



Avis de Soutenance

Monsieur Nicolas BITEAU

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Synthèse d'acyclonucléotides et hétérocycles visant l'inhibition de la Thymidylate Synthase Flavine-Dépendante

dirigés par Monsieur Luigi AGROFOGLIO

Soutenance prévue le vendredi 13 décembre 2019 à 13h30

Lieu : 3E, AV Recherche Scientifique, 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre Charles Sadron

Composition du jury proposé

M. Luigi AGROFOGLIO	Université d'Orléans	Directeur de thèse
Mme Sylvie POCHET	Institut Pasteur	Rapporteur
Mme Nadège LUBIN-GERMAIN	Université Cergy Pontoise	Rapporteur
M. Thierry LEQUEUX	Université Cean	Examineur
M. Hubert BECKER	Sorbonne Université	Examineur
M. Vincent ROY	Université d'Orléans	Co-directeur de thèse

Mots-clés : FDTs, Antibactériens, ThyX, BMRs, Hétérocycles, Acyclonucléotides

Résumé :

Depuis une dizaine d'année, l'OMS a déclaré l'apparition de bactéries multi-résistantes comme problèmes de santé publique mondiale. Dans cette situation, la recherche de nouvelles cibles enzymatiques bactériennes et le développement de molécules actives de manière sélective sur ces dernières est devenu un enjeu primordial. Ces dernières années, la découverte d'une nouvelle cible enzymatique appartenant à la famille des Thymidylate synthase par l'équipe de Myllykallio et son étude complète font d'elle une cible prometteuse dans la conception de nouvelles molécules actives. Absente chez l'Homme, présente dans de nombreux pathogènes possédant de nombreuses résistances, avec une structure et un mécanisme différents faisant intervenir un couple oxydo-réducteur NADPH/FAD, cette enzyme permettrait l'inhibition sélective de bactérie pathogène. Dans ce manuscrit, il est décrit dans un premier temps la synthèse d'analogues mixte du dUMP/FAD de type ANPs dont les modulations portent sur la base hétérocyclique et la longueur de la chaîne acyclique via une alkylation régiosélective, une réaction de métathèse croisée et d'un couplage organopalladé. Dans un second temps le développement c'est porté sur des hétérocycliques polyazotés intercalants par SAR faisant intervenir des étapes d'alkylation régiosélective, activation CH et de couplage organopalladés. Ces divers procédés ont permis l'obtention d'une bibliothèque de molécules qui ont montré une faible activité sur la ThyX de *Mycobacterium tuberculosis*.