



D.R.E.D.E

Direction Recherche

Etudes Doctorales

Europe

## AVIS DE PRESENTATION DE THESE EN SOUTENANCE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE DOCTEUR

**Monsieur Boris LETRIBOT**

Présentera ses travaux intitulés :

**« Synthèse et évaluation biologique de nouveaux composés hétérocycliques potentiellement inhibiteurs de protéine-kinases »**

Spécialité : Chimie organique, minérale et industrielle

Le 26 janvier 2015 à 9h30

Lieu :

**Université de La Rochelle  
Pôle Sciences et Technologie  
Bât. Marie Curie – Salle séminaire  
Av. Michel Crépeau  
17000 LA ROCHELLE**

Composition du jury :

M. BESSON Thierry  
M. LOGE Cédric  
Mme MONGIN Florence  
Mme MOREAU Pascale  
M. ROUTIER Sylvain  
Mme THIERY Valérie

Professeur, Université de Rouen  
Maître de conférences, Université de Nantes  
Professeur, Université de Rennes  
Professeur, Université de Clermont Ferrand  
Professeur, Université d'Orléans  
Professeur, Université de la Rochelle

### Résumé :

Les protéine-kinases appartiennent à une large famille d'enzymes impliquées dans de multiples processus cellulaires. Habituellement soumises à un fin contrôle, leur dérégulation est à l'origine de nombreuses maladies parmi lesquelles les cancers et les pathologies neurodégénératives. Le développement de puissants inhibiteurs sélectifs des protéine-kinases permettant de réguler leur activité représente une piste prometteuse pour traiter les pathologies associées.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs de kinases et la valorisation des produits de la mer en thérapeutique, nous avons envisagé la conception et la synthèse de nouveaux hétérocycles à sous structures 3-alcényl-oxindole, 3-alcényl-azaioxindole et 3-alcényl-diazaioxindole. Bons nombres d'alcaloïdes naturels issus du milieu terrestre ou du milieu marin, ou encore des agents thérapeutiques tel que le Sunitinib présentent une structure de type alcényl-oxindole. Par l'intermédiaire de la chimie du chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium (sel d'Appel), nous avons développé et étudié au départ de divers dérivés azotés à méthylène actif (oxindoles, azaioxindoles et diazaioxindoles) de nouvelles voies d'accès permettant d'obtenir des séries originales de dérivés de 3-alcényl-oxindoles portant au niveau de l'alcène exocyclique des hétérocycles, des amino-nitriles et des thio-nitriles. Impulsé par le fort pouvoir inhibiteur de kinases des bis-oxindoles mimes de l'alcaloïde indirubine, nous avons entrepris la synthèse de nouveaux indirubinoïdes et isoindigoïdes polyazotés. Afin de dégager des relations structure activité, plus de 80 nouveaux dérivés 3-alcényl-oxindoles, azaioxindoles, diazaioxindoles présentant une grande diversité chimique ont été préparés et évalués sur différentes cibles biologiques. Plusieurs de ces dérivés présentent des activités micromolaires sur les kinases DYRK1A, GSK3 et submicromolaire sur CK1. Les évaluations biologiques sur des lignées de cellules cancéreuses ont permis d'identifier plusieurs thio et amino-3-alcényl-oxindoles cytotoxiques avec des activités de l'ordre du micromolaire.