651;  $r^2$ , 0.946) also had good predictability. The surflex-dock was used to reveal the binding mode between inhibitors and receptors. We also took advantage of reverse-dock exploring the underlying toxicity of dual inhibitors. Finally, combining 3D contour maps with surflex-dock results, fifteen derivatives as potential dual inhibitors were designed to further test established 3D-QSAR models. Among them, compound 65 could become the clinical leading compound theoretically.

**RESUMEN.** Los inhibidores duales de la integrasa VIH-1 y la ribonucleasa H (RNasa H) pueden mejorar la eficacia terapéutica del SIDA, ya que se combinan dos acciones farmacológicas deseadas diferentes a una dosis efectiva similar. Por otra parte, este enfoque innovador puede superar las interacciones fármaco-fármaco de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Con el fin de diseñar y optimizar el doble de potentes inhibidores de la integrasa/RNasa H, se utilizaron los métodos de análisis comparativo molecular de campo (CoMFA) y de análisis comparativo de índices de similitud molecular (CoMSIA) para el análisis de las relaciones estructura-actividad 3D (3D-QSAR). Para los inhibidores de la integrasa, el modelo 3D-QSAR (CoMFA con  $q^2$ , 0.656;  $r^2$ , 0.971; CoMSIA con  $q^2$ , 0.559;  $r^2$ , 0.944) tenía una buena previsibilidad, en tanto que para inhibidores de RNasa H, el modelo 3D-QSAR (CoMFA con  $q^2$ , 0.645;  $r^2$ , 0.997; CoMSIA con  $q^2$ , 0.651;  $r^2$ , 0.946) también tuvo buena previsibilidad. El acople Surflex fue utilizado para revelar el modo de unión entre los inhibidores y los receptores. También aprovechamos el acople reverso para explorar la toxicidad subyacente de los inhibidores duales. Por último, mediante la combinación de mapas de contorno 3D con resultados Surflex-dock, fueron diseñados 50 derivados como inhibidores duales potenciales para ser ensayados mediante los modelos 3D-QSAR establecidos. Entre ellos, el compuesto 65 puede teóricamente convertirse en el compuesto clínico líder.

**KEY WORDS:** Integrase/RNase H Inhibitors, 3D-QSAR, Surflex-dock, Reverse docking.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zhlin@cqut.edu.cn & shumao@cqut.edu.cn