

Faculté de pharmacie

Séminaire de l'axe

« Formulation et analyse des médicaments »



Metal-carbene from N-tosylhydrazones :
Application to vascular disrupting agents
and proof of concept

Mouad Alami, Ph.D.

Directeur de recherche CNRS & Directeur adjoint BioCIS

Mardi, 4 février 2014

Pavillon Jean Coutu

11h30 – S1-125

À l'invitation du professeur Patrice Hildgen

Les agents antivasculaires (VDA; vascular disrupting agents) ciblent sélectivement les vaisseaux sanguins tumoraux immatures qui présentent une architecture anormale. Il en résulte une ischémie et une nécrose tumorale, particulièrement marquée dans les régions centrales des tumeurs. Les deux molécules actuellement en développement clinique de phase III (cancers de la thyroïde, sarcomes) sont la fosbrétabuline et l'ombrabuline, deux prodrogues de la combrestatine A-4 (CA-4) qui inhibent la polymérisation de la tubuline au niveau du site de la colchicine. En dépit de leur intérêt thérapeutique, ces principes actifs sont néanmoins grevés d'un handicap majeur : une instabilité chimique imputable à l'isomérisation de la double liaison Z conduisant à l'isomère inactif E, imposant une conservation à froid et à l'abri de la lumière.

Nous avons choisi d'aborder ce domaine des VDAs *via* la conception d'analogues de la CA-4, avec le souci de rechercher des molécules plus simples, plus efficaces et non isomérisables. Un travail important de chimie et de biologie a été réalisé au sein de l'équipe. La chimie de N-tosylhydrazones s'est révélée être un outil de choix pour la synthèse des molécules cibles. Au bilan, plusieurs séries chimiques nouvelles ont été identifiées et, contrairement à la CA-4, sont faciles d'accès et chimiquement stables. Nous décrirons les outils organométalliques développés ainsi que l'évaluation biologique des molécules synthétisées.

Ce séminaire a été rendu possible grâce à la collaboration de Rx&D