

## Développement de composés hétérocycliques pour lutter contre le mélanome métastaté

**UMR – Équipe :** Institut des Biomolécules Max Mousseron – Equipe Acides Aminés, Hétérocycles, Peptides & Protéines

**Directeurs et encadrants de la thèse :** Pr Ludovic Maillard et Pr Nicolas Masurier

**Début de la thèse :** 1<sup>er</sup> octobre 2026

**Financement :** Contrat doctoral établissement

**Date de fin des candidatures dans l'ADUM :** 29 mai 2026

Le cancer, toutes localisations confondues, constitue la principale cause de mortalité prématurée en France.<sup>[1]</sup> Malgré les progrès majeurs réalisés ces dernières années dans la recherche contre le cancer, un nombre encore important de patients présente d'emblée des tumeurs réfractaires aux traitements disponibles, ou développe une résistance aux agents anticancéreux après quelques temps. Ces mécanismes de résistance constituent l'une des principales causes d'échec thérapeutique et sont associés à un pronostic défavorable. Il apparaît donc essentiel de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques capables de surmonter ces formes résistantes.

Dans ce contexte, nous avons identifié une série de composés hétérocycliques capables de potentialiser l'activité d'anticancéreux déjà utilisés en clinique.<sup>[2-5]</sup> Une étude mécanistique réalisée sur des cellules de mélanome suggère que ces composés agissent selon un mode d'action distinct de celui des anticancéreux actuellement utilisés en clinique ou en cours de développement. L'activité de ces composés a également été évaluée *in vivo* dans un modèle murin immunodéficient : une étude sur xénogreffes de cellules A375 a mis en évidence un volume tumoral significativement plus faible chez les animaux traités, confirmant le potentiel thérapeutique de cette famille de molécules.

Ces travaux constituent le point de départ du projet de thèse, qui s'articule autour de trois objectifs principaux :

1. La cible moléculaire responsable de l'activité anticancéreuse de ces composés restant à identifier, un premier axe de la thèse visera à concevoir et synthétiser des sondes chimiques dédiées à son identification, notamment par une approche protéomique.
2. La synthèse de ces composés repose sur une étape clé de C-acylation sélective du motif 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridine.<sup>[2]</sup> Un second axe consistera à étendre cette réactivité à d'autres motifs hétérocycliques, afin d'accroître la diversité structurale de la série et de poursuivre les études de relation structure-activité (RSA).
3. Une étude de modélisation moléculaire, réalisée en maintenant les groupements clés nécessaires à l'activité, a permis de sélectionner de nouvelles plateformes chimiques susceptibles de répondre au pharmacophore préalablement identifié. La synthèse de ces nouveaux composés sera développée et leur activité anticancéreuse évaluée, dans l'objectif d'élargir le champ structural de cette famille thérapeutique.

### Références :

[1] Panorama des cancers en France - Institut National du Cancer - Edition 2022, (n.d.). <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022> (accessed September 18, 2022)

[2] N. Masurier, R. Aruta, V. Gaumet, S. Denoyelle, E. Moreau, V. Lisowski, J. Martinez, L.T. Maillard, Selective C-acylation of 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridine: Application to the synthesis of imidazopyridine-fused [1,3]diazepinones, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 3679–3685.

<https://doi.org/10.1021/jo300364d>.

[3] A. Gallud, O. Vaillant, L.T. Maillard, D.P. Arama, J. Dubois, M. Maynadier, V. Lisowski, M. Garcia, J. Martinez, N. Masurier, Imidazopyridine-fused [1,3]-diazepinones: Synthesis and antiproliferative activity, *Eur. J. Med. Chem.* 75 (2014) 382–390. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.044>.

[4] V. Bellet, L. Lichon, D.P. Arama, A. Gallud, V. Lisowski, L.T. Maillard, M. Garcia, J. Martinez, N. Masurier, Imidazopyridine-fused [1,3]-diazepinones part 2: Structure-activity relationships and antiproliferative activity against melanoma cells, *Eur. J. Med. Chem.* 125 (2017) 1225–1234. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.023>.

[5] P.L. Baccon-Sollier, Y. Malki, M. Maye, L.M.A. Ali, L. Lichon, P. Cuq, L.-A. Vincent, N. Masurier, Imidazopyridine-fused [1,3]diazepinones: modulations of positions 2 to 4 and their impacts on the anti-melanoma activity, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 35 (2020) 935–949. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1748024>.

### Profil et compétences recherchées :

Le (la) candidat(e) devra être titulaire d'un master 2 en chimie ou à l'interface chimie/biologie ou d'un diplôme équivalent (diplôme d'ingénieur chimiste), avoir une expérience confirmée en synthèse organique, ainsi qu'une bonne maîtrise des techniques analytiques couramment utilisées. Des compétences en chimie hétérocyclique et médicinale seraient fortement appréciées.

CV et lettre de motivation, incluant des personnes référentes, à envoyer à Ludovic Maillard ([ludovic.maillard@umontpellier.fr](mailto:ludovic.maillard@umontpellier.fr)) et Nicolas Masurier ([nicolas.masurier@umontpellier.fr](mailto:nicolas.masurier@umontpellier.fr)).