

Avis de Soutenance

Madame Milène FRANZETTI

Chimie

Soutiendra à huis clos ses travaux de thèse intitulés

Conception et synthèse d'analogues nucléosi(-ti)diques visant les virus émergents à ARN

dirigés par Monsieur Vincent ROY et Monsieur Luigi AGROFOGLIO
Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV
Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le **mercredi 03 juillet 2024** à 13h15

Lieu : Polytech Orléans (Site Vinci) 8 rue Léonard de Vinci 45072 Orléans Cedex 2

Salle : Amphithéâtre Blaise

Composition du jury proposé

M. Vincent ROY	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Luigi A. AGROFOGLIO	Université d'Orléans	Co-directeur de thèse
Mme Suzanne PEYROTTE	Université de Montpellier	Rapporteuse
Mme Nadège LUBIN-GERMAIN	Université de Cergy-Pontoise	Rapporteuse
M. Vincent SOL	Université de Limoges	Examineur

Mots-clés : chimie des nucléosi(-ti)des, pronucléotides, antiviraux, virus à ARN, SARS-CoV-2, 2,4(1H;3H)-quinazolinedione

Résumé :

L'émergence et la réémergence des virus à ARN représentent un défi majeur pour la santé publique compte tenu de la découverte régulière de nouveaux virus et de leur capacité à muter rapidement pouvant entraîner une adaptation et des résistances aux traitements. Le développement continu de nouveaux antiviraux est crucial et l'élaboration d'analogues nucléosi(-ti)diques reste un axe majeur de cette recherche en santé. La synthèse de ces molécules permet de concevoir des traitements efficaces et spécifiques pour les thérapies antivirales qui ciblent essentiellement les enzymes virales impliquées dans la réplication et la transcription de l'ARN viral. Dans ce manuscrit, nous présentons la conception et la synthèse d'analogues nucléosi(-ti)diques visant les virus émergents dont le SARS-CoV-2 qui est un virus à ARN simple brin de polarité positive à l'origine de la pandémie de COVID-19. Suite à la découverte, par notre équipe, d'un « hit » pronucléotide actif sur le SARS-CoV-2 portant le motif 2,4(1H,3H)-quinazolinedione, nous avons élaboré une bibliothèque de 64 molécules afin d'évaluer leurs propriétés antivirales. Le développement de ces différentes séries d'analogues fait intervenir des pharmacomodulations au niveau de la nucléobase et/ou du sucre de ce pronucléotide. Pour ce faire, nous avons notamment utilisé des réactions de N-glycosylation de type Vorbrüggen, de couplages organopalladés (Sonogashira, Suzuki-Miyaura) sous activation micro-ondes et de 5'-O-phosphorylation pour la conversion des molécules sous leur forme prodrogue.