

Conception, synthèses et propriétés biologiques d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1

Design, synthesis and biological properties of HIV-1 integration inhibitors

Prof. Philippe Cotelle



Résumé : En 2004, nous avons identifié la 2-hydroxyisoquinoléine-1,3-dione comme structure de base à la conception de nouveaux inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1. Au cours de ces 8 dernières années, une centaine de composés a été synthétisée. La conception a été basée dans un premier temps en utilisant un modèle moléculaire 3D construit à partir des inhibiteurs disponibles à l'époque, puis en se basant sur les données cristallographiques de l'intasome de l'intégrase du PFV co-cristallisée avec le raltegravir, l'elvitegravir et le dolutegravir.

Une famille de 2-hydroxy-1,3-dioxoisoquinoline-4-carboxamide a été brevetée, un « lead » a été identifiée et optimisée en vue d'entrer en phase préclinique.

Ce séminaire permettra de montrer les processus « hit-to-lead » et « lead optimization » au travers d'un exemple et fera l'historique sur l'arrivée sur le marché du raltegravir (Isentress) le 1^{er} inhibiteur de l'intégrase du VIH-1 et de l'elvitegravir (Stribild : Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir), partie d'une pilule contenant quatre entités moléculaires différentes.

Abstract : In 2004, we have identified 2-hydroxyisoquinoline-1,3-dione as a new scaffold for the design of new HIV-1 integrase inhibitors. During these last eight years, about one hundred of new compounds were synthesized. The design was firstly based on a 3D molecular model built from the superimposition of HIV-1 integrase inhibitors, then using the last crystallographic data of the intasome of PFV integrase with raltegravir, elvitegravir and dolutegravir.

A series 2-hydroxy-1,3-dioxoisoquinoline-4-carboxamide was patented, a lead was identified and optimized in order to enter into preclinical phase.

This seminar will show the process from a hit to a lead and the lead optimization through the example of the 2-hydroxy-1,3-dioxoisoquinoline-4-carboxamide series and the history leading to the FDA-approval of raltegravir (Isentress), the first HIV-1 integrase inhibitor and elvitegravir (Stribild : Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir) included into a combination pill.

Références :

- Billamboz, M. et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of a Series of 2-Hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones as Dual Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase and Reverse Transcriptase RNase H Domain. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 7717-7730
- Billamboz, M.; Fabrice Bailly, F.; Lion, C.; Calmels, C.; Andréola, M.L.; Witvrouw, M.; Christ, F.; Debyser, Z.; De Luca, L.; Chimirri, A.; Cotelle, P. 2-Hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones as inhibitors of HIV-1 integrase and reverse transcriptase RNase H domain: influence of the alkylation of position 4. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, *46*, 535-546
- Billamboz, M. et al. Magnesium chelating 2-hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones, as inhibitors of HIV-1 integrase and/or the HIV-1 reverse transcriptase ribonuclease H domain: discovery of a novel selective inhibitor of the ribonuclease H function
- Desimmie, B.A. et al. 2-Hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones (HIDs), novel inhibitors of HIV integrase with a high barrier to resistance. *ACS Chem Biol.* **2013**, in press
- Billamboz, M. et al. 4-substituted 2-Hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones as a novel class of HIV-1 Integrase inhibitors *ACS Med. Chem Lett.* **2013**, accepted