



Avis de Soutenance

Madame Clémentine PESCHETEAU

Chimie

Soutiendra à huis clos ses travaux de thèse intitulés

Conception et synthèse d'inhibiteurs duaux de DYRK1A et CLK1, kinases impliquées dans la maladie d'Alzheimer

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

Soutenance prévue le **jeudi 09 décembre 2021** à 9h00

Lieu : Polytech Orléans, Site Vinci 8 Rue Léonard de Vinci 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre Blaise

Composition du jury proposé

M. Sylvain ROUTIER	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Frédéric BURON	Université d'Orléans	Co-directeur de thèse
Mme Sandrine RUCHAUD	CNRS - Sorbonne Université	Examinatrice
Mme Valérie THIERY	Université de La Rochelle	Rapporteuse
M. Christophe ROCHAIS	Université de Caen Normandie	Rapporteur
M. Luc DEMANGE	Université Paris Descartes	Examineur

Mots-clés : maladies neurodégénératives, inhibiteurs de kinase, DYRK1A, CLK1, imidazothiadiazole, triazolopyridazine

Résumé :

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus répandue dans le monde et à ce jour, aucun traitement efficace n'existe malgré de nombreuses recherches en cours. De nouvelles stratégies thérapeutiques ont émergé, ciblant des protéines kinases impliquées dans les processus de neurodégénération et de neuroinflammation. DYRK1A et CLK1 ont notamment été identifiées comme des cibles intéressantes pour lutter contre des pathologies du système nerveux central, et sont particulièrement impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Afin de concevoir des inhibiteurs puissants et sélectifs de ces deux kinases, nous avons synthétisé des molécules hétérocycliques originales constituées de noyaux aromatiques de type [5-5] et [6-5]. Nous avons d'abord poursuivi les études du laboratoire sur les imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles, puis créé une librairie de composés originaux qui a révélé des activités intéressantes contre DYRK1A et CLK1. Nous avons optimisé les voies d'accès aux inhibiteurs duaux les plus prometteurs, et leurs évaluations biologiques menées par nos collaborateurs ont permis d'identifier un hit moléculaire qui sera engagé dans des études in vivo. Nous avons ensuite exploré d'autres séries moléculaires grâce à la modulation du scaffold de nos composés. L'accès au bicyclic [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole a été étudié pour concevoir des analogues de nos structures, et une méthodologie de synthèse efficace d'imidazo[1,2-d][1,2,4]thiadiazoles a été développée pour accéder à une diversité de molécules à haut potentiel de valorisation. D'autre part, le scaffold [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine de type [6-5] a été employé, et les pharmacomodulations de ses substituants nous ont permis d'affiner les relations de structure-activité des inhibiteurs obtenus. Des structures innovantes ont également été développées, comme des macrocycles inhibant sélectivement nos deux kinases d'intérêt.