



## Avis de Soutenance

Monsieur Alexandru SAVA

Chimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*La conception, la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux agents anti-inflammatoires*

dirigés par Monsieur Sylvain ROUTIER et Monsieur Frédéric BURON

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Co-tutelle avec l'université "Universtite de Medicine et Pharmacie Gr T Popa Iasi" (ROUMANIE)

Soutenance prévue le **vendredi 22 octobre 2021** à 11h00

Lieu : Université de Medicine et Pharmacie Gr. T. Popa Iasi Rue Universităţii nr.16, 700115, Iasi, Romania

Salle : Sennate

### Composition du jury proposé

M. Sylvain ROUTIER	Université d'Orléans	Directeur de thèse
Mme Lenuta PROFIRE	Universite de Medicine et Pharmacie Gr. T Popa, Iasi	Directrice de thèse
Mme Ovidiu ONIGA	Universite de Medicine et Pharmacie	Rapporteuse
M. Luc DEMANGE	Université Paris Descartes	Rapporteur
M. Frederic BURON	Université d'Orléans	Examineur
Mme Carmen LIMBAN	University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" Bucharest	Examinatrice
M. Radu ILIESCU	University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa"	Invité

**Mots-clés :** Indomethacin,1.3-thiazolidine-4-one,1.3.4-oxadiazole,docking study,nitric oxide,multi-target strategy,

### Résumé :

L'objectif de la recherche doctorale était de prouver l'amélioration du profil pharmacologique et d'innocuité de certains nouveaux donneurs d'oxyde nitrique indométacine (donneurs d'indométacine-NO) qui ont été développés comme une nouvelle stratégie thérapeutique multi-cibles, capables d'inhiber les voies COX et de libérer du NO dans le milieu gastrique. Plus précisément, les principaux objectifs de la recherche étaient la conception et la synthèse de nouveaux dérivés de l'indométacine libérant de l'oxyde nitrique avec respectivement le 1,3-thiazolidine-4-one et le 1,3,4-oxadiazole, ainsi que l'évaluation biologique en termes de sélectivité de l'inhibition de l'isoenzyme COX, d'effets anti-inflammatoires et antioxydants et de leur capacité à libérer du NO. Les arguments qui justifient l'importance de cette recherche sont les suivants : - l'inflammation est un processus physiopathologique complexe qui est responsable de nombreuses maladies répandues, telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, l'athérosclérose, le diabète, la neurodégénérescence, l'allergie, l'infection et le cancer. Au cours des dernières décennies, le développement de médicaments a permis d'obtenir des médicaments puissants et spécifiques en se concentrant sur un nombre limité de cibles clés considérées comme cruciales pour la maladie. Les profils d'innocuité et d'efficacité insatisfaisants d'entre eux nécessitent le développement d'agents multi-cibles pour traiter des maladies inflammatoires complexes. - la stratégie multi-cibles (médicaments simples-cibles multiples), qui est basée sur la conception rationnelle de nouvelles intentions chimiques en tant que nouveaux médicaments anti-inflammatoires potentiels, est capable d'atteindre plusieurs cibles (polypharmacologie) afin d'améliorer l'efficacité et/ou d'améliorer le profil de sécurité des médicaments classiques. Cette approche pourrait faire l'objet d'un transfert technologique à des sociétés pharmaceutiques intéressées à développer de nouveaux médicaments innovants. La conception des donneurs d'indométacine-NO a été basée sur des études in silico (relation quantitative structure-activité), en utilisant des méthodes de calcul. Les méthodes de calcul basées sur les ligands sont capables de déterminer les caractéristiques structurales essentielles d'un ensemble de ligands bioactifs et d'identifier la structure de la molécule de plomb potentielle. Ces approches computationnelles qui combinent les méthodes de relation ligand et structure-activité fournissent les informations les plus complètes sur l'interaction médicament-cible et augmentent considérablement le taux de réussite de la conception rationnelle du médicament.