

## Proposition de stage

<b>Coordonnées</b>	Tuteur : Dr Damien BOSC Équipe/laboratoire : U1177 (Inserm, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille) Adresse : Faculté de Pharmacie 3 rue du Pr Laguesse 59000 LILLE E-mail : damien.bosc@univ-lille.fr Tél. :
<b>Titre du stage</b>	Macrocycles à visée thérapeutique

### Résumé

Les macrocycles sont des molécules contenant un cycle non ponté d'au moins 12 atomes. Certains d'entre eux sont sur le marché en tant que médicaments, notamment comme anti-infectieux ou anticancéreux.

Les vertus biologiques des macrocycles proviennent de la combinaison de leurs tailles et de leurs pré-organisations structurales. Par exemple, grâce à leurs grandes surfaces, ces structures privilégiées ont la capacité d'avoir plus d'interactions avec une protéine par rapport aux petites molécules. Ainsi, leurs propriétés permettent d'augmenter l'affinité et la sélectivité vis-à-vis d'une protéine d'intérêt, et améliore également la stabilité métabolique et la biodisponibilité. De plus, les macrocycles offrent l'opportunité d'explorer un espace chimique, situé entre les petites molécules et les produits biologiques.

Au sein de l'U1177 « Médicaments et Molécules pour les systèmes vivants », l'équipe du Pr Deprez-Poulain conçoit, synthétise et caractérise biologiquement des molécules permettant d'explorer le rôle de potentielles cibles pharmacologiques. Dans ce contexte et afin d'améliorer les propriétés pharmacologiques d'une de ses séries chimiques, l'équipe développe de nouveaux macrocycles inhibiteurs d'enzymes impliquées dans des pathologies.

L'objectif de ce stage de M2 sera de continuer l'effort de synthèse en chimie thérapeutique en se concentrant sur la conception de nouveaux analogues macrocycliques. De nouvelles méthodologies de synthèse devront être envisagées faisant appel par exemple à la réaction de Huisgen, à la métathèse cyclisante ou à la réaction de Mitsunobu. L'activité biologique de ces composés sera ensuite évaluée au sein de l'unité.

Le candidat utilisera les techniques et appareils suivants : chimie en phase homogène (synthèses hétérocycliques, couplages métallo-catalysés...) ; chromatographie flash automatisée, HPLC-MS ; RMN ; micro-ondes ; chemoinformatique (Reaxys, Biovia Notebook, MOE, Pymol...).

#### Références :

Driggers, E. M. *et al.* The Exploration of Macrocycles for Drug Discovery – an Underexploited Structural Class. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 608-624.  
Terrett, N. K. Methods for the Synthesis of Macrocyclic Libraries for Drug Discovery. *Drug Discov. Today Technol.* **2010**, *7*, 97-104.