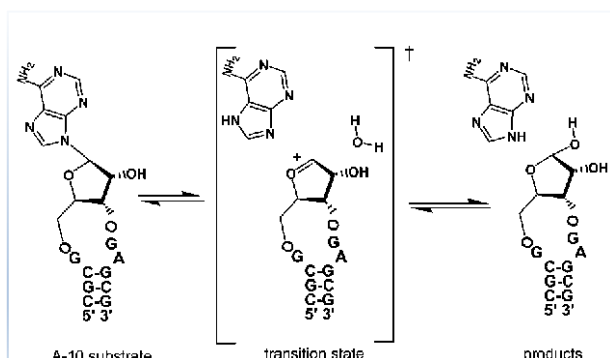


Proposition de thèse

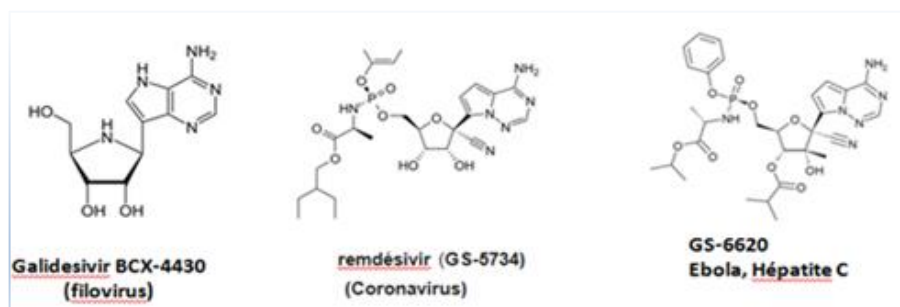
Synthèse, étude en milieu superacide et évaluation antivirale d'iminosucre C-nucléosides

On estime à environ 5000 le nombre de virus, certains conduisant à des pathologies extrêmement graves, et certains présentant des taux de mortalité très élevés comme les virus de Crimée-Congo, Lassa, Ebola, Zika etc... Par ailleurs, les récentes épidémies (SRAS et grippe en 2003, H1N1 en 2009, MRES-CoV en 2012, Chikungunya en 2013, Ebola en 2018, Covid-19 en 2019) révèlent un besoin urgent de traitements antiviraux. Si le vaccin reste une solution, sa mise au point requière du temps et n'est pas toujours possible à cause de la fréquence de mutation. Il est donc nécessaire d'explorer d'autres voies et les petites molécules capables d'inhiber des voies de biosynthèse des virus en constituent une intéressante à explorer. Cette voie a démontré son efficacité dans le traitement de l'hépatite C et la découverte du Sofosbuvir. Par ailleurs, les pandémies récentes et successives montrent le besoin urgent en traitements efficaces.

Le projet s'inscrit dans ce contexte, s'appuie sur nos travaux précédents de synthèse d'un analogue de la ribavirine présentant des activités biologiques intéressantes^{1,2} et a pour but, d'explorer l'activité antivirale de nouveaux C-nucléosides. La structure de ces composés se rapproche de nucléosides actuellement en développement contre des virus très virulents conduisant à des fièvres hémorragiques (Ebola, Marburg, Zika, etc..) et les virus respiratoires (Virus respiratoire syncytial, CoV...) tels que le Remdesivir, le GS-6620 ou le Galidesivir. Le mode d'action de tous ces composés vise à inhiber les nucléoside hydrolases vitales pour le virus en mimant la structure de l'état de transition de ces enzymes qui possèdent un fort caractère de cation glycosyle.



Mécanisme général des enzymes ciblées passant par un état de transition de type glycosyl cation

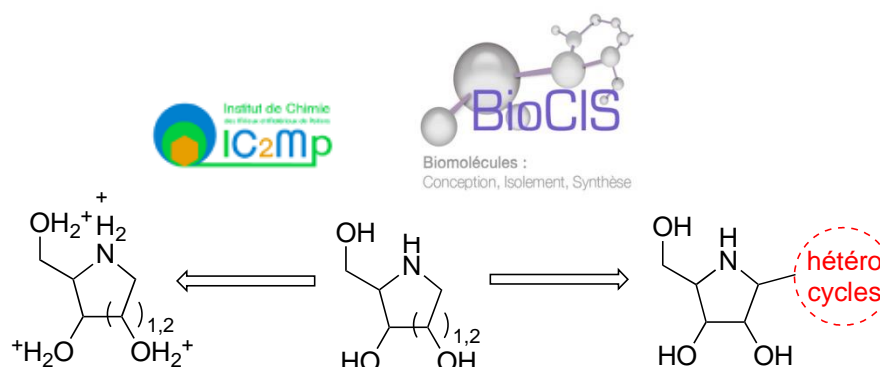


Structure de candidats médicaments à activité antivirale

Nous proposons la synthèse de composés de structures originales imino-C-nucléosidiques accessibles par des méthodologies innovantes utilisant des couplages métallo-catalysés. La thèse inclura donc la synthèse multi-étape des iminosucre précurseurs, l'étude méthodologique permettant leur fonctionnalisation par des hétérocycles en position pseudoanomérique et l'étude de leur comportement en milieu superacide pour évaluer leur capacité à mimer le caractère cation furanosyle

des nucléosides hydrolases.³ Ce projet aboutira à la synthèse d'une librairie de molécules qui seront testées pour leurs activités antivirales.

Le projet nécessitant des expertises complémentaires, la thèse sera organisée en deux temps : d'abord à l'IC2MP de l'Université de Poitiers (synthèse des précurseurs iminosucres, étude du comportement en milieu superacide) puis à BioCIS à Cergy Paris Université (étude méthodologique permettant leur fonctionnalisation par des hétérocycles).



Profil :

-master 2 de chimie-synthèse organique ou élève ingénieur

Activité :

- synthèse organique en laboratoire
- analyses : RMN, UV, IR, masse
- Bibliographie
- rédaction de rapports semestriels
- présentations orales des résultats régulières

Contexte de la thèse

Thèse en co-direction entre le groupe OrgaSynth de l'Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers (IC2MP) (Prof Y. Blériot, Université de Poitiers) et le laboratoire BioCIS-ECB (Prof N. Lubin-Germain, CY Cergy Paris Université, - Neuville sur Oise) et co-financement (ANR BROWNSUGARS -ED SI 417). Les tests antiviraux seront effectués dans le cadre d'une collaboration.

Candidature :

- CV
- lettre de motivation
- relevé des acquis M1 et M2
- à adresser à yes.bleriot@univ-poitiers.fr et nadege.lubin-germain@cyu.fr

1-Synthesis and antitumor activities investigation of a C-nucleoside analogue of Ribavirin N. Sabat, E. Migianu-Griffoni, T. Tudela, M. Lecouvey, S.Kellouche, F. Carreiras, F. Gallier, J. Uziel, N. Lubin-Germain *Eur J. Med. Chem.* 2020, 108, 112009.

2-Evaluation of the potential of a new ribavirin analog impairing the dissemination of ovarian cancer cells A. Wambecke, C.Laurent-Issartel, J. Leroy-Dudal, F. Giffard, F. Cosson, N. Lubin-Germain, J. Uziel, S. Kellouche, F. Carreiras *PlosOne*, 2019, 1-24.

3- Catching elusive glycosyl cations in a condensed phase using superacid, A. Martin, A. Arda, J. Désiré, J. Marrot, N. Probst, A. Mingot, P. Sinaÿ, S. Thibaudeau, Y. Blériot, *Nat. Chem.* 2016, 8, 186-191