

Nouveaux Agents Antibactériens (NAA)

Emergence Bio 2008 (ANR-08-EBIO-012)



SYNTHÈSE ET TESTS DE NOUVEAUX ANTIBACTÉRIENS: OPTIMISATION STRUCTURALE

J.-N. Denis (coordinateur),^a J.-M. Paris,^b C. Jolival,^b M. Maurin,^c D. Schneider,^c O. Burchak,^a M. Jeanty,^a J. Blu,^a X. Guinchard,^a P. Bouhours,^b A. Hequet,^b E. Le Pihive^c et L. Maigre^c

^aDCM (SERCO), UMR-5250, CNRS, Université Joseph Fourier, BP53, 38041, Grenoble Cedex 9, France

^bChimie ParisTech (ENSCP), Laboratoire Charles Friedel, UMR-7223, CNRS, 75231 Paris Cedex 05, France

^cLAPM, UMR-5163 CNRS et CHU de Grenoble, Université Joseph Fourier, Grenoble Cedex 9, France

Introduction

Contexte

Les antibiotiques existent dans l'environnement depuis des millénaires, mais c'est seulement au cours des 60 dernières années que l'être humain les utilise systématiquement pour traiter les infections. Voici une quarantaine d'années, la bataille contre les maladies infectieuses était considérée comme gagnée. Cependant, de nombreuses souches bactériennes ont développé des résistances aux antibiotiques communément prescrits, notamment dans l'environnement hospitalier où la pression de sélection est élevée. Aujourd'hui, les souches multi-résistantes représentent un problème de santé publique majeur, en particulier en secteur hospitalier avec le développement d'infections nosocomiales graves.

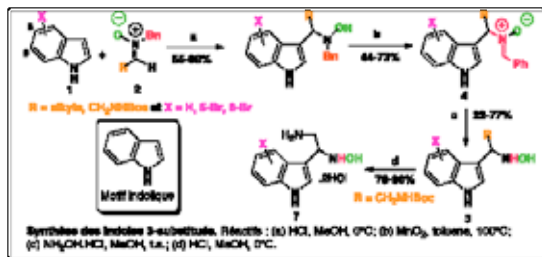
Objectifs et programme

La découverte d'agents antibactériens qui opèrent via de nouveaux modes d'action et qui ne sont pas sensibles aux mécanismes de résistance existants, est devenu urgent.

Une approche à ce problème est la création d'une chimiothèque de composés basée sur un motif central privilégié. Notre choix du motif indolique pour la recherche de nouveaux antibiotiques a été déterminé pour plusieurs raisons :
1/ le noyau indolique représente une des sous-structures les plus importantes dans la découverte de nouveaux candidats médicaments,
2/ de nombreuses molécules présentant ce motif indolique possèdent un spectre très large d'activités biologiques y compris antibactériennes et
3/ nous avons développé une méthode de synthèse efficace et générale permettant d'accéder à des dérivés indoliques α -aminés basée sur le couplage de nitrones sur les noyaux indoliques.

Résultats pré-ANR

Développement de la voie de synthèse à partir du motif indolique



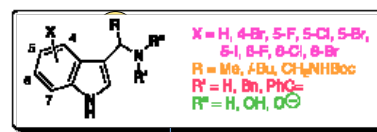
Tests préliminaires

Mise en évidence de l'activité antibactérienne sur *S. aureus* ATCC 25293 et inhibitrice de la pompe d'efflux NorA chez *S. aureus* 1199B

⇒ mise en évidence des premiers « hits indoliques »

♦ Synthèse et résultats protégés par un brevet PCT: J.-N. Denis et al. PCT Int. Appl. (2008), 139pp. WO 2008110690 A2 20080918

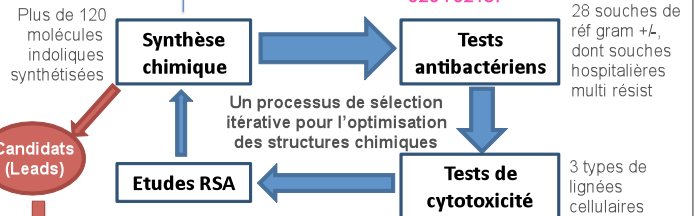
Résultats ANR



Dérivés indoliques de 1ère génération

Développement d'une collection par modifications structurales du motif central indolique

Publication : O. N. Burchak et al. *Biorg. Med. Chem.* 2011, 19, 3204-3215.



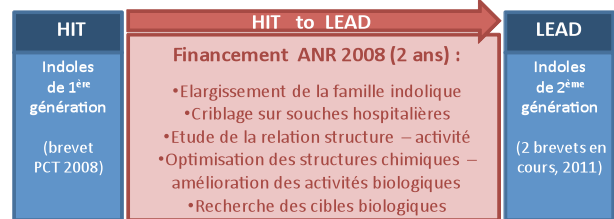
Dérivés indoliques de 2ème génération

Synthèse et tests de 30 nouvelles molécules indoliques de 2ème génération, dont les « leads » présentent une activité anti-staphylococcique améliorée [CMI de 1-2 mg/L] ou une activité inhibitrice de la pompe d'efflux NorA chez *S. aureus* 1199B et K2378 avec des CMI de 0,5 à 1 mg/L (concentration subinhibitrice de ciprofloxacine : 4 mg/L) Les molécules sont de cytotoxicité modérée (IC₅₀ : 2 – 15 μ M).

Valorisation : 2 brevets européens en cours de dépôt

Conclusions

Le financement du projet N2A par l'ANR a permis la réalisation de la phase « Hit to Lead » établissant la preuve de concept laboratoire.



Perspectives

Les dérivés indoliques de deuxième génération présentant des activités améliorées et un spectre caractérisé, sont actuellement en cours de protection par deux brevets européens. La recherche de partenaires industriels (biotechs ou big pharma) pour l'entrée en phase préclinique réglementaire sera entreprise dès l'enregistrement officiel des demandes de brevets.

CONTACTS :

Jean-Noel.Denis@ujf-grenoble.fr
Structure de valorisation : Floralis, Grenoble
MathieuTilquin@floralis.fr

Valorisation

1 article publié (2011), 2 brevets européens en cours de dépôt (2012), 4 posters (PCT 2010 Bains, JCO 2010 Bratislava, EFMC-ISMC 2010 Bruxelles, Journée Chimiothèque Nationale 2011 Paris)

