

**Intitulé du Sujet de Thèse** : Synthèse et évaluation de nouveaux composés azahétérocycliques à potentielle activité sur les tumeurs du système nerveux central

**Laboratoire** : Institut de Chimie Radicalaire - ICR

**Equipe** : Pharmaco-Chimie Radicalaire - PCR

**Directeur de thèse** : Thierry TERME

**Co-encadrant** : Marc MONTANA

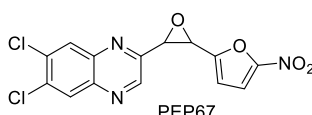
**email** : [marc.montana@univ-amu.fr](mailto:marc.montana@univ-amu.fr), [thierry.terme@univ-amu.fr](mailto:thierry.terme@univ-amu.fr)

### Contexte de l'étude

Les cancers affectant le système nerveux central (SNC) sont une source significative de douleurs et de mortalité. Parmi eux, les glioblastomes représentent 50 % des tumeurs malignes. Le traitement standard, inchangé depuis plus de 15 ans, repose sur une intervention chirurgicale si possible, accompagnée de séances de radiothérapie associées au témozolomide, un agent anticancéreux. Malgré cette approche thérapeutique intensive, la survie à 5 ans après le diagnostic reste inférieure à 7% et la médiane de survie post-diagnostic pour les patients est de seulement 15 mois. Dans le cas des enfants, les tumeurs du SNC constituent les cancers les plus courants après les leucémies. Les gliomes infiltrants du tronc cérébral (DIPG), extrêmement agressifs, sont souvent considérés comme incurables. Ainsi, il devient impératif de développer de nouvelles options thérapeutiques pour ces cancers au pronostic souvent sombre.

Au cours des 10 dernières années, notre équipe s'est consacrée à explorer le potentiel des dérivés de la quinoxaline en tant qu'agents anticancéreux. En effet, certains représentants de cette famille se sont distingués comme étant des candidats prometteurs parmi les agents antitumoraux. Le XK469, par exemple, a fait l'objet d'essais cliniques révélant son efficacité à freiner le développement d'un neuroblastome chez une jeune fille [Kakodkar et al., 2011].

Ces travaux ont abouti à l'obtention de nouveaux dérivés de quinoxaline grâce à la stratégie TDAE intégrant un cycle époxyde substitué par un groupe nitrofurane au niveau de leur structure. Nous avons évalué l'efficacité antitumorale de ces nouvelles molécules sur des lignées cellulaires de médulloblastome et de glioblastome. Cette démarche a permis d'identifier le 6,7-dichloro-2-(3-(5-nitrofurane-2-yl)oxiran-2-yl)quinoxaline, désormais connu sous le nom de PEP67, comme le candidat le plus prometteur pour des recherches approfondies.



En effet, le composé PEP67 s'est révélé considérablement plus efficace sur les cellules cancéreuses humaines, y compris les cellules de glioblastome, que toutes les autres quinoxalines précédemment étudiées, tout en présentant une non-toxicité pour les cellules saines telles que les astrocytes et les cellules épithéliales. De plus, grâce à la mise au point de modèles organotypiques novateurs par l'équipe du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) [Rossi et al. 2022 ; Piris et al. 2023], les capacités de PEP67 à inhiber la croissance et l'invasion des tumeurs ont été confirmées, tout en préservant l'intégrité des tissus sains environnants du cerveau et du cervelet ce qui nous a permis de déposer un brevet pour cette invention (Brevet EP23307268.5).

Ces évaluations ont généré des informations cruciales sur les données structurales favorisant une activité antiproliférative efficace, mettant en lumière l'importance du motif époxyde comme substituant au noyau quinoxaline et du groupement 5-nitrofurane. Jusqu'à présent, les époxydes n'avaient été que peu explorés en raison de leur toxicité et leur cancérogénicité supposées liées à leur capacité à se lier de manière covalente aux centres nucléophiles des protéines et des acides nucléiques [Manson et al. 1980 ; Hughes et al 2015]. Cependant, il est important de noter que si certains agents cancérigènes présentent des époxydes dans leur structure, il existe également des molécules d'intérêt thérapeutique commercialisées présentant ce groupe fonctionnel comme notamment le carfilzomib, un inhibiteur du protéasome, ou l'éplérenone indiqué pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Jusqu'à présent, les études *in vitro* et *ex vivo* sur nos composés comportant un motif époxyde ont démontré l'absence de toxicité sur les cellules saines. Cependant, une éventuelle toxicité *in vivo* liée à la

présence de ce noyau ne pouvant être complètement écartée, son remplacement par un motif alcène ou aziridine est une possibilité que nous envisageons donc d'explorer.

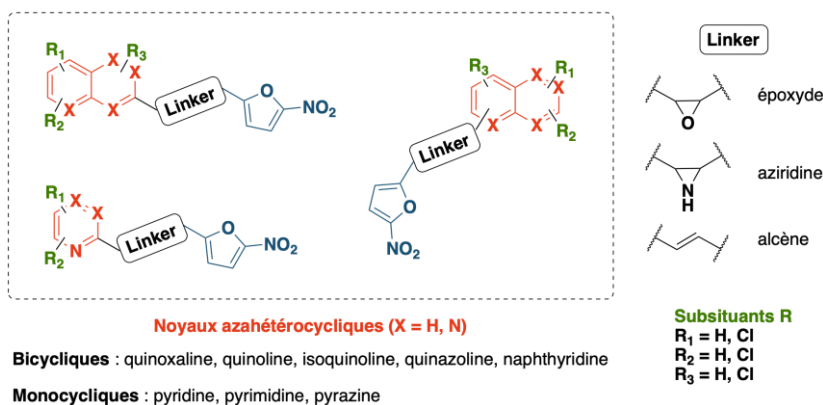
Par ailleurs, nos études sur les composés quinoxalines ont mis en lumière tout le potentiel de ce noyau dans le développement de nouveaux composés visant à améliorer la prise en charge des cancers au pronostic sombre. Cependant, d'autres azahétérocycles ont également montré un potentiel anticancéreux, comme le noyau quinazoline [Shagufta et al., 2017], retrouvé dans la structure de certains inhibiteurs de tyrosine kinase tels que le gefitinib, l'erlotinib et le lapatinib, ainsi que des dérivés du noyau quinoléine [Lauria et al. 2017; Jain et al. 2019; Ilakiyalakhsmi et al. 2022]. Ainsi, le potentiel de ces noyaux reste à explorer, tout comme cela a été le cas pour le noyau quinoxaline.

## Descriptif du projet

Ce projet de chimie médicinale s'ancre dans une démarche stratégique de développement de molécules, allant de la découverte initiale ("hit") à leur optimisation ("lead"), avec pour but de capitaliser sur les découvertes préliminaires ayant mené à l'identification du composé PEP67. L'objectif est de concevoir et de synthétiser une nouvelle génération de composés azahétérocycliques dotés de propriétés biologiques améliorées, destinés à cibler efficacement les cellules tumorales du système nerveux central (SNC). Le projet s'articulera autour de plusieurs phases essentielles, commençant par la conception rationnelle d'azahétérocycles. Cette première étape se concentrera spécifiquement sur l'élaboration de dérivés de la quinazoline, de la quinoléine et de l'isoquinoléine, en intégrant diverses fonctions chimiques telles que les groupes époxyde, aziridine et alcène mais pourra être étendue aux azahétérocycles monocycliques dans un second temps.

D'autre part, l'intégration d'atome de chlore pourrait permettre d'améliorer la biodisponibilité des composés synthétisés. [Chiodi et al. 2023]. L'exploration de la variation du nombre et de la position de l'atome de chlore suscite donc notre intérêt, la présence de cet halogène pouvant améliorer l'activité biologique des composés. Cet effet positif pourrait se traduire par une amélioration réelle des propriétés pharmacocinétiques, notamment une meilleure capacité à traverser les membranes plasmiques, ce qui pourrait revêtir un intérêt dans le traitement des tumeurs intracrâniennes comme le glioblastome.

L'ambition est donc de synthétiser finalement une nouvelle série de plus d'une centaine de molécules originales. Cette étape de synthèse pourra nécessiter une optimisation de synthèse pour surmonter d'éventuels problèmes de rendement, et divers donneurs d'électrons seront alors évalués pour améliorer les procédés de synthèse précédemment décrits au sein de notre laboratoire (Montana et al., 2005 ; Khoumeri et al., 2013).



Les composés seront ensuite évalués en partenariat avec une équipe du CRCM pour leur activité anti-proliférative et leur sélectivité sur des lignées cellulaires de tumeurs du SNC. Une attention particulière sera portée à l'évaluation des composés dans des modèles sphéroïdes plus représentatifs de la physiologie tumorale afin de sélectionner le candidat le plus prometteur en évaluant ses activités en 2D et 3D. Enfin, le composé sélectionné sera soumis à des études de métabolisme et de toxicité pour évaluer son profil pharmacologique global et son potentiel pour une application thérapeutique.

## Références Bibliographiques

- 1- M. Montana, et al. *Molecules*, 2014, 19, 14987–14998.
- 2- M. Montana, et al. *Eur J Med Chem*, 2019, 163, 136–147.
- 3- V. Montero, et al. *Pharmaceuticals*, 2022, 15, 781.