



UNIVERSITÉ DE
BORDEAUX



**Association des Enseignants-Chercheurs de
Chimie Physique et de Chimie Minérale des
Facultés de Pharmacie**

XVIIèmes JOURNEES de l'AECPCPM

Bordeaux

15 et 16 avril 2010

MERCI A NOS PARTENAIRES



Bienvenue à BORDEAUX

Chèr(e)s Collègues, chèr(e)s ami(e)s

Les Journées de l'AECCPCM sont, de tradition, un temps fort et privilégié pour nos disciplines.

Cette année, la Faculté de Pharmacie de Bordeaux est honorée de vous accueillir à l'occasion de cette XVII^{ème} édition.

Nous espérons que cette réunion sera aussi réussie que les précédentes et qu'elle nous fournira ainsi l'occasion de nous retrouver pour des échanges fructueux, dans un climat amical et convivial.

En vous souhaitant la bienvenue, sachez que le Comité d'organisation est à votre entière disposition pour faciliter votre séjour et faire en sorte que ces journées soient une réussite.

Le Comité d'organisation

LE MOT DU PRÉSIDENT

XVIIèmes JOURNEES de l'AECCPCM

Chèr(e)s ami(e)s, chèr(e)s collègues,

La réunion annuelle de notre association est un événement important dans la vie de l'AECCPCM. Elle fournit l'occasion de se retrouver et de discuter à bâtons rompus dans une ambiance détendue et conviviale. Mais elle permet aussi de faire le point et de réfléchir sur les questions relatives à l'avenir de nos disciplines d'enseignement, et à notre implication en tant que chercheurs.

Les sujets à évoquer lors de l'assemblée générale seront particulièrement importants, en cette année de réforme du L1 des études de santé. De plus, l'expérience de chacun, dans son environnement universitaire spécifique, pourrait servir à établir une composante chimie physique-chimie minérale du « référentiel de compétences » nécessaire pour le (futur) pharmacien. Dans une approche générale du LMD pharmacie qui ne nous est pas très favorable, il convient de se montrer combatif et de faire preuve d'imagination pour proposer des Unités d'Enseignement pouvant trouver leur place au niveau du socle de connaissances communes de L2, L3 et M1S1.

Mais la pérennité du caractère convivial de notre réunion annuelle doit aussi être soulignée. J'espère que les XVIIèmes Journées de l'AECCPCM en seront une nouvelle fois le témoignage.

C'est pourquoi je vous remercie d'être venus à venir à Bordeaux, où le comité d'organisation a grand plaisir à vous accueillir.

REMERCIEMENTS

Les organisateurs des XVIIèmes Journées de l'AECCPCM tiennent à remercier tout particulièrement :

Monsieur Alain BOUDOU, Professeur et Président de l'Université de Bordeaux

Monsieur Manuel TUNON DE LARA, Professeur et Président de l'Université Victor Segalen Bordeaux2

Monsieur Bernard MULLER, Professeur et Doyen de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de Bordeaux

Madame Evelyne DUBOURG, pour son soutien logistique



Programme

15 et 16 avril 2010

Jeudi 15 avril 2010 :

A partir de 12 h :

- Accueil à l'Université Victor Segalen Bordeaux 2
Espace Communication et Santé
- Installation des posters
- Buffet

14 h 00 :

- Allocution d'accueil de Bernard MULLER, Doyen de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques

14 h 10 :

- Allocution de Christian JARRY, Président de l'AECCPCM
- Présentation du projet L1 Santé de l'Université Bordeaux 2

14 h 30 :

- Conférence didactique sur l'Imagerie Médicale -
(Pr. Michèle ALLARD)

15 h 15 :

- Remise des prix étudiants

15 h 30 :

- Pause-café / séance posters

16 h 15 :

- Départ à la découverte de Bordeaux (déplacement en tram)

20 h 00 :

- Dégustation de Vins et Dîner au Restaurant "Le 58"

Vendredi 16 avril 2010

9 h 00 :

- Assemblée Générale de l'Association

10 h 50 :

- Pause-café / séance posters

11 h 00 :

- Assemblée Générale

12 h 30 :

- Repas au Restaurant Universitaire " Le Mascaret"

AECPCPM

XVIIèmes JOURNEES de l'AECCPCM

BORDEAUX - 15 et 16 Avril 2010

Liste des participants

Angers

Kusai ALOMAR
Gilles BOUET
Mustayeen KHAN
Catherine PASSIRANI

Bordeaux

Isabelle FORFAR
Jean GUILLON
Christian JARRY
Jean-Michel LEGER
Mathieu MARCHIVIE

Clermont-Ferrand

Philippe AUZELOUX
Jacques METIN
Magali VIVIER

Dijon

Frédéric BOUYER

Grenoble

Jean-Luc DECOUT
Cécile VANHAVERBEKE

Lille2

Patricia MELNYK

Limoges

Christiane DELAGE

Marseille

David BERGE-LEFRANC

Montpellier

Xavier GARRIC
Philippe BOUDEVILLE

Nancy

Ariane BOUDIER
Pierre LEROY

Nantes

Gilles BARNATHAN
Gaëtane WIELGOSZ-COLLIN

Paris Descartes

René CEOLIN
Yohann CORVIS
Jérôme DUGUE
Philippe ESPEAU

Paris XI

Caroline AYMES-CHODUR
Jean-Marc DELAFONTAINE
Vincent MAZEL
Johanna SAUNIER
Najet YAGOUBI

Poitiers

Sylvie RABOUAN

Rennes 1

Siro TOSCANI

Rouen

Cécile BARBOT
Sophie RABEAU

Strasbourg

Nassera TOUNSI

Toulouse

Geneviève BAZIARD
Jean-Luc STIGLIANI

Tours

Viatcheslav AGAFONOV

ANGERS



**SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE ET
ANALOGUES STRUCTURAUX**
« SONAS » (UPRES EA 921) – IFR 149 « QUASAV »
Département de Pharmacie, 16 Boulevard Daviers
49045 ANGERS Cedex 01
Téléphone : 02-41-22-66-00
Télécopie : 02-41-22-66-34



Le laboratoire SONAS (P. Richomme, directeur) est une des composantes de l'IFR 149 « QUASAV » associée à « Végépolys », Pôle de compétitivité à vocation mondiale d'Angers.



Thématique générale de recherche

Extraction, synthèse, hémisynthèse, caractérisation structurale de molécules organiques ou complexes d'intérêt biologique

Composition de l'équipe

- professeurs : 4
- maîtres de conférence : 9
- doctorants : 10
- techniciens : 4 (à temps partiel) + 1 (temps plein)

Principaux axes

- phytochimie et synthèses organiques,
- recherche de nouvelles molécules, naturelles ou synthétiques, présentant des potentialités thérapeutiques : cytotoxiques, antiviraux et antiparasitaires,
- analyse structurale par les méthodes spectroscopiques évoluées,
- synthèse d'hétérocycles azotés, oxygénés ou sulfurés.

Principaux équipements

- Spectromètres de RMN du SCAS : Jeol GSX WB 270MHz et Bruker Avance DRX 500 MHz
- Spectromètres de masse du SCAS : secteurs magnétique/électrique Jeol JMS 700 et maldi-tof Bruker Biflex III.
- Équipements complets de chromatographies : CC, MPLC, HPLC, CPG, CPG-SM, CPC.

Collaborations

- Laboratoire membre du GDR-CNRS 1206 "Substances Naturelles d'Intérêt Biologique", ICSN (Gif-sur-Yvette, Dr. T. SEVENET)
- Department of Medicinal Chemistry de l'Université de Strathclyde (Glasgow, Pr. R. WAIGH)
- Université de Genève (Pr. K. HOSTETTMANN)
- Université Fédérale du Parana, Curitiba, Institut Polytechnique (Brésil) : constantes de stabilité des complexes de la vitamine D, (Dr. A.L. MERCÉ).
- Universités d'Alger et de Sétif (Algérie).
- Coopération industrielle : INTERVET (Beaucouzé, 49), KROMATON (Angers, 49), ADN (Ste Gemmes sur Loire, 49).

PUBLICATIONS RÉCENTES

Novel Polydentate Phosphonic Acids: Protonation and Stability Constants of complexes with Fe(III), Cu(II) in Aqueous Medium.

N. Aliouane, S. Chafaa, T. Douadi, J.J. Hélesbeux, M. A. Khan, O. Duval, G. Bouet
Heteroatom Chemistry (2010), Published Online, DOI: 10.1002/hc.20575

Synthesis, crystal structure, characterization of zinc(II), cadmium(II) complexes with 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone (3TTSC). Biological activities of 3TTSC and its complexes

K. Alomar, A. Landreau, M. Kempf, M.A. Khan, M. Allain, G. Bouet.
Journal of Inorganic Biochemistry (2010), **104**(4), 397-404.

Vitamin D₃ and analogs and their complexes with metal ions.

G. Bouet, M.A. Khan

Chapter in « *Molecular and Supramolecular Bioinorganic Chemistry. Applications in Medical Sciences* », 2009, ISBN 978-1-60456-679-6, Nova Sciences Publishers, Hauppauge, New-York, USA.

Qualitative study of supramolecular assemblies of β -cyclodextrin and cholecalciferol and the cobalt (II), copper (II) and zinc (II) ions.

A.L. Ramalho-Mercê, J. Nicolini, M.A. Khan, G. Bouet

Carbohydrate Polymers, (2009) **77**, 402-409.

Synthesis, crystal structure, and characterization of 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone and its complexes with cobalt(II), nickel(II) and copper(II)

K. Alomar, M.A. Khan, M. Allain, G. Bouet

Polyhedron (2009), **28**(7), 1273-1280.

Hydroxamate siderophores of *Scedosporium apiospermum*

S. Bertrand, G. Larcher, A. Landreau, P. Richomme, O. Duval, J.-P. Bouchara

Biometals (2009) **22**, 1019-1029

ACTIVITÉS D'ENSEIGNEMENT (SERVICE DE CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE)

M.A. Khan, C. Passirani, G. Bouet

Première année Pharmacie

- Chimie physique : cours 30 h, enseignement dirigé 12 séances de 1 h 30
- Chimie bio inorganique : cours 15 h, enseignement dirigé 4 séances de 1 h 30

Première année Médecine

- Chimie physique : cours 15 h, enseignement dirigé 5 séances de 1 h 00

Deuxième année Pharmacie

- Travaux pratiques « gestes de base » : 4 séances
- Cours de chimie bio inorganique et thérapeutique (12 h)

Autres enseignements

- Option « Analyse et contrôle » : analyse thermique et méthodes électrochimiques
- Option « Internat » : méthodes électrochimiques
- M1 Innovations en formes pharmaceutiques (12 h), M2 Formulation (10 h), physico-chimie des polymères.

Mise en place de la première année commune aux formations de santé

- UE1 : structure de la matière, thermodynamique, équilibres, notions de cinétique (13 h)
- UE spécifique « Pharmacie » : compléments de cinétique, eau, état solide, complexes (10 h)

Synthèse, structure de complexes de la thiéno[2,3-*d*]pyridazine avec le zinc (II) à partir de la bis-thiosemicarbazone du thiophène-2,3 dialdéhyde

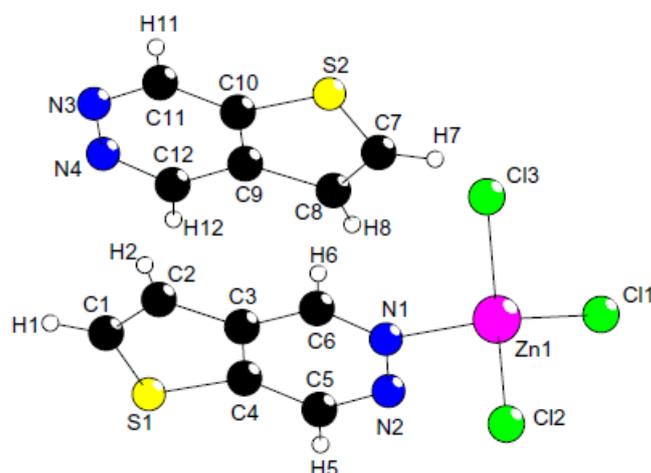
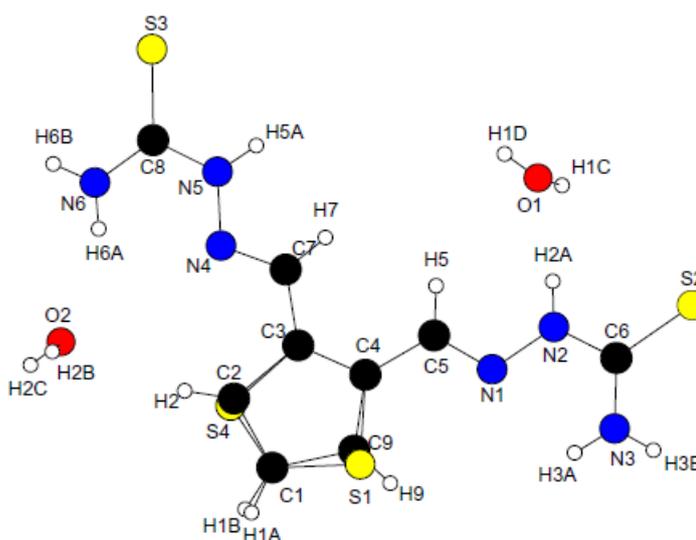
Kusai Alomar^a, Magali Allain^b, Pascal Richomme^a, Gilles Bouet^a

^a Laboratoire SONAS, EA 921, Université d'Angers, IFR QUASAV 149, UFR Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé, 16 Boulevard Daviers, F-49045 Angers cedex 01

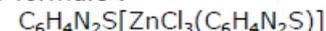
^b Institut des Sciences et Technologies Moléculaires d'Angers MOLTECH ANJOU (CIMA), UMR CNRS 6200 – Université d'Angers, 2, Boulevard Lavoisier, 49045 Angers cedex 01

Un nouveau complexe de zinc(II) avec la thiéno[2,3-*d*]pyridazine a été synthétisé à partir de la bis-thiosemicarbazone du thiophène-2,3 dialdéhyde. Le complexe et les ligands ont été caractérisés notamment grâce à l'analyse élémentaire, la spectroscopie infrarouge, la RMN et la cristallographie.

Le ligand bis-thiosemicarbazone du thiophène-2,3 dialdéhyde cristallise dans un système triclinique, sa structure est constituée d'une molécule du ligand et de deux molécules d'eau.



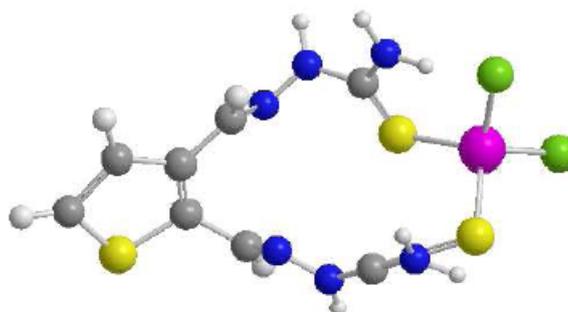
Le complexe de zinc (II) et de la bis-thiosemicarbazone du thiophène 2,3-dialdéhyde préparé à partir de chlorure de zinc (II) anhydre, a pour formule :



et il cristallise dans un système triclinique. La molécule de ce complexe est présentée ci-contre. La molécule organique est la thiéno[2,3-*d*]pyridazine.

De même, chauffée en milieu acide, la bis-thiosemicarbazone du thiophène 2,3-dialdéhyde donne la thiéno[2,3-*d*]pyridazine. Celle-ci cristallise dans un système trigonal.

En revanche, quand le complexe est préparé à partir de chlorure de zinc (II) hydraté, il n'y a pas formation de la thiéno[2,3-*d*]pyridazine et la bis-thiosemicarbazone du thiophène-2,3 dialdéhyde ne se cyclise pas et le complexe a la structure ci-contre.



CHIMIE DE COORDINATION
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES et INGENIERIE de la SANTE

16 Boulevard Daviers, 49045 ANGERS Cedex 01
Téléphone : 02 41 22 66 00 ; Télécopie : 02 41 22 66 34

Laboratoire : Sans label
Responsable : Dr Mustayeen A. KHAN
Stagiaires : Dr Abdelghani CHIBOUB-FELLAH, Dr Embarek BENTOUHAMI,
Dr Ana Lucia RAMALHO MERCÊ, Dr Constantin MATEESCU.

Thématique de recherche :

Etude analytique des complexes des métaux de transition 3d.

Collaborations :

- Laboratoire de Chimie physique, Université de Tlemcin, 13000 Tlemcin, Algérie.
- Département de Génie des Procédés, Faculté des Sciences de l'Ingénieur, Université Ferhat Abbas, 19000 Sétif, Algérie.
- Department of Chemistry, Polytechnical Centre, University of Curitiba, Brazil.
- Banat's University of Agricultural Sciences, Faculty of Food Processing Technology, Timisoara, Roumanie.

Enseignement :

En premier cycle d'études : Chimie générale, chimie physique, chimie bio-ionrganique – Cours, travaux dirigés, travaux pratiques.

Publications scientifiques depuis 2009

1. Chapitre de livre : Vitamin D3 and analogs and their complexes with metal ions.
G. BOUET, M.A. KHAN.
Molecular and Supramolecular Bioinorganic Chemistry : Applications in Medicinal Sciences (ISBN : 978-1-60456-679-6), Nova Science Publishers, Hauppauge, New York, U.S.A., 2009.
2. Qualitative study of supramolecular assemblies of β -cyclodextrin and cholecalciferol and the cobalt(II), copper(II) and zinc(II) ions.
A.L. RAMALHO-MERCE, J. NICOLINI, M.A. KHAN, G. BOUET.
Carbohydrate Polymers, 2009, **77**, 402-409.
3. Synthesis, crystal structure, and characterization of 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone and its complexes with cobalt(II), nickel(II) and copper(II).
K. AL OMAR, M.A. KHAN, M. ALLAIN, G. BOUET.
Polyhedron, 2009, **28**, 1273-1280.
4. Chloro complexes of cobalt(II) in aprotic solvents and stability and structural modifications due to solvent effects.
A. CHIBOUB-FELLAH, F. VIERLING, J. MEULLEMEESTRE, M.J. SCHWING-WEILL, M.A. KHAN.
J. Coord. Chem., 2009, **62**, 1572-1583.

5. Synthesis, crystal structure, characterization of zinc(II), cadmium(II) complexes with 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone (3TTSCH). Biological activities of 3TTSCH and its complexes.

K. ALOMAR, A. LANDREAU, M. KEMPF, M.A. KHAN, M. ALLAIN, G. BOUET.
J. Inorg. Biochem., 2010, **104**, 397-404.

6. Novel polydentate phosphonic acids : Protonation and stability constants of complexes with Fe(III) and Cu(II) in aqueous medium.

N. ALIOUANE, S. CHAFAA, T. DOUADI, J.-J. HELESBEUX, M.A. KHAN, O. DUVAL, G. BOUET.
Heteroatom Chemistry, 2010, en ligne/sous presse.

7. Synthesis, characterization and electrochemical behaviour of cobalt(II), nickel(II) and cadmium(II) complexes with N2O2 donor ligands derived from 4,4'-diaminobiphenyl and 2-hydroxybenzaldehyde or 2,4-dihydroxybenzaldehyde.

L. SIBOUS, E. BENTOUHAMI, A. MAÏZA, G.M. BOUET, M.A. KHAN.
J. Solution Chem., 2010, sous presse.

8. Synthesis, characterisation, and electrochemical study of thiophene symmetrical Schiff bases and of their cobalt(II) and copper(II) complexes.

S. ISSADI, T. DOUADI, A. ZOUAOUI, S. CHAFAA, G. BOUET, M.A. KHAN.
Synth. React. Inorg. Met.-Org. Nano-Met. Chem. (anciennement Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.), soumise.

9. Synthesis of picolinic acid hydrazide and its complexation with copper(II) ions in methanol solutions.

S. BENHAMMADI, A.A. OTHMAN, K. AL OMAR, G.M. BOUET, M.A. KHAN.
Comptes Rendus Chim., soumise.

* * * * *

BORDEAUX

ENSEIGNEMENT

Equipe Pédagogique de Chimie Physique et Minérale

C. Jarry (Pr.) ; J.-M. Léger (Pr.)
I. Forfar (MCU) ; J. Guillon (MCU) ; M. Marchivie (MCU) ; L. Azema (MCU)
S. Belisle Fabre (ITRF) - S. Massip (ITRF)
E. Dubourg (ASU 30%)

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Chimie Physique et Minérale

1^{ère} année de Pharmacie (cours, ED)

2^{ème} année de Pharmacie (cours, ED, TP)

Chimie Bioinorganique

4^{ème} année de Pharmacie : UE BPCP (Préparation à l'Internat) (cours, ED)

Pharmacochimie

DIU Pharmacologie et Pharmacocinétique (cours)

DU Pharmacochimie fondamentale et clinique (cours)

UE Recherche :

- Chimiothérapie anticancéreuse, de la molécule au mécanisme d'action (cours et ED)
- Nouvelles approches pharmacochimiques pour le traitement des cancers (cours et ED)
-

Cristallographie

UE Industrie : La diffraction RX comme outil d'étude dans l'industrie pharmaceutique

UE Recherche : La diffraction RX comme outil d'étude des biomolécules

Informatique

2^{ème} année de Pharmacie (ED) : C2i niveau 1

UFR des Sciences de la Vie

Chimie Inorganique

L2 de Biochimie(cours, ED)

RECHERCHE

EA 4138 Pharmacochimie

UFR des Sciences Pharmaceutiques - 146, rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux cedex
Tél : 05 57 57 46 95 - Fax : 05 57 57 13 52

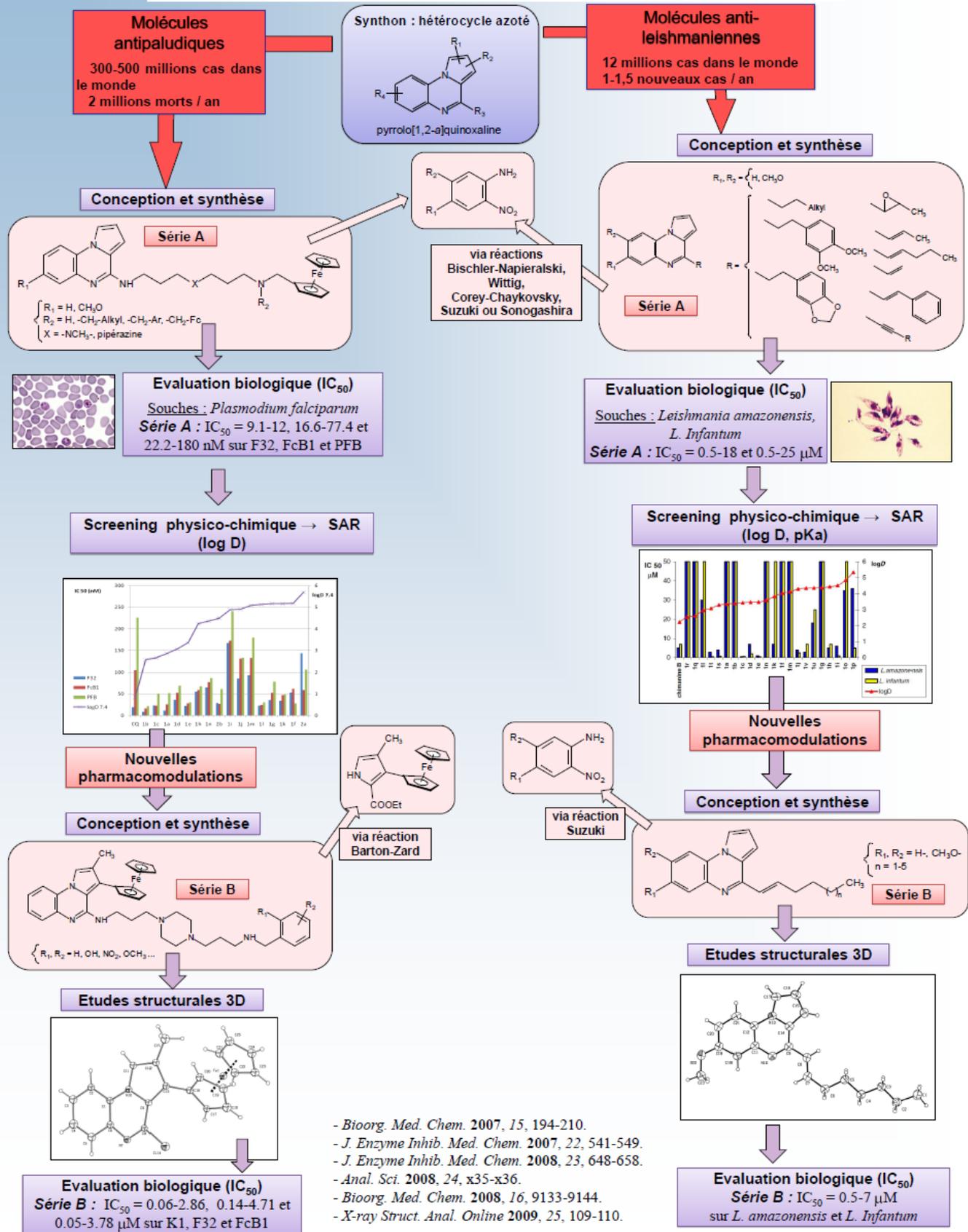
C. Jarry (Pr.) ; J.-M. Léger (Pr.)
I. Forfar (MCU) ; J. Guillon (MCU) ; S. Moreau ; M. Marchivie (MCU)
S. Belisle Fabre (ITRF) - S. Massip (ITRF) - A. Lagardère (ITRF)
E. Dubourg (ASU 30%)
JJ Bosc (PostDoctorant) ; A. Chodoeva (PostDoctorant)

Thèmes de recherche

Pharmacochimie
Conception et synthèse d'agents thérapeutiques
Relation structure-activité - Modélisation moléculaire
Détermination de paramètres de lipophilie
Détermination structurale
Radiocristallographie - Polymorphisme

EA 4138 - Pharmacochimie - Publications 2009

- 1- C. BIOT, N. CHAVAIN, F. DUBAR, B. PRADINES, X. TRIVELLI, J. BROCARD, I. FORFAR, D. DIVE.
Structure-activity relationships of 4-*N*-substituted ferroquine analogues. Time to re-evaluate the mechanism of action of ferroquine.
J. Organomet. Chem. **2009**, 694, 845-854.
- 2- J. GUILLON, S. BELISLE FABRE, V. DESPLAT, J.-M. LEGER, I. FORFAR, C. JARRY.
Second Polymorph of 7-Methoxy-4-[(*E*)-oct-1-enyl]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.
X-Ray Struct. Anal. Online **2009**, 25, 109-110.
- 3- C. JARMOUMI, B. LAKHRISSE, D. MONDIEIG, P. NEGRIER, J.-M. LEGER, S. MASSIP, Z. LAZAR, B. BENALI, M. MASSOUI, EL M. ESSASSI
Synthesis and X-ray structures of unexpected 2-*O*-(5-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene- α -D-glucufuranos-5-yloxy)quinoxalines.
J. Phys. Org. Chem. **2009**, 22, 585-592.
- 4- A.G.L. OLIVE, G. RAFFY, H. ALLOUCHI, J.-M. LEGER, A. DEL GUERZO, J.-P. DESVERGNE.
Striking correlation between the unusual trigonal crystal packing and the ability to self-assemble into nanofibers of 2,3-di-*n*-alkyloxanthracenes.
Langmuir **2009**, 25, 8606-8614.
- 5- A. TIKAD, S. ROUTIER, M. AKSSIRA, J.-M. LEGER, C. JARRY, G. GUILLAUMET
Efficient Synthesis of 2-Substituted Pyrido[3,2-*d*]pyrimidines Involving S_NAr and Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions.
Synthesis **2009**, 14, 2379-2384.
- 6- O.-I. PATRICIU, A.-L. FINARU, S. MASSIP, J.-M. LEGER, C. JARRY, G. GUILLAUMET.
Efficient and selective method for the synthesis of dihydrodipyridopyrazines based on the Pd-catalyzed amination of halopyridines.
Eur. J. Org. Chem. **2009**, 22, 3753-3764.
- 7- M. D. MOSSALAYI, I. VOULDOUKIS, M. MAMANI-MATSUDA, T. KAUSS, J. GUILLON, J. MAUGEIN, D. MOYNET, J. RAMBERT, V. DESPLAT, D. MAZIER, P. VINCEDEAU, D. MALVY.
CD23 mediates anti-mycobacterial activity of human macrophages.
Infect. Immun. **2009**, 77, 5537-5542.
- 8- L. LATXAGUE, C. CHANSEAU, M.-C. DURRIEU, S. MASSIP, J.-M. LEGER
Synthesis and Crystal Structure of 2,2'-[(Allylimino)diethane-2,1-diyl]bisphthalimide
X-Ray Struct. Anal. Online **2009**, 25, x55-x56.
- 9- V. MAURIZOT, S. MASSIP, J.-M. LÉGER, G. DÉLÉRIS
Cylindrical sheet formation of oligo-*meta*-aniline foldamers.
Chem. Commun. **2009**, 38, 5698-5700.
- 10- B. BAPTISTE, F. GODDE, I. HUC
How can folded biopolymers and synthetic foldamers recognize each other?
ChemBioChem **2009**, 10, 1765-1767.



La radiocristallographie : des collaborations pour la connaissance de l'état solide et la validation de voies originales de synthèse

Jean-Michel Leger, Mathieu Marchivie & Stéphane Massip
EA 4138 – Pharmacochimie, UFR des Sciences Pharmaceutiques,
Université Victor Segalen Bordeaux 2

Notre Equipe d'Accueil s'est spécialisée dans la détermination tridimensionnelle par RX de molécules originales à visée thérapeutique. L'EA est doté de 2 diffractomètres Brüker avec générateurs Haute Fréquence : un CAD4 Enraf Nonius pour les monocristaux et un D5005 pour les poudres. Nous avons également acquis un diffractomètre R-Axis Rigaku à anode tournante avec plaque image, en collaboration avec l'Institut Européen de Chimie et de Biologie.

Ce poster présente quelques exemples de travaux réalisés dans l'objectif d'apporter des informations structurales sur des familles de molécules diverses tant pour confirmer les voies de synthèse originales que pour en extraire des relations structure-propriété.

Nous travaillons ainsi sur le monocristal pour déterminer les structures 3D, les configurations absolues et le polymorphisme cristallin. En effet, la radiocristallographie est la seule science permettant d'une part, d'accéder sans ambiguïté à la configuration absolue des molécules chirales et d'autre part, de caractériser le polymorphisme cristallin.

Notre expérience nous a également permis de tisser des liens durables avec certaines entreprises principalement dans le domaine du médicament.

LA DIFFRACTION DES RAYONS X COMME OUTIL D'ETUDES

Jean-Michel Leger, Mathieu Marchivie, Stéphane Massip, Jean Guillon, Isabelle Forfar, Stéphane Moreau, Annie Lagardère, Solène Belisle Fabre & Christian Jarry

EA 4138 – Pharmacochimie, UFR des Sciences Pharmaceutiques,
Université Victor Segalen Bordeaux 2

Notre Equipe d'Accueil est doté d'un diffractomètre automatique CAD4 Enraf Nonius. Depuis 2004, En collaboration avec l'IECB, nous avons également été doté d'un diffractomètre R-Axis MSC-Rigaku équipé d'une anode tournante et d'un dispositif cryo pour des mesures jusqu'à -180°C. Ce dernier appareil nous permet de résoudre des structures à l'échelle atomique de protéomimes de poids moléculaire supérieur à 10 Kda à partir de monocristaux.

De fait, l'obtention de cristaux de bonne qualité nous conduit à adapter les méthodes de cristallisation aux molécules étudiées.

Depuis 2008, notre équipe a fait l'acquisition d'un diffractomètre de poudre D5005. Cet appareil est orienté vers la caractérisation des formes cristallines de principes actifs et d'excipients. Initialement, l'utilisation de cet appareil, dédié pour former les futurs acteurs des filières Recherche et Industrie sur les problèmes liés à l'état solide, nous a permis de développer des liens forts avec les industriels de la santé.

Conception et caractérisation de foldamères : vers la compréhension du repliement moléculaire

Benoît Baptiste^a, Jean-Michel Leger^a, Mathieu Marchivie^a, Stéphane Massip^a & Ivan Huc^b

^a EA 4138 - Pharmacochimie, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, FRANCE.

^b Chimie et Biologie des Membranes et Nano-objets, UMR CNRS 5248, Institut Européen de Chimie et Biologie, 2 Rue Robert Escarpit, 33607 PESSAC Cedex, FRANCE.

Une particularité commune à de nombreuses biomolécules réside dans leur aptitude à s'auto organiser selon des motifs structuraux stables et définis. Leurs activités et diverses fonctions en sont entièrement dépendantes ce qui souligne leur importance. De manière plus générale, la notion de « foldamères » a été introduite pour définir tous les polymères et oligomères capables d'adopter une conformation tridimensionnelle ordonnée. Les biomolécules telles que les protéines et les acides nucléiques appartiennent à cette famille ; on pourrait les appeler par extension des biofoldamères.

Parmi les différents états d'organisation des protéines, les hélices et les feuillets bêta sont des structures secondaires d'intérêt que les chimistes tentent d'imiter par la conception de foldamères synthétiques.

La caractérisation de tels oligomères pourrait nous amener vers une meilleure compréhension des phénomènes de repliement des biomolécules et à la conception de composés capables d'interactions spécifiques avec l'ADN ou des protéines.

C'est dans cette démarche de mimétisme des systèmes biologiques que s'inscrit le travail de notre groupe au travers de la synthèse d'oligomères constitués alternativement d'unités 2,6 diaminopyridine et de l'acide 2,6 pyridinedicarboxylique. Ces composés ont la propriété d'adopter une structure hélicoïdale stable en solution, qui peut s'hybrider pour former des doubles hélices.

CLERMONT-FERRAND



Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand
Laboratoire de Chimie Physique et Minérale



✉ 28, place Henri Dunant - BP 38 - 63001 Clermont-Ferrand cedex 01

☎ 04 73 17 80 00

Site Internet : <http://pharmacie.u-clermont1.fr/chimiephysique>

📠 04 73 17 80 01

E-mail : jacques.metin@u-clermont1.fr

Personnel

Jacques MÉTIN, Pr (Responsable)

Philippe AUZELOUX, MCU

Michael VAITILINGOM, Moniteur

Vincent GAUMET, MCU

Fernand LEAL, Assistant Ingénieur

Magali VIVIER, MCU

Ariane BAUFOND, Adjoint Technique

Activités pédagogiques

• Formation commune de base

Chimie Physique	cours	T.D.	T.P.
1 ^{ère} année de Pharmacie	44	18	-
1 ^{ère} année de Médecine	17	6	-
Année préparatoire à l'école de Masso-Kinésithérapie	17	6	-
1 ^{ère} année de Licence Sciences, Technologies, Santé mention Biologie*	20	18	12
D.U. préparatoire aux parcours Nutrition et Pharmacologie de la Licence STS pour étudiants étrangers	25	-	-

Chimie Générale et Minérale

2 ^{ème} année de Pharmacie	33	6	9
-------------------------------------	----	---	---

Médicaments radiopharmaceutiques

L3 Pro "Production et Ingénierie Pharmaceutique"	3		
--	---	--	--

Travaux pratiques d'apprentissage des techniques et gestes de base

2 ^{ème} année de Pharmacie	<i>Initiation à la manipulation</i>	9
	<i>Instrumentation</i>	3
	<i>Gestes de base en Chimie</i>	9

• Unités d'Enseignement optionnelles (U.E.)

	cours	T.D.	T.P.
3 ^{ème} année de Pharmacie :			
Analyse instrumentale et structurale (U.E. F2)	10	5	-
4 ^{ème} année de Pharmacie :			
Préformulation du principe actif (U.E. F3)	2	-	2
M2 : 2 ^{ème} année master Sciences du médicament	4		
Biotraceurs (UE O11)			
Stages Recherche M1 "étudiants en santé"		8 semaines	
Stage Recherche M2 "sciences du médicament"		6 mois	

* Enseignements mutualisés Université d'Auvergne - Université Blaise Pascal

Activités de recherche

Le laboratoire de Chimie Physique et Minérale de la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand fait partie de l'unité mixte de recherche 990 Inserm-UdA, **‘‘Imagerie moléculaire et thérapie vectorisée’’** dirigée par le Dr. Jean-Michel Chezal.

Les travaux menés au laboratoire s'articulent autour de la vectorisation de molécules d'intérêt vers le cartilage pour des applications diagnostiques et/ou thérapeutiques de l'arthrose et du chondrosarcome. Cette stratégie de vectorisation vers les protéoglycanes du cartilage a été entreprise depuis la découverte de l'affinité de la fonction ammonium quaternaire pour ces molécules : en effet, la fonction ammonium quaternaire se lie sélectivement aux groupements anioniques des protéoglycanes qui sont retrouvés en majorité dans les tissus cartilagineux. Cette propriété leur confère une application particulièrement prometteuse pour :

(i) **La vectorisation de radioisotopes pour l'imagerie diagnostique et le suivi des pathologies dégénératives et cancéreuses du cartilage.**

Les études entreprises depuis plusieurs années ont abouti à la sélection d'un radiotracer, désigné $^{99m}\text{Tc-NTP 15-5}$, qui combine à la structure ammonium quaternaire une fonction chélatante permettant la complexation du technétium-99m. Nous disposons actuellement d'un kit de radiomarquage, et nous poursuivons l'objectif d'un dépôt de dossier de médicament expérimental.

Cette étude est actuellement poursuivie en remplaçant l'isotope gamma par un isotope émetteur β^+ tel que le ^{64}Cu . Ceci permettrait de disposer d'un radiotracer pour l'imagerie fonctionnelle *in vivo* des protéoglycanes en TEPscan. Une synthèse d'analogues de la NTP 15-5 est entreprise en vue d'optimiser la complexation des ions Cu^{2+} .

(ii) **La vectorisation de principes actifs pour une prise en charge thérapeutique spécifique des pathologies liées au cartilage.**

Ce travail concerne la recherche de thérapeutiques innovantes et spécifiques par la vectorisation de principes actifs sur le cartilage par la liaison d'un groupement ammonium quaternaire sur les protéoglycanes.

Parmi les DMOAD (Disease-Modifying Osteo Arthritis Drugs) ou chondroprotecteurs, plusieurs études expérimentales ont souligné l'intérêt des inhibiteurs de MMP, tels que, par exemple, la doxycycline, qui semble freiner la dégradation du cartilage. Cependant l'exploitation clinique de ces molécules pose un réel problème du fait de la distribution ubiquitaire des cibles MMP. Dans ce contexte, le concept de vectorisation de ces molécules vers le cartilage par une structure ammonium quaternaire prend tout son intérêt. La synthèse d'inhibiteurs potentiels de MMP vectorisés a été initiée.

En parallèle de ces travaux, notre UMR s'est récemment équipé pour la synthèse chimique avec des radio-isotopes à vie courte (automate Raytest Synchrom R&D, enceintes blindées Comecer MIP-1 et Manuela). Nous travaillons ainsi à la mise au point de nouveaux traceurs émetteur de positons (fluor-18) destinés aux explorations PET dans le cadre du dépistage précoce et du suivi des mélanomes malins. Ce sujet fera l'objet d'une présentation par affiche.

Publications depuis 2008 dans des revues internationales

N. DESBOIS, M. GARDETTE, J. PAPON, P. LABARRE, A. MAISONIAL, P. AUZELOUX, C. LARTIGUE, B. BOUCHON, E. DEBITON, Y. BLACHE, O. CHAVIGNON, J.-C. TEULADE, J. MAUBLANT, J.-C. MADELMONT, N. MOINS, J.-M. CHEZAL

Design, synthesis and preliminary biological evaluation of acridine compounds as potential agents for a combined targeted chemo-radionuclide therapy approach to melanoma
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, **16(16)**, 7671-7690.

R. AFFANI, P. AUZELOUX, J.-C. MADELMONT, D. DUGAT

Macrocyclic 14-membered ring diketal diamines: Synthesis, conformational analysis and Tc-99m radiolabeling evaluation

European Journal Of Organic Chemistry, 2008, **12**, 2003-2008.

E. MIOT-NOIRAUT, A. VIDAL, P. AUZELOUX, J.-C. MADELMONT, J. MAUBLANT, N. MOINS

First *In Vivo* SPECT Imaging of Mouse Femorotibial Cartilage Using ^{99m}Tc-NTP 15-5

Molecular Imaging, 2008, **7** (6), 263-271.

M. VIVIER, M. RAPP, J. PAPON, P. LABARRE, M.-J. GALMIER, J. SAUZIÈRE, J.-C. MADELMONT

Synthesis, radiosynthesis, and biological evaluation of new proteasome inhibitors in a tumor targeting approach

Journal Of Medicinal Chemistry, 2008, **51(4)**, 1043-1047.

V. GAUMET, V. WEBER, V.P. ZAITSEV, M. MADESCLAIRE

(2*R*,3*S*)-2-Ammonio-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propanoic acid chloride monohydrate.

Acta Crystallographica, 2008, **E64**, o1003-o1004.

N. MASURIER, E. MOREAU, C. LARTIGUE, V. GAUMET, J.-M. CHEZAL, A. HEITZ, J.-C. TEULADE, O. CHAVIGNON

New Opportunities with the Duff Reaction.

Journal of Organic Chemistry, 2008, **73**, 5989-5992.

F. CACHIN, J.-M. CHEZAL, E. MIOT-NOIRAUT, N. MOINS, P. AUZELOUX, A. VIDAL, M. BONNET-DUQUENNOY, S. BOIGARD, M. FILAIRE, D. MESTA, A. KELLY, C. MERLIN, F. REDINI, M. D'INCAN, J.-C. MADELMONT, A. VEYRE, J. MAUBLANT

Nouveaux traceurs TEMP : exemple des traceurs des protéoglycanes et de la mélanine.

Médecine Nucléaire, 2009, **33**, 161-169.

E. MIOT-NOIRAUT, A. VIDAL, F. GOUIN, P. AUZELOUX, N. MOINS, J. MAUBLANT, S. ASKIENAZY, D. HEYMANN, F. REDINI, J.-M. CHEZAL

Experimental validation of ^{99m}Tc-NTP 15-5 as a SPECT radiotracer for in vivo assessment of degenerative and tumoural pathologies of cartilage.

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2009, **36** Suppl 2, S241: OP 423.

Brevet 2008

J. NEYTS, J. PAESHUYSE, O. CHAVIGNON, J.-M. CHEZAL, V. GAUMET, A. GUEIFFIER, J.-C. TEULADE
Imidazo[1,2-a]pyrrolo[3,2-c]pyridine compounds useful as pestivirus inhibitors

International Application Number : PCT/BE2007/000127

International Publication Number : WO 2008/070937

International Publication Date : 19 june 2008

International Patent Classification : C07D 471/04(2006.1) A61K 31/4355(2006.1)

Vectorisation par la fonction ammonium quaternaire de structures inhibitrices de métalloprotéases vers les protéoglycane du cartilage.

Vivier M., Vidal A., Galmier M.J., Weber V., Metin J., Miot-Noirault, E. Chezal J.M.

Clermont Université, Université d'Auvergne, Imagerie moléculaire et thérapie vectorisée, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France. Inserm, U 990, F-63000 Clermont-Ferrand, France. Centre Jean Perrin, F-63011 Clermont-Ferrand, France.

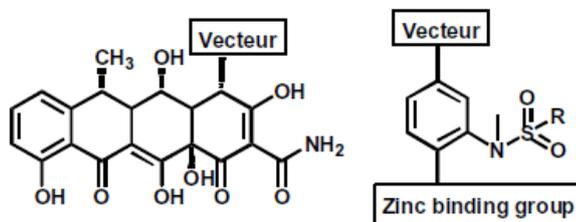
Il existe un réel manque de spécificité de la prise en charge thérapeutique des pathologies dégénératives (arthrose) et tumorales (chondrosarcome) du cartilage. L'arthrose est une maladie dégénérative articulaire se caractérisant par l'altération des articulations. La prévalence de l'arthrose est estimée à environ 10% de la population totale, et le nombre de personnes qui en souffrent en France est évalué entre 9 et 10 millions.[1] Or il n'existe actuellement que des traitements symptomatiques de cette pathologie (AINS, AIS). Le chondrosarcome quant à lui est une maladie orpheline au pronostic redoutable pour laquelle la spécificité des traitements doit être améliorée.[2]

Dans ce contexte, de nouvelles molécules ont été développées visant à intervenir sur les processus de signalisation cellulaire aboutissant à la dégradation du cartilage dans l'arthrose ou à sa prolifération dans le cas du chondrosarcome.[3]

Parmi les différentes cibles visées se trouvent les métalloprotéases (MMP). En effet, ces dernières sont une classe importante de métalloenzymes zinc-dépendantes intervenant dans le métabolisme protéique de différents tissus dont le cartilage. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de ces enzymes a conduit à de puissants cytotoxiques utilisables pour le traitement du chondrosarcome (inhibiteurs de MMP1, MMP2 ou MMP9). L'efficacité thérapeutique d'inhibiteurs de MMP 13 a également été mise en évidence dans l'arthrose expérimentale mais leurs applications chez l'homme restent en suspens.[4] En effet, ces cibles cellulaires sont ubiquitaires ce qui entraînent de nombreux effets indésirables : toxicités musculosquelettique et hépatique, thrombocytopenie ...

Afin de pallier à ce problème nous avons choisi de mettre à profit l'affinité des structures ammonium quaternaires pour les groupements anioniques des protéoglycane dans le but de proposer une stratégie de vectorisation des inhibiteurs de MMP vers le cartilage.[5]

Nos travaux ont portés sur la vectorisation de deux types d'inhibiteurs : un dérivé ammonium quaternaire d'inhibiteur de la synthèse de MMP (i.e. doxycycline) et un inhibiteur du site catalytique de MMP (i.e. dérivés d'arylsulfonamide).



La synthèse de ces deux types de structures a été initiée en s'appuyant pour la détermination structurale des produits synthétisés sur des analyses de spectrométrie de R.M.N. et sur une étude de fragmentation en spectrométrie de masse (ESI-trappe ionique). Ces composés seront testés *in vitro* sur MMP purifiée puis *in vivo* sur rat ayant subi une ménisectomie unilatérale partielle ou ayant développé un chondrosarcome afin de vérifier la conservation de leur activité anti-MMP d'une part et l'efficacité de la vectorisation de ces composés d'autre part.

[1] a) Claude Le Pen, Camille Reygrobellet, Isabelle Gérentes ; Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France. Étude COART 1 France ; Revue du Rhumatisme, **2005**, 72, 1326-1330 ; b) Reginster JY ; The prevalence and burden of osteoarthritis ; *Rheumatology*, **2002**, 41 :3-6.

[2] Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD, *et al.* ; The clinical approach towards Chondrosarcoma ; *Oncologist*, **2008**, 13, 320-329.

[3] a) Per Qvist, Anne-Christine Bay-Jensen, Claus Christiansen, Erik B. Dam, Philippe Pastoureau, Morten A. Karsdal. ; The disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD) : Is it in the horizon ? ; Pharmacological Research ; **2008**, 58, 1-7 ; b) Richette P, Bardin T. Structure-modifying agents for osteoarthritis : an update ; *Joint bone Spine* ; **2004**, 71, 18-23.

[4] a) Massimo Sabatini, Christophe Lesur, Marie Thomas, Agne's Chomel, Philippe Anract, Guillaume de Nanteuil, Philippe Pastoureau. Effect of Inhibition of Matrix Metalloproteinases on Cartilage Loss In Vitro and in a Guinea Pig Model of Osteoarthritis. ARTHRITIS & RHEUMATISM ; January **2005**, 52, 1, 171-180 ; b) Satya P. ; Gupta. Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on Zinc-Containing Metalloproteinase Inhibitors ; Chem. Rev. ; **2007**, 107, 3042-3087.

[5] a) Larsson B, Nilsson M, Tjalve H. The binding of inorganic and organic cations and H⁺ to cartilage in vitro. *Biochem Pharmacol* ; **1981**, 30: 2963-2970. b) Aurelien Vidal, Massimo Sabatini, Gaëlle Rolland-Valognes, Pierre Renard, Jean-Claude Madelmont, Emmanuelle Mounetou ; Synthesis and in vitro evaluation of targeted tetracycline derivatives: Effects on inhibition of matrix metalloproteinases; Bioorganic & Medicinal Chemistry ; **2007**, 15, 2368-2374.

DIJON

U.F.R. SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Laboratoire de Chimie Bioinorganique

7 Bvd Jeanne d'Arc

21078 DIJON Cedex

ENSEIGNANTS

Prof. Bernard CHAILLOT (bernard.chailLOT@u-bourgogne.fr ; tél : 03 80 39 32 19)

MCU Frédéric BOUYER (frederic.bouyer@u-bourgogne.fr ; tél : 03 80 39 91 10)

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT

1^{ère} année de Pharmacie: Formation commune de base

55h de cours de chimie-physique et chimie générale

30h d'ED de chimie-physique et chimie générale

2^{ème} année de Pharmacie: Formation commune de base

20h de cours de chimie-physique et chimie inorganique

15h d'ED de chimie-physique et chimie inorganique

24h de TP de chimie-physique

4^{ème} année : de Pharmacie U.E. Optionnel

« Développement du médicament : de leur mise en forme vers leur évaluation pharmacologique »

8h de cours (physico-chimie des polymères, polymorphisme...) et 15 h de TP

ACTIVITES DE RECHERCHE

Description des activités de recherche de Frédéric Bouyer

Lieu : Laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne (ICB)

U.M.R. 5209 CNRS – Université de Bourgogne.

Equipe « matériaux nanostructurés : Phénomènes à l'Interface »

9 av. Alain Savary

BP 47870

21078 DIJON CEDEX

A/ Elaboration de nanoparticules fonctionnelles en vue d'applications pharmaceutiques.

Dans le cadre de ce projet, l'objectif est d'élaborer des nanoparticules d'oxyde de fer ou de ferrites possédant des propriétés superparamagnétiques et de les fonctionnaliser afin d'améliorer leur biodisponibilité pour une application en imagerie médicale (agents de contraste). Différentes voies de synthèse sont envisagées : voie chimie douce (traditionnelle ou par voie micellaire inverse), par voie hydrothermale ou eau-supercritique.

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'un G.I.E PharmImage® dont l'objectif est de concevoir et d'étudier l'efficacité de futurs traitements, principalement dans les domaines de l'oncologie et de la cardiologie.

B/ Elaboration de nanoparticules de silice pour des applications pharmaceutiques.

L'objectif de ce projet, en collaboration avec l'équipe AVENIR de l'INSERM U866, est d'encapsuler *in situ* dans des nanoparticules de silice, obtenues par combinaison de la voie sol-gel et de la voie microémulsion, une molécule reconnue pour son efficacité dans le traitement de certains cancers solides, le cisplatine (CDDP). L'encapsulation a pour but d'améliorer le transport du cisplatine dans les cellules tumorales et ainsi d'augmenter sa concentration et donc son efficacité tout en réduisant ses effets secondaires.

Divers paramètres de synthèse ont été optimisés afin d'obtenir des nanoparticules de silice de taille comprise entre 20 et 150 nm, critères requis pour accumuler spécifiquement les nanoparticules dans les cellules tumorales via l'effet EPR sans pour autant induire des réactions inflammatoires engendrées par l'internalisation de particules de taille plus importante. Des premiers tests ont montré que les nanoparticules de silice sans CDDP étaient internalisées dans des cellules de colon humain et n'étaient pas cytotoxiques. L'encapsulation de CDDP dans les nanoparticules de silice a été réalisée. Des études sur les cinétiques de libération du CDDP sont en cours.

Publications

- L. Maurizi, H. Bisht, **F. Bouyer**, and N. Millot, *Easy Route to Functionalize Iron Oxide Nanoparticles via Long-Term Stable Thiol Groups*, Langmuir [25] 16 (2009) 8857-8859.
- D. Ortiz de Zarate, **F. Bouyer**, H. Zschiedrich, P. J. Kooyman, P. Trens, J. Lapichella, R. Durand, C. Guillem, and E. Prouzet, *Micromesoporous Monolithic Al-MSU with a Widely Variable Content of Aluminum Leading to Tunable Acidity*, Chemistry of Materials 20 (2008) 1410-1420.
- J. J. Lahet, F. Lenfant, C. Courderot-Masuyer, **F. Bouyer**, J. Cordelier, A. Bureau, M. Freysz and B. Chaillot, *Comparison of three methods for oxidative stress-induced potassium efflux measurement*, Biomedicine & Pharmacotherapy 61 (2007) 423-426. IF = 2.198.
- **F. Bouyer**, C. Gérardin, T. Chopin, and F. Fajula, *Hydrophilic block copolymer-directed growth of lanthanum hydroxide nanoparticles*, New Journal of Chemistry 30 [3] (2006) 399-408.
- D. Barbier-Baudry, **F. Bouyer**, A. S. Madureira Bruno, and M. Visseaux, *Lanthanide Borohydrido complexes for MMA polymerisation: syndio- vs iso- stereocontrol*, Applied Organometallic Chemistry [20] (2006) 24-31.

GRENOBLE

UFR de Pharmacie de Grenoble

Equipe de recherche « Médicaments et Acides Nucléiques » (EMAN)

Département de Pharmacochimie Moléculaire (DPM)

UMR 5063 CNRS/Université de Grenoble

Institut de Chimie Moléculaire de Grenoble (ICMG) FR CNRS 2607

Isabelle BAUSSANNE CR CNRS (80%), Jean-Luc DECOUT PU (85^{ème} section), Martine DEMEUNYNCK DR CNRS (depuis janv. 2010), Pierre-Alexis GAUCHARD PrAg, Marie-Ange LESPINASSE Technicienne (depuis nov. 2009), Marine PEUCHMAUR MCU (86^{ème} section, depuis sept. 2009), Cécile VANHAVERBEKE MCU (85^{ème} section, 80%) ; Post-doctorants : Stéphane PAUTUS ; Brice-Loïc RENARD ; Doctorants : Bruno MAURIN ; Louis ZIMMERMANN.

Enseignement

L1 Santé : Chimie Physique (cours sur DVD, Séances de Questions-Réponses, tutorat)
PCEP 2 : Chimie Inorganique et Bio-inorganique, TP coordonnés « Métrologie Méthodologie »
PCEP 4 : Enseignements coordonnés « Anti-infectieux » et « Anticancéreux »
Master Médecine-Pharmacie « Ingénierie pour la Santé et Médicament » : UE de M1
UE « Internat » : rayons X, radioactivité, fonctions, dérivation, stéréochimie

Recherche

Synthèse de composés d'intérêt thérapeutique, antiviraux, antibiotiques ou antitumoraux, agissant sur les acides nucléiques ou interférant avec la biosynthèse des acides nucléiques.

- 1- Aminoglycosides antibiotiques ou antiviraux : I. Baussanne, M. Demeunynck, M.-A. Lespinasse, C. Vanhaverbeke, Thèse de L. Zimmermann.
- 2- Thionucléosides antitumoraux ou antiviraux inactivant la ribonucléotide réductase et/ou inhibant la rétro-transcription du VIH : M. Peuchmaur.
- 3- Modifications des bases nucléiques, pharmacologie du canal CFTR/Molécules activatrices et inhibitrices : Thèse de B. Maurin, B.-L. Renard. Inhibiteurs de la polymérase du virus H5N1 : S. Pautus.

Contrats

ANR Physique et Chimie du Vivant (PCV) « Aminosides » 2008-2010, ANR PCV « D-aminochips » 2008-2011, ANR Santé Environnement SEST « Micraptax » 2008-2010, Association « Vaincre la Mucoviscidose » 2009-2010, Centre Franco-Indien pour la Promotion de la Recherche Avancée 2006-2009, EMBL 2009-2010, ANR « Emergence de projets de biotechnologie à fort potentiel de valorisation » 2010-2011.

Collaborations

Collaborations nationales (équipes) : F. Becq UMR 6187 Poitiers ; E. Ennifar et P. Dumas UPR CNRS 9002, Strasbourg ; C. Dumontet, Centre de Recherche sur le Cancer, INSERM U590, Lyon ; C. Jolival et J.-M. Paris UMR 7573, ENS Chimie Paris ; P. Lehn INSERM U613, Brest ; M. Lepoivre, Institut de Biochimie, UMR 8619, Paris Sud, Orsay ; E. Peyrin, DPM ; C. Maechling et B. Spiess UMR 7175, Strasbourg.

Collaborations internationales (équipes) : J. Balzarini, Rega Institute for Medical Research, Université de Leuven, Belgique ; M. Chanson Hôpitaux Universitaires de Genève ; Stephen Cusack et Rob Ruigrok, Institut de Virologie Moléculaire et Structurale, UMR 5233 EMBL/CNRS/UJF-Grenoble I ; M. Göbel, Institut de Chimie Biologique, Université de Francfort, Allemagne ; Marie-Paule Mingeot-Leclercq, Institut de Recherche sur le Médicament, Université Catholique de Louvain, Bruxelles ; V. Pandey, Center for the Study of Emerging and Re-emerging Pathogens, New Jersey Medical School Newark USA ; T. Pathak, Department of Chemistry, Indian Institute of Technology, Kharagpur.

Publications depuis 2008

Covalently bonded DNA aptamer chiral stationary phase for the chromatographic resolution of adenosine. J. Ruta, C. Ravelet, J. Désiré, J.-L. Décout, E. Peyrin. Anal. Bioanal. Chem. 2008, 390, 1051-1057.

Copper(II) complexes of lipophilic aminoglycoside derivatives for the amino acid enantiomeric separation by ligand-exchange liquid chromatography. M. Zaher, I. Baussanne, C. Ravelet, S. Halder, M. Haroun, J. Fize, J.-L. Décout, E. Peyrin. J. Chromatogr. A 2008, 1185, 291-295.

Anti-retroviral and cytostatic activity of 2',3'-dideoxyribonucleotide 3'-disulfides. B. Gerland, J. Désire, J. Balzarini, J.-L. Décout. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 6824-6831.

Competitive affinity capillary electrophoresis assay based on a hybrid pre-incubation/on-capillary mixing format using an enantioselective aptamer as affinity ligand. J. Ruta, C. Ravelet, I. Baussanne, J. Fize, J.-L. Décout, E. Peyrin. *J. Sep. Sci.* 2008, 31, 2239-2243.

Unusual addition of amines to C-2 of vinyl sulfone-modified- β -D-pent-2-enofuranosyl carbohydrates: synthesis of a new class of β -anomeric D-arabino-2,3-Dideoxy-2-aminofuranosides. I. Das, C. G. Suresh, J.-L. Décout, T. Pathak. *Carbohydrate Res.* 2008, 343, 1287-1296.

Chiral ligand-exchange chromatography of amino acids using porous graphitic carbon coated with a dinaphthyl derivative of neamine. M. Zaher, C. Ravelet, I. Baussanne, A. Ravel, C. Grosset, J.-L. Décout, E. Peyrin. *Anal. Bioanal. Chem.* 2009, 393, 655-60.

Enantioseparation by micellar electrokinetic chromatography using a ligand exchange-based chiral pseudostationary phase. M. Zaher, C. Ravelet, C. Vanhaverbeke, I. Baussanne, S. Perrier, J. Fize, J.-L. Décout, E. Peyrin. *Electrophoresis* 2009, 30, 1-5.

Synthesis and transfection properties of a series of lipidic neamine derivatives. T. Le Gall, I. Baussanne, S. Halder, N. Carmoy, T. Montier, P. Lehn, J.-L. Décout. *Bioconjugate Chem.* 2009, 20, 2032-2046.

Synthesis and antimicrobial evaluation of amphiphilic neamine derivatives. I. Baussanne, A. Bussière, S. Halder, C. Ganem-Elbaz, M. Ouberaï, M. Riou, J.-M. Paris, E. Ennifar, M.-P. Mingeot-Leclercq, J.-L. Décout. *J. Med. Chem.* 2010, 59, 119-127.

Identification of a novel water soluble activator of wild-type and F508del CFTR: GPact-11a. J. Bertrand, B. Boucherle, A. Billet, P. Melin-Heschel, L. Dannhoffer, C. Vandebrouk, C. Jayle, C. Routaboul, M.-C. Molina, J.-L. Décout, F. Becq, C. Norez. *Eur. Respir. J.* 2010, sous presse.

Brevets

Preparation of thionucleosides as antiviral and antitumor agents J.-L. Décout, B. Gerland, J. Désiré, M. Lepoivre, J. Balzarini. 27/10/06, FR 2907786, WO 2008 059130. UJF/CNRS.

Chiral selectors for separating enantiomers of a compound. E. Peyrin, J.-L. Décout, C. Ravelet, I. Baussanne. 14/03/07, FR 2913611, WO 2008 132340. UJF/CNRS.

Nouveaux dérivés de la néamine, méthode de préparation et propriétés antibiotiques. J.-L. Décout, I. Baussanne, J. Désiré, J.-M. Paris. 22/01/08, PCT 2009. UJF/CNRS.

Aminoglycosides et oligonucléotides

Isabelle BAUSSANNE, Jérôme DESIRE, Cécile VANHAVERBEKE, Indrajit DAS, Antoine BUSSIERE,
Olivier JACKOWSKI, Rahul BHATTACHARYA, Jean-Luc DECOUT
Département de Pharmacochimie Moléculaire, UMR-5063 CNRS / Université Joseph Fourier-Grenoble I, FR2607,
Bâtiment E Pôle Chimie - BP 53 - 38041 Grenoble Cedex 9

Les aminoglycosides constituent une importante famille d'agents antibiotiques naturels agissant sur une large gamme de microorganismes Gram (-) et Gram (+). Cette activité résulte d'une interaction spécifique avec le site A de l'ARN ribosomal bactérien 16S qui perturbe la synthèse protéique.¹ Malheureusement, l'apparition de nombreuses résistances bactériennes aux aminoglycosides en limite maintenant l'utilisation.

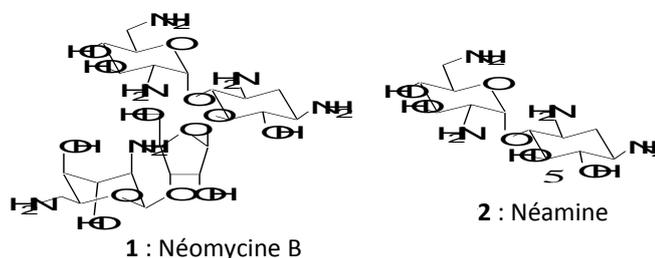
Dans cette famille, la néomycine **1** inhibe aussi les interactions de l'ARN TAR du VIH avec la protéine transactivatrice Tat² et se lie fortement à différentes séquences d'ARN viraux (ARN RRE et DIS). Cependant, les aminoglycosides ne présentent pas d'activité antivirale.

Dans la recherche d'agents antibiotiques et antiviraux, un petit aminoglycoside, la néamine **2**, qui est un élément structural commun à la plupart des aminoglycosides, a été modifié de façon à introduire sélectivement différents groupements fonctionnels à partir de ses différentes fonctions hydroxyles.³

Un conjugué de la néamine avec un oligonucléotide à squelette peptidique (PNA) dont les bases nucléiques sont complémentaires de l'ARN TAR s'est avéré avoir un effet anti-VIH alors que le PNA seul n'est pas actif. *In vitro*, la néamine est capable de catalyser au sein du conjugué l'hydrolyse de l'ARN TAR viral.⁴

D'autres dérivés de la néamine ont révélé des effets antimicrobiens sur des bactéries exprimant les différents types de résistances aux agents antibiotiques utilisés.⁵

La néamine étant polycationique à pH physiologique, elle a également été utilisée pour synthétiser des vecteurs de transfection de gènes⁶ et des molécules permettant la séparation d'énantiomères⁷.



1. J. Zhou, G. Wang, L.-H. Zhang, X.-S. Ye. *Med. Res. Reviews* 2007, 27, 279-316.
2. H.-Y. Mei, A. Galan, S. Halim, P. Mack, W. Moreland, B. Sanders, H. N. Truong, A. W. Czamik. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 2755-2760.
3. E. Riguet, J. Désiré, C. Bailly, J.-L. Décout. *Tetrahedron* 2004, 60, 8053-8064. E. Riguet, J. Désiré, O. Boden, V. Ludwig, M. Göbel, C. Bailly, J.-L. Décout. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 4651-4655.
4. E. Riguet, S. Tripathi, B. Chaubey, J. Désiré, V. N. Pandey, J.-L. Décout. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 4806-4809. J.-L. Décout, V. N. Pandey, E. Riguet. WO 2005 060573. B. Chaubey, S. Tripathi, J. Désiré, I. Baussanne, J.-L. Décout, V. Pandey. *Oligonucleotides* 2007, 17, 302-313.
5. I. Baussanne, A. Bussière, S. Halder, C. Ganem-Elbaz, M. Ouberaï, M. Riou, J.-M. Paris, E. Ennifar, M.-P. Mingéot-Leclercq, J.-L. Décout. *J. Med. Chem.* 2010, 59, 119-127. J.-L. Décout, I. Baussanne, J. Désiré, J.-M. Paris. 22/01/08, PCT 2009. UJF/CNRS.
6. T. Le Gall, I. Baussanne, S. Halder, N. Carmoy, T. Montier, P. Lehn, J.-L. Décout. *Bioconjugate Chem.* 2009, 20, 2032-2046.
7. M. Zaher, I. Baussanne, C. Ravelet, S. Halder, M. Haroun, J. Fize, J.-L. Décout, E. Peyrin. *J. Chromatogr. A* 2008, 1185, 291-295. E. Peyrin, J.-L. Décout, C. Ravelet, I. Baussanne. 14/03/07, FR 2913611, WO 2008 132340. UJF/CNRS. M. Zaher, C. Ravelet, C. Vanhaverbeke, I. Baussanne, S. Perrier, J. Fize, J.-L. Décout, E. Peyrin. *Electrophoresis* 2009, 30, 2869-2873.

LILLE

Laboratoire de Chimie Générale et Bio-inorganique
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille
Université de Lille Nord de France
3 rue du Professeur Laguesse, B.P. 83, 59006 Lille cedex

Professeurs :	Christian Sergheraert Benoit Déprez (Inserm U761, benoit.deprez@univ-lille2.fr) Patricia Melnyk (EA GRIIOT, patricia.melnyk@univ-lille2.fr)
Maîtres de Conférences :	Rébecca Déprez-Poulain, Pierrette Maes-Aumercier, Sophie Girault-Mizzi (disponibilité).
Assistant ingénieur :	Hervé Drobecq
Technicien :	Marie-Ange Debreu-Fontaine
Contractuel :	Paul-Emmanuel Larchanché
ATER :	Nicolas Le Fur, Lucie Maingot, Jane Totobenazara
Doctorants :	Soizic Besret, Marion Gauriot, Sandra Malaquin

Activités pédagogiques

Cours magistraux :

Faculté de Pharmacie :

Chimie Générale, Culture Générale	1 ^{ère} année de Pharmacie
Chimie Bio-inorganique	2 ^{ème} année de Pharmacie
Option IndustrieUVi5 et i2	5 ^{ème} année de Pharmacie
DEUST Santé Environnement	
Licence Professionnelle Santé et Environnement Technologique	

Faculté de Médecine :

Chimie Fondamentale, Chimie Organique	1 ^{ère} année de Médecine
---------------------------------------	------------------------------------

Autres

Stratégies en Chimie Thérapeutique	Maîtrise C1
Molécules d'intérêt thérapeutique	Maîtrise
Institut lillois d'Ingénieurs Santé (3 ^{ème} année)	
MASTER "Sciences de la Vie et de la Santé"	Ecole Doctorale ED 446
MASTER "Conception du médicament"	Ecole Doctorale ED 446
MASTERE "Drug Design"	Ecole Doctorale ED 446

Enseignements Dirigés :

Chimie Générale	1 ^{ère} année de Pharmacie
Chimie Générale	DEUST Santé/Environnement
Chimie Fondamentale, Chimie Organique	1 ^{ère} année de Médecine

Travaux Pratiques :

Chimie Générale	2 ^{ème} année de Pharmacie
Chimie Générale	DEUST Santé/Environnement

Activités de recherche

INSERM U761 Biostructures et découverte de médicaments

Pr Benoit Déprez, Dr Rébecca Poulain-Déprez, Dr Lucie Maingot, Dr Jane Totobenazara

Journal Articles

- Klose, D., Laprais, M., Leroux, V., Siepmann, F., Deprez, B., Bordet, R., & Siepmann, J. Fenofibrate-loaded PLGA microparticles: Effects on ischemic stroke. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2009**, 1: 43-52.
- Charton, J., Deprez-Poulain, R., Hennuyer, N., Tailleux, A., Staels, B., & Deprez, B. Novel non-carboxylic acid retinoids: 1,2,4-Oxadiazol-5-one derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, 19(2): 489-492.
- Willand, N., Dirié, B., Carette, X., Bifani, P., Singhal, A., Desroses, M., Leroux, F., Déprez-Poulain, R., Frénois, F., Aumercier, M., Loch, C., Villeret, V., Déprez, B., & Baulard, A. Synthetic EthR inhibitors boost anti-tuberculous activity of ethionamide. *Nature Medicine*, **2009**, 15: 537-544.

Flipo, M., Charton, J., Hocine, A., Dassonneville, S., Deprez, B., & Deprez-Poulain, R. Hydroxamates: Relationships between structure and plasma-stability. *J Med Chem*, **2009**, 52(21): 6790-6802.
Reynes, C., Host, H., Camproux, A.-C., Laconde, G., Leroux, F., Mazars, A., Deprez, B., Fahraeus, R., Villoutreix, B. O., & Sperandio, O. Designing Focused Chemical Libraries Enriched in Protein-Protein Interaction Inhibitors using Machine-Learning Methods. *Plos Computational Biology*, **2010**, 6(3): e1000695.

Personnal Oral Communication

Deprez-Poulain, R. Relever le défi de l'ADME: Etude de cas d'un inhibiteur de la metalloprotease PfAM1 comme antimalarique., 23èmes journées franco-belges de pharmacochimie, Mons, Belgium, May 29 **2009**,
Deprez, B. Privileged Structures: Nature inspired compound design., Protein-protein interactions: drug targets and methodological developments, Roscoff, France, 15th June **2009** "Roscoff, June 15-16, 2009.
Deprez, B. Taking up the ADME challenge in antimalarial drug discovery., 45th International Conference on Medicinal Chemistry RICT Drug Discovery and Selection., Orleans, France, 3-5th July **2009**,
Totobenazara, J., Leroux, F., Landry, V., Tang, W. J., Deprez, B., Deprez-Poulain, R., & Charton, J. In situ click chemistry to discover IDE inhibitors, XVIIIème Journée Jeunes Chercheurs SCT, Paris, 5th February **2010**, XVIIIème Journée Jeunes Chercheurs SCT.
Deprez, B. Découverte et sélection de médicament: domaines et itinéraires de recherche en pharmacie, Forum Recherche, Lille, 3-4 Mar **2010**,
Deprez-Poulain, R. First substrate-dependant modulators of insulin degrading enzyme, Journée Commune SFC/SCT/ANP, Paris, 23rd Mar **2010**,
Maingot, L. Discovery of Novel Aggrecanase-2 inhibitors by HTS and hit-to-lead optimisation., Scientific Day PRIM, Lille, 10th Mar **2010**,

Prize Awards (SCT-Servier Encouragement à la recherche en chimie thérapeutique)

Deprez-Poulain, R. 2010. First substrate-dependant Modulators of Insuline-Degrading Enzyme.

EA GRIIOT « Groupe de Recherche Interdisciplinaire Innovation et Optimisation Thérapeutique » (Université Lille Nord de France) création en janvier 2010

Pr Patricia Melnyk, Dr Nicolas Le Fur

« Replacement of 4'-hydroxy group of Amodiaquine and Amopyroquine by aromatic and aliphatic substituents: Synthesis and Antimalarial Activity » Paunescu, E.; Susplugas, S.; Boll, E.; Varga, R.; Mouray, E.; Grosu, I.; Grellier, P.; Melnyk, P. *ChemMedChem*. **2009**, 4 (4), 548-561.
"Tic hydantoin sigma-1 agonist: pharmacological characterization on cocaine-induced stimulant and appetitive effects" Toussaint, M.; Delair, B.; Foulon, C.; Lempereur, N.; Vaccher, C.; Maurice, T.; Melnyk, P. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2009**, 19, 504-515.
"Formulation and characterization of polyphenol-loaded lipid nanocapsules" Barras, A.; Mezzetti, A.; Richard, A.; Lazzaroni, S.; Roux, S.; Melnyk, P.; Betbeder, D.; Dupont, N. *Int. J. Pharm.* **2009**, 379 (2), 270-277.
"Sigma-1 ligands : Tic-Hydantoin as a key pharmacophore" Toussaint, M.; Mousset, D.; Foulon, C.; Jacquemard, U.; Vaccher, C.; Melnyk, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45 (1), 256-263.
"Separation of Tic-Hydantoin enantiomers, potent sigma-1 agonists, by high performance liquid chromatography and capillary electrophoresis" Caborder, A.C.; Toussaint, M.; Bonte, J.P.; Melnyk, P.; Vaccher, C.; Foulon, C. *J. Chrom. A* **2010**, en revision mineure.
"New synthesis of Tic-hydantoin sigma-1 ligands and pharmacological characterization on cocaine-induced stimulant effect" Toussaint, M.; Debreu-Fontaine, M.A.; Maurice, T.; Melnyk, P. *MedChem*, **2010**, soumis.

Brevet

« New Heterocycle compounds and uses thereof for the prevention or treatment of diseases involving formation of amyloid plaques and/or where a dysfunction of the APP metabolism occurs »

Melnyk, P.; Burlet, S.; Le Fur, N.; Delacourte, A.

Brevet européen déposé le 16 déc 2009 sous le n° 09 306242.0

- UMR8161, CNRS, Université Lille Nord de France, Institut Pasteur de Lille** Hervé Drobecq
- "Galectin-4-regulated delivery of glycoproteins to the brush border membrane of enterocyte-like cells"*
Stechly, L.; Morelle, W.; Dessen, A.F.; André, S.; Grard, G.; Trinel, D.; Dejonghe, M.J.; Leteurtre, E.; Drobecq, H.; Trugnan, G.; Gabius, H.J.; Huet, G. *Traffic* **2009**, 10 (4), 438-450.
- "Apolipoprotein A-V modulates insulin secretion in pancreatic beta-cells through its interaction with medkine"*
Helleboid-Chapman, A.; Nowak, M.; Helleboid, S.; Moitrot, E.; Rommens, C.; Dehondt, H.; Hélot, L.; Drobecq, H.; Fruchart-Najib, J.; Fruchart, J.C. *Cell Physiol. Biochem.* **2009**, 24 (5-6), 451-460.
- "DNA-dependant protein kinase is a novel interaction partner for Ets-1 isoforms"* Choul-li, S.; Drobecq, H.; Aumercier, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, 390 (3), 839-844.
- "Epstein-Barr virus protein EB2 contains an N-terminal transferable nuclear export signal that promotes nucleocytoplasmic export by directly binding TAP/NXF1"* Juillard, F.; Hiriart, E.; Sergeant, N.; Vingtdoux-Didier, V.; Drobecq, H.; Sergeant, A.; Manet, E.; Gruffat, H. *J. Virol.* **2009**, 83 (24), 12759-12768.
- "Role of DegP for two-parner secretion in Bordetella"* Baud, C.; Hodak, H.; Willery, E. Drobecq, H.; Loch, C.; Jamin, M.; Jacob-Dubuisson, F. *Mol. Microbiol.* **2009**, 74 (2), 315-329.

BIOLOGICAL STUDIES OF AZP 2006, A DRUG CANDIDATE FOR ALZHEIMER'S DISEASE

G. HOCHART^{a,b}, S. Burlet^c, C. Barthélémy^{b,d}, P. Odou^{b,d}, E. Gateau^{c,e}, P. Plancq^{c,e}, V. Williams^{c,e}, C. Estrella^c, A. Delacourte^e, P. Verwaerde^c, P. Melnyk^{a,b}

- a) UMR 8161 CNRS - Université Lille Nord de France - Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Professeur Calmette, BP 447, 59021 Lille cedex,
b) Université Lille Nord de France, EA GRIIOT, 3 rue du Professeur Laguesse, BP 83, 59006 Lille cedex,
c) Alzprotect, 70 rue du Dr Yersin, Parc Eurasanté, 59120 Loos
d) Université Lille Nord de France, EA4034, Faculté de Pharmacie, 4 rue du Pr. Laguesse 59800 Lille
e) INSERM U 837 –JPARC- Bâtiment Gérard Biserte, 1 place de Verdun, 59045 Lille cedex

A new strategy for Alzheimer's disease was investigated by increasing some of the CTF's (Carboxy Terminal Fragments) like CTF α and AICD (APP Intracellular Domain) in APP degradation pathway. An interesting compound, AZP2006, was shown to contribute to this pathway in *in vitro* and *in vivo* tests using respectively human neuroblastoma cells SKNSHSY5Y overexpressing APPwt and non transgenic mouse model (C57 BL6 type). Therefore the behaviour of this drug candidate was studied by developing a robust method to detect and quantify it in different biological samples such as urine, serum and brain tissues. Detection of AZP2006 was achieved with a MALDI-TOF apparatus and quantification was performed with a LC/MS system. Two major studies were then carried out using the developed methods: pharmacokinetics with 3 routes of administration (i.v., i.p. and p.o) and transport of the drug candidate through the Blood Brain Barrier (BBB). First metabolic studies were also investigated with urine samples for detecting Phase I putative metabolites. Finally, *in vitro* assays mimicking absorption intestinal cycle were achieved to correlate with the passage of AZP2006 through the intestinal barrier.

High performance liquid chromatography and capillary electrophoresis for the separation of potent sigma-1 agonists of the Tic-hydantoin family

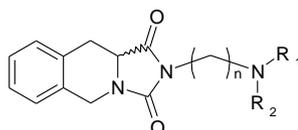
A.C. Cabordery^a, M. Toussaint^{b,c}, J.P. Bonte^{a,c}, P. Melnyk^{b,c}, C. Vaccher^{a,c}, C. Foulon^{a,c}

a) EA4034, Laboratoire de chimie analytique, Faculté de Pharmacie, Université Lille Nord de France, 4 rue du Pr. Laguesse 59800 Lille

b) UMR 8161 CNRS - Université Lille Nord de France - Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Professeur Calmette, BP 447, 59021 Lille cedex,

c) EA GRIIOT, Université Lille Nord de France - 3 rue du Professeur Laguesse, BP 83, 59006 Lille cedex,

Stereospecific separations of several Tic-hydantoin sigma-1 agonists were performed by both HPLC method using derivatized cellulose and amylose chiral stationary phases and capillary electrophoresis method using neutral and anionic cyclodextrins added in the background electrolyte (BGE). An optimal baseline separation ($R_s > 3.3$ with analysis times < 25 min) was readily obtained with all silica-based celluloses and amyloses using a normal-phase methodology. CE was used as an alternative technique to HPLC for the Tic-hydantoin derivatives separation. The enantiomers were fully resolved with highly sulfated β -cyclodextrins at pH 2.5 ($R_s > 1.5$ with analysis times < 11 min). Both methods were validated in terms of linearity, detection and quantification limits. They were used to check the enantiomeric purity of all the enantiomers and to evaluate the chiral stability of the lead compounds in ethanol.



Molécules hétérocycliques corrigeant les défauts métaboliques de l'APP (Amyloid Protein Precursor) et leurs applications pour le traitement des maladies neurodégénératives

N. Le Fur^{a,b} ; S. Burlet^c ; C. Estrella^c ; V. Williams^{c,d} ; C. Lannoo^{c,d} ; A. Delacourte^d ;
P. Melnyk^{a,b}

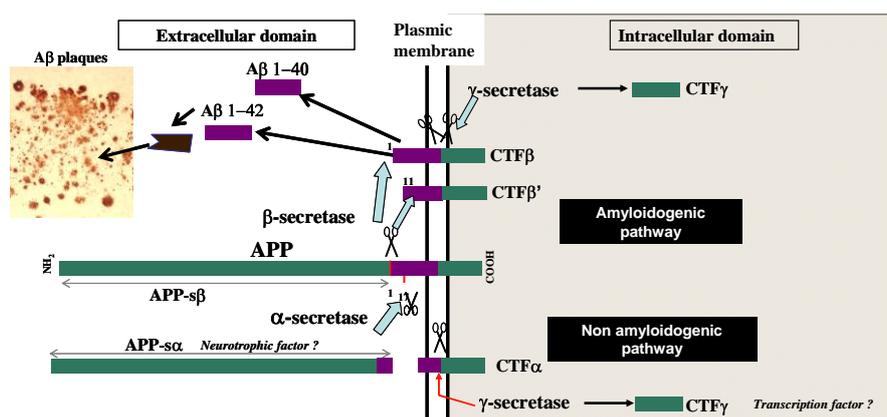
a) UMR 8161 CNRS - Université Lille Nord de France - Institut Pasteur de Lille, 1 rue du
Professeur Calmette, BP 447, 59021 Lille cedex

b) Université Lille Nord de France, EA GRIIOT, 3 rue du Professeur Laguesse, BP 83, 59006 Lille
cedex

c) AlzProtect, 70 rue du Dr Yersin, Parc Eurasanté, 59120 Loos

d) INSERM U 837 Université Lille Nord de France –JPARC- Bâtiment Gérard Bizerte, 1 place de
Verdun, 59045 Lille cedex

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative induite par deux processus : la pathologie tau et la pathologie amyloïde. La première est caractérisée par l'accumulation intraneuronale de fibrilles pathologiques constituées de protéines microtubulaires tau anormalement modifiées. La pathologie amyloïde, quant à elle, se caractérise par des dépôts extracellulaires de substance amyloïde, constitués essentiellement d'un peptide de 39 à 43 acides aminés, appelé peptide β -amyloïde ou A β , qui dérive du catabolisme complexe de son précurseur APP. Il a été montré¹ que la perte d'expression des produits de dégradation de l'APP (CTF α et CTF γ) et l'agrégation de formes modifiées du peptide A β -42 sont corrélées avec la progression de la pathologie tau dans le tissu cérébral humain. Ces observations, issues directement de la pathologie humaine, montrent l'intérêt de la voie non-amyloïdogénique comme cible thérapeutique de la MA.



Nous avons pu identifier une famille de composés², permettant de restaurer les fragments CTF α et CTF γ . Notre projet consiste à développer cette famille de molécules, étudier les relations structure-activité, le passage de la BHE et définir les composés les plus puissants et biodisponibles, qui seront les meilleurs candidats-médicament pour un traitement de la pathologie Alzheimer.

Références:

¹ Sergeant, N. et al. *J. Neurochem.* **2002**, 81(4), 663-72.

² Melnyk, P.; Burlet, S. ; Le Fur, N. ; Delacourte, A. Demande de brevet européen 16/12/2009 EP09306242.0

MOLECULES ANTI ALZHEIMER : VERS LA RECHERCHE DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

T.H. Nguyen^{a,b}, S. Burlet^c, S. Marc^a, A. Crépin^d, A. Delacourte^d, L. Buée^d, N. Sergeant^d,
P. Melnyk^{a,b}

a) UMR 8161 CNRS - Université Lille Nord de France - Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Professeur Calmette, BP 447, 59021 Lille cedex,

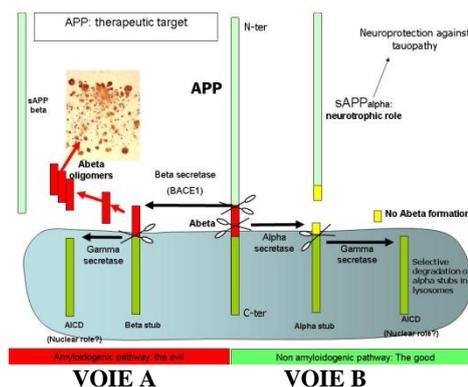
b) Université Lille Nord de France, EA GRIOT- 3 rue du Professeur Laguesse, BP 83, 59006 Lille cedex,

c) Alzprotect, 70 rue du Dr Yersin, Parc Eurasanté, 59120 Loos

d) INSERM U 837 –JPARC- Bâtiment Gérard Bizerte, 1 place de Verdun, 59045 Lille cedex

La Maladie d'Alzheimer (MA) est un problème sérieux de la santé publique. C'est une démence qui touche principalement les personnes âgées de plus de 65 ans. Cette pathologie neurodégénérative se caractérise par un dépôt de substance amyloïde (pathologie amyloïde) extracellulaire et une dégénérescence neurofibrillaire (pathologie Tau) dans le cerveau humain.

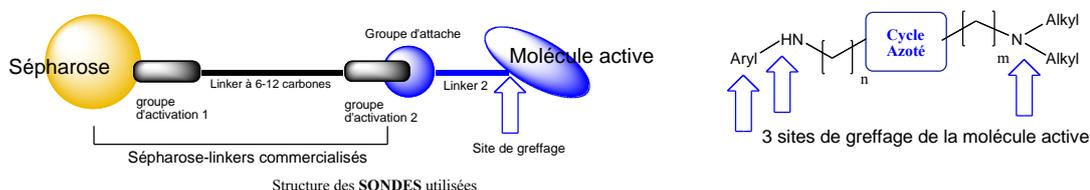
De nombreuses études voient la protéine APP (Amyloid Precursor Protein) comme la principale cible thérapeutique de MA, dû à son métabolisme conduisant au peptide A β , qui s'agrège dans le tissu cérébral sous forme de plaques amyloïdes.



Dans notre laboratoire, nous sommes intéressés particulièrement à des composés qui permettent d'une augmentation des fragments d'intérêt, potentiellement neurotrophiques, tels que CTF α et AICD, tout en diminuant la production du peptide A β . Par conséquent, nous avons mis au point une nouvelle famille de produits poly-aminés, susceptibles de s'accumuler dans les endosomes et lysosomes et de restaurer ces fragments d'intérêt¹. Les tests cellulaires sur lignées neuronales humaines montrent que la famille de molécules répond à ces exigences. Des tests *in vivo* préliminaires sont en accord avec les résultats *in vitro*.

Bien que les relations structure-activité (RSA) aient été étudiées, le mécanisme d'action exact de nos molécules dans le cerveau reste inconnu. Sa détermination nous emmènerait dans une toute nouvelle approche de recherche avec une meilleure compréhension de la physiopathologie de la MA.

Dans un premier temps, nous avons choisi la chromatographie d'affinité pour identifier des cibles protéiques. La molécule active de choix est greffée solidement sur une matrice de sépharose activée forme de « sondes ». L'efficacité d'une sonde est déterminée par le bon choix de sites de greffage, de la longueur de l'espaceur et du taux de greffage². Ainsi, nous avons synthétisé deux types de sondes pour des études en cours. D'autres perspectives pour la recherche de cibles sont également investies en parallèle.



Références : 1) Melnyk, P.; Sergeant, N.; Buée, L.; Delacourte, A. *WO 2006 051489* ; 2) S. Bach and al. *Biotechnol. J.* **2007**, 2, 68-75.

LIMOGES

UNIVERSITE DE LIMOGES

LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

Personnel

Christiane DELAGE (Pr)

Alain SIMON (MC)

Ludovic MICALLEF (Doctorant)

Youness LIMAMI (Doctorant)

Aline PINON (Assistant Ingénieur)

ENSEIGNEMENT

Chimie Physique

1^{ère} année de Pharmacie (CM, ED)

2^{ème} année de Pharmacie (TP)

DEUST : Technicien de Laboratoire de Contrôle et de mise au point analytique (CM, ED)

Chimie Minérale

1^{ère} année de Pharmacie (CM, ED)

2^{ème} année de Pharmacie (TP)

DEUST : Technicien de Laboratoire de Contrôle et de mise au point analytique (CM, ED)

Master 1 Recherche :

« Sciences Biologiques et Médicales »

UE : « Biotechnologies et Ingénierie Biomédicale »

Biomatériaux - Aspects réglementaires (CM, ED)

RECHERCHE

Thématique

Nous appartenons à l'Equipe EA 4021 : « Biomolécules et thérapies anti-tumorales », et notre thématique porte sur l'étude des processus : prolifération/différenciation/apoptose.

MARSEILLE

UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE, FACULTE DE PHARMACIE, MARSEILLE
LABORATOIRE DE CHIMIE GENERALE
ET
PREVENTION DES RISQUES & NUISANCES TECHNOLOGIQUES

ORGANISATION DU LABORATOIRE

PU	PAST	MCU	EI	Secret. hors statut
GALLICE P.	ATHUYT T.	MIANE J.M. BLANC A. BERGE-LEFRANC D. (ATER)	CHASPOUL F.	PREDAL J. CAILLOL J.

ACTIVITE D'ENSEIGNEMENT

I - ETUDES PHARMACEUTIQUES

1 ^{ère} Année	Cours (30 h) ED (9h/étudiant)	Atomistique Thermodynamique Cinétique chimique
2 ^{ème} Année	Cours (20 h) TP (21h/étudiant)	Thermodynamique des interactions médicaments-récepteurs Thermodynamique appliquée aux Risques Chimiques
4 ^{ème} Année	Cours (2 h)	Enseignement Coordonné : Environnement & Santé
	Cours (2h)	Hygiène et Industries de Santé

II – MASTER PROFESSIONNEL : PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

Direction et gestion de la formation qui peut être suivie :

- En formation continue
- En formation par apprentissage ou contrat de professionnalisation (M1 et M2)

et qui comprend :

- 1500 h d'enseignement théorique et pratique réparties de mi-septembre à fin juin sous forme de 12 UE obligatoires, 2 UE spécialisées (Risque Nucléaire – Risques Professionnels & Industriels) et 4 UE libres.
- 26 semaines d'apprentissage en entreprise qui se fait en alternance de 15 jours durant l'année universitaire et à plein temps durant l'été.

III – LICENCE PROFESSIONNELLE PROCEIPS

UE 4	Cours (10 h)	Chimie - Physique
------	--------------	-------------------

ACTIVITE DE RECHERCHE

Le laboratoire fait partie de l'Equipe d'Accueil EA1784 « Biogénotoxicologie et Mutagénèse Environnementale » dirigée par le Pr. A. Botta, elle même intégrée à la FR 3098 Ecosystèmes Continentaux et Risques Environnementaux (ECCOREV).

Ces structures font partie de l'Europôle de l'Arbois labellisé Pôle de Compétitivité pour la thématique « Gestion des risques et vulnérabilité des territoires ». Quatre axes sont individualisés dans ce pôle :

- Risques industriels (accidentels, pollution chronique, gestion des déchets.....)
- Risques urbains (la ville et la gestion de l'eau)
- Communications (systèmes communicants de mesure et d'alerte)
- Risques « naturels » (risques incendies, risques hydriques.....)

Les travaux menés au laboratoire concernent l'axe Risques industriels et sont relatifs à la métrologie, la biométrologie et l'étude des interactions cellulaires et moléculaires de substances mutagènes/cancérogènes/reprotoxiques.

Dans ce cadre la recherche porte sur la thématique principes « métaux lourds » comprenant 3 domaines d'étude :

- ◆ effet de Cr(VI) sur des fibroblastes humains en culture.
- ◆ exposition aux fumées émises des personnels exerçant une activité de soudage
- ◆ rôle des métaux dans l'infertilité masculine.

◆ **effet de Cr(VI) sur des fibroblastes humains en culture**

Les métaux lourds tels que le chrome et l'arsenic sont des contaminants ubiquitaires environnementaux et industriels. L'exposition à ces métaux est fortement associée à leur toxicité et leur cancérogénicité. Toutefois, l'origine de leurs effets et leurs mécanismes d'action restent peu connus. C'est pourquoi, nous avons pour objectif d'étudier:

- l'effet de Cr(VI) sur le métabolisme énergétique cellulaire en mettant en œuvre une technique originale de microcalorimétrie isotherme et son impact sur la respiration par oxymétrie.
- la biotransformation de cette espèce métallique, son transport membranaire et la formation d'adduits à l'ADN des cellules par spéciation au moyen d'un spectromètre de masse couplé à une torche à plasma et une chromatographie liquide haute performance (HPLC-ICP-MS).

◆ **exposition aux fumées émises des personnels exerçant une activité de soudage**

Ce travail a pour objectif d'évaluer le risque chimique lié à cette activité professionnelle.

Ainsi un groupe de personnels exerçant une activité de soudage a été étudié comparativement à un groupe de sujets témoins. Pour chaque groupe les concentrations sanguines et urinaires en Al, Cd, Cr, Co, Pb, Mn, Ni et Zn ont été déterminées, des tests de mutagénèses (Comètes) et de réparation d'ADN (micronoyaux) ont été réalisés et le polymorphisme génétique de XRCC1(p.Arg399Gln) et XRCC3 (p.Thr241Met) étudié. Les résultats obtenus ont permis de montrer une concentration biologique des métaux plus élevée chez les soudeurs associée à des altérations de l'ADN, des dommages chromosomiques et au polymorphisme génétique de XRCC1 ; ce qui nous a conduit à préconiser la mise en place d'un plan de prévention contre l'exposition aux fumées de soudage pour les personnels exerçant cette activité.

◆ rôle des métaux lourds dans l'infertilité masculine

L'exposition masculine à certains métaux (Plomb, Mercure, Cadmium, Nickel, Arsenic) serait impliquée dans l'altération de la spermatogenèse et/ou de la fertilité. Ce travail concerne donc l'évaluation des relations possibles entre les concentrations en métaux du liquide séminal, les paramètres du spermogramme et les données d'exposition environnementale.

Les résultats montrent que les concentrations en Cd, Co, Cu, Ge, Li et Ni chez les patients dont le spermogramme est normal sont significativement supérieures à celles des patients à spermogramme altéré. Les valeurs observées sont inférieures aux valeurs moyennes disponibles dans la littérature chez les hommes non exposés à ces métaux. La concentration séminale en Sélénium est diminuée chez les patients fumeurs dans notre étude. Cet élément essentiel de la glutathion peroxydase protège les spermatozoïdes contre les lipopéroxydations générées par les espèces radicalaires de l'oxygène dans le liquide séminal. Nos résultats confortent ainsi l'hypothèse d'une relation entre le taux de Se séminal et les dommages oxydatifs à l'ADN des spermatozoïdes.

PUBLICATIONS 2006 - 2009:

IARMARCOVAI G, SARI-MINODIER I, ORSIERE T, DE MEO M, GALLICE P, BIDEAU C, INIESTA D, POMPILI J, BERGE-LEFRANC JL, BOTTA A

A combined analysis of XRCC1, XRCC3, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and centromere content of micronuclei in welders.

Mutagenesis 2006, 21, 159-165.

BOTTA C, IARMARCOVAI G, CHASPOUL F, SARI-MINODIER I, POMPILI J, ORSIERE T, BERGE-LEFRANC JL, BOTTA A, GALLICE P, DE MEO M

Assessment of occupational exposure to welding fumes by inductively coupled plasma-mass spectroscopy and by the alkaline Comet assay.

Environmental and Molecular Mutagenesis 2006, 47, 284-295.

NIKOYAN A, DE MEO M, SARI-MINODIER I, CHASPOUL F, GALLICE P, BOTTA A.

Evaluation of a battery of Salmonella typhimurium tester strains for biomonitoring of mutagenic polycyclic aromatic hydrocarbons, nitroarenes and aromatic amines.

Mutation Res - Gen Toxicol Env Mutagenesis 2007, 626, 88-101.

LIU W, CHASPOUL F, BERGÉ-LEFRANC D, DECOME L, GALLICE P.

Microcalorimetry as a tool for Cr(VI) toxicity evaluation of human dermal fibroblasts.

Journal of Therm Anal Calorim 2007, 89, 21-24.

CHASPOUL F, LE DROGUENE M, BARBAN G, ROSE J, GALLICE P.

A role for adsorption in lead leachability from MSWI bottom ASH.

Waste Management 2008, 28, 1324-1330.

MEYNIER C, FERACCI M, ESPELI M, CHASPOUL F, GALLICE P, SCHIFF C, GUERLESQUIN F, ROCHE P.

NMR and MD Investigations of Human Galectin-1/Oligosaccharide Complexes.

Biophysical Journal 2010, 97, 3168-3177.

BERGÉ-LEFRANC D, CHASPOUL F, CALAF R, CHARPIOT P, BRUNET P, GALLICE P.

Binding of p-Cresylsulfate and p-Cresol to Human Serum Albumin studied by microcalorimetry.

J. Phys. Chem. B 2010, 114, 1661-1665.

LIU W, CHASPOUL F, BOTTA C, DE MÉO M, GALLICE P.

Bioenergetics and DNA alteration of normal human fibroblasts by hexavalent chromium.

Environ. Toxicol. Phar. 2010, 29, 58-63.

COMMUNICATIONS 2006 - 2009:

W. LIU, F. CHASPOUL, D. BERGE LEFRANC, L. DECOME, P. GALLICE.

Microcalorimetry as a tool for Cr VI toxicity evaluation in human dermal fibroblasts.

37ème Journées de Calorimétrie et d'Analyse Thermique, Pau, mai 2006.

G. IARMARCOVAI, I. SARI-MINODIER, T. ORSIERE, M. DE MEO, P. GALLICE, JL. BERGE-LEFRANC, A. BOTTA.
Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles.
29^{ème} Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Lyon, juin 2006.

L. BENAMEUR, D. DIDO, F. CHASPOUL, A. LANTEAUME, M-R GUICHAOUA, J-M GRILLO, I. SARI-MINODIER, A. BOTTA, P. GALLICE, J. PERRIN.
Dosage des métaux dans le liquide séminal des patients infertiles : corrélation aux paramètres du sperme et aux expositions environnementales.
13èmes Journées de la Fédération Française d'Étude de la Reproduction, Paris, Septembre 2008 (communication récompensée par le premier prix de communication orale).

D. BERGÉ-LEFRANC, F. CHASPOUL, R. CALAF, P. CHARPIOT, P. BRUNET, P. GALLICE.
Thermodynamic study of interaction between p-cresol and human serum albumin.
9th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, Marseille, Juin 2009.

COLLABORATIONS (CONTRATS – CONVENTION)

ALIFERT: « Impact du comportement alimentaire sur l'infertilité du couple: études cas-témoin multicentrique »
Protocole de recherche biomédicale P071224 – APHP – Pr Rachel LEVY

Etude Pilote AFSSET : « effet des produits phytosanitaires sur la santé des pomiculteurs en Tarn-et-Garonne » : Université Paul Sabatier –Toulouse. Dr Patrick THONNEAU

Société Courtage Chimie Service (C2S) : « étude d'impact de produits chimiques sur l'infertilité humaine »

ÉTUDE DES INTERACTIONS Ni²⁺-NUCLÉOTIDES ET Ni²⁺-ADN PAR MICROCALORIMÉTRIE ISOTHERME

D. Bergé-Lefranc, F. Chaspoul et Ph. Gallice

Laboratoire Chimie Générale, Prévention des Risques et Nuisances Technologiques
EA 1784 Biogénétoxicité et Mutagenèse Environnementale FR3098 ECCOREV
Aix-Marseille 2, Faculté de Pharmacie, Marseille

L'exposition aux sels de nickel a été rapportée comme carcinogène chez l'homme et l'animal. Des études ont montré que Ni²⁺ induit des dommages à l'ADN et un stress oxydatif. Toutefois, le mécanisme d'action reste à l'heure actuelle encore peu connu.

L'objectif de ce travail a été dans une première étape d'étudier l'interaction Ni²⁺-nucléotides (AMP, GMP et CMP) et dans une seconde, l'interaction Ni²⁺-ADN. Ces interactions ont été déterminées par microcalorimétrie isotherme à 298K, en milieu tampon MES, NaCl 0,15 M et pH 6,5.

Les résultats obtenus ont permis de mesurer la constante d'affinité K, la stoechiométrie n et les paramètres thermodynamiques des liaisons (ΔH° , ΔG° et ΔS°). Ces résultats sont analysés et discutés comparativement aux observations structurales et spectroscopiques rencontrées dans la littérature. De plus les variations d'affinité en fonction des isotopes du nickel sont étudiés.

LABORATOIRE DE CHIMIE THERAPEUTIQUE et CHIMIE MINÉRALE
Faculté de Pharmacie, Université de la Méditerranée
27 Bd Jean Moulin
13385 Marseille Cedex 05

ENSEIGNEMENTS

Pr Pascal RATHELOT
 Dr Sandrine ALIBERT
 Dr Pierre BROUANT
 Dr Caroline CASTERA-DUCROS
 Dr Marc MONTANA
 Dr Abdallah MAHAMOUD
 Dr Jean-Pierre REBOUL

1 ^{ère} Année	Cours ED	Chimie Minérale (Étude des corps simples) Chimie Organique
2 ^{ème} Année	Cours TP	Chimie Minérale (Étude des corps composés)
3 ^{ème} Année	Cours TP disciplinaires et coordonnés	Chimie Thérapeutique
4 ^{ème} Année	Cours TP coordonnés	Chimie Thérapeutique
Internes	DES PHC et PIBM	Biomatériaux, Gestion pharmaceutique hospitalière, Chimie Thérapeutique
Années diverses	UE Optionnelle	Conception de structures et de molécules bioactives
MASTER COCV2	UE Optionnelle	Chimie Thérapeutiques

RECHERCHE : UMR-MD1, FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Dr Sandrine ALIBERT
 Dr Abdallah MAHAMOUD

Thématique du Laboratoire : La thématique de recherche développée est l'étude pharmacochimique de molécules potentiellement actives sur la perméabilité et les transporteurs membranaires en particulier ceux impliqués dans les mécanismes de résistance des bactéries Gram négatif.

Publications :

Henry M., Alibert S., Rogier C., Barbe J., Pradines B. *Inhibition of efflux of quinolines as new therapeutic strategy in malaria.* Curr. Top. Med. Chem., 2008, 8: 563-578.

Henry M., Alibert S., Baragatti M., Mosnier J., Baret E., Amalvict R., Legrand E., Fusai T., Barbe J., Rogier C., Pagès J.- M., Pradines B. *Dihydroethanoanthracene derivatives reverse in vitro quinoline resistance in Plasmodium falciparum.* Med. Chem., 2008, 4: 426-437.

Pascu R. A., Trifu M., Dumitrescu M., Mahamoud A., Staicu A., Carstocea, Pascu B., M. *In vivo studies of the effects of alkyl substituted benzo[B]pyridinium compounds exposed to optical radiation.* Romanian Reports in Physics, 2008, Vol. 60(3), 899-908.

Alibert-Franco S., Pradines B., Mahamoud A., Davin-Regli A., Pagès J.- M. *Efflux mechanism, an attractive target to combat multidrug resistant Plasmodium falciparum and Pseudomonas aeruginosa.* Curr. Med.Chem., 2009, 16: 301-317.

Kuete V., Ngameni B., Tangmouo J.G., Bolla J. M., Alibert-Franco S., Ngadjui B.T., Pagès J.-M. *Efflux pumps are involved in the Gram-negative bacterial defense against isobavachalcone and diospyrone, two natural products.* Antimicrob. Agents Chemother., 2010, accepté.

Pagès J.-M., Alibert-Franco S., Mahamoud A., Bolla J.M., Davin-Regli A., Chevalier J., Garnotel E. *Efflux pumps of Gram-negative bacteria, a new target for new molecules.* Curr. Top. Med. Chem., 2010, accepté.

UMR 6264 : Laboratoire de Chimie de Provence

Pr Pascal Rathelot

Dr Caroline Castera-Ducros

Dr Marc MONTANA

Dr Jean-Pierre REBOUL

Les deux axes de recherche du laboratoire de Chimie Thérapeutique de la Faculté de Pharmacie sont :

- **étude de mécanismes réactionnels radicalaires** ($S_{RN}1$, $E_{RC}1$) **ou ioniques** (couplages)
- **recherche de nouvelles molécules d'intérêt biologique** (domaines antiparasitaire, cancérologie, SNC).

L'application de ces 2 axes est dirigée vers la synthèses de molécules en séries azahétérocyclique, quinonique et quinone-hétérocyclique.

Publications

P. Verhaeghe, N. Azas, M. Gasquet, S. Hutter, C. Ducros, M. Laget, S. Rault, P. Rathelot, P. Vanelle. Synthesis and antiplasmodial Activity of new 4-Aryl-2-trichloromethylquinazolines. *Bioorg Med Chem Lett* (2008), 18 : 396-401.

Montana M, Crozet M D, Castera-Ducros C, Terme T, Vanelle P. Rapid synthesis of new azaheterocyclic hydroxymalonate derivatives using TDAE approach. *Heterocycles* (2008), 75.

Verhaeghe P, Azas N, Gasquet M, Hutter S, Ducros C, Laget M, Rault S, Rathelot P, Vanelle P. Synthesis and antiplasmodial Activity of new 4-Aryl-2-trichloromethylquinazolines. *Bioorg Med Chem Lett* (2008), 18 : 396-401.

Sopkova-de Oliveira Santos J, Verhaeghe P, Lohier JF, Rathelot P, Vanelle P, Rault S. Nitrated isomers of 2-trichloromethylquinoline. *Acta Cryst* (2008), C64, 441-444.

Khoumeri O. ; Montana M. ; Terme T. ; Vanelle P. First TDAE approach in quinonic series: Synthesis of a new 2-substitued 1,4-dimethoxy-9,10-anthraquinones. *Tetrahedron* (2008), 64: 11237

Verhaeghe P, Azas N, Hutter S, Castera-Ducros C, Laget M, Dumètre A, Gasquet M, Reboul JP, Remusat V, Rault S, Rathelot P and Vanelle P. Identification of a New Selective Antiplasmodial Scaffold in 4-Anilino-2-trichloromethylquinazoline series. *J Med Chem* (soumis pour publication).

Verhaeghe P, Azas N, Hutter S, Castera-Ducros C, Laget M, Dumètre A, Gasquet M, Reboul JP, Rault S, Rathelot P and Vanelle P. Synthesis and in vitro antiplasmodial evaluation of 4-anilino-2-trichloromethylquinazolines. *Bioorg. Med. Chem.* (2009), 17 : 4313-4322.

Cohen A, Crozet M-D, Rathelot P and Vanelle P. An efficient aqueous microwave-assisted Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in thiazole series. *Green Chemistry* (2009), 11, 1736.

Maillard-Boyer M, Castera-Ducros C, Verhaeghe P, Rathelot P and Vanelle P. Access to original vinylic chlorides in quinazoline series via a monoelectronic transfer reaction approach. *Molecules* (2010). Accepté pour publication.

Montana M. ; Terme T. ; Vanelle P. TDAE-initiated synthesis of oxiranes in heterocyclic series: Reaction of 2-(dibromomethyl)quinoxaline with α -dicarbonyl compounds. *Letter in Organic Chemistry*, soumis pour publication.

MONTPELLIER

Blanquer S. and Guillaume O., Garric X., Letouzey V., Coudane J.

IBMM-CRBA, UMR CNRS 5247, Universities Montpellier 1 and 2

Faculty of Pharmacy, 15 Avenue Charles Flahault,

34093 Montpellier, France.

Introduction

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is an imaging technique that allows the determination of the chemical composition and the physiology of the tissues¹. The MRI mechanism results of the excitement of water protons by the magnetic field, which induces the resonance. Despite of the high resolution of the MRI, contrast agents are frequently used to increase the intensity of the signal. Among all of the commercial products based on contrast agent formulations, gadolinium complexed with DTPA (Magnevist® DTPA-Gd) is the widest clinically injected.

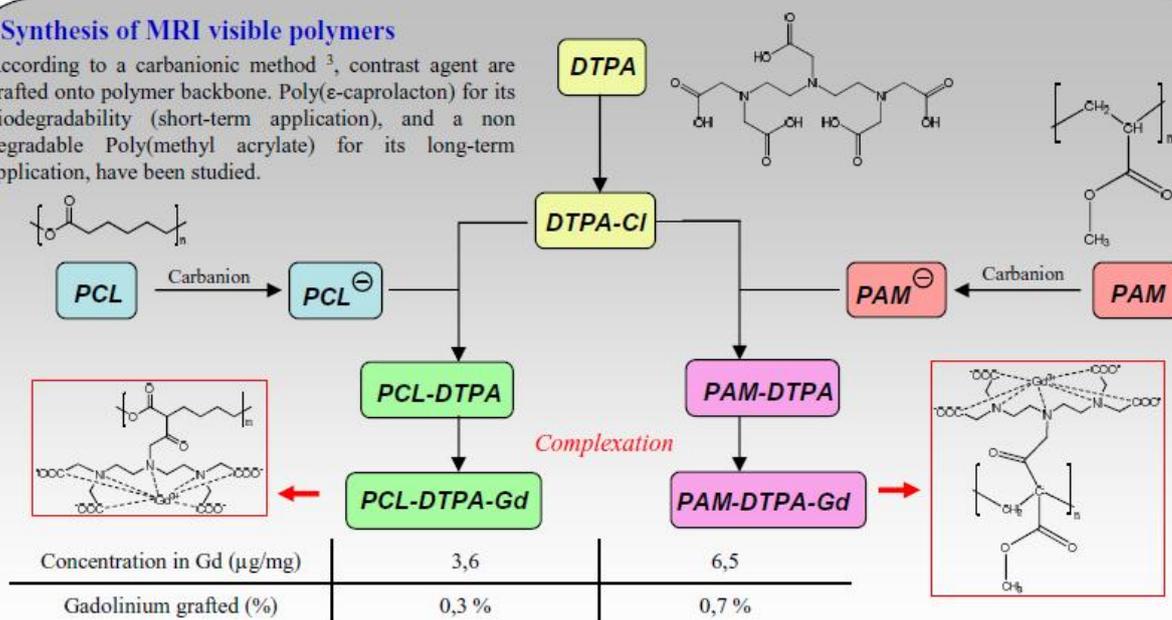


So far, after surgical implantation of prostheses, surgeons are usually faced with problem to localize the implanted material, involving others knowledge limitations, i.e. tissular integration and future of the prostheses.

The aim of this study was to synthesize a new polymer grafted with contrast agent in order to obtain a MRI visible polymer which can be coated or integrated into prostheses allowing its MRI localization.

Synthesis of MRI visible polymers

According to a carbanionic method³, contrast agent are grafted onto polymer backbone. Poly(ϵ -caprolactone) for its biodegradability (short-term application), and a non degradable Poly(methyl acrylate) for its long-term application, have been studied.



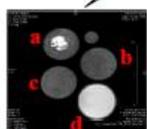
Analysis of the gadolinium concentration by ICP-MS (O. Bruguier Institut Géosciences UM2).

Conclusion : Using carbanionic method, contrast agent has successfully been grafted onto two differents polyesters.

Visualisation in MRI 7 Teslas

(L. Lemaire INSERM Angers)

Studies of MRI visualization of the new polyesters (polymer powder).



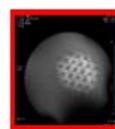
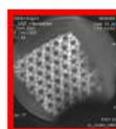
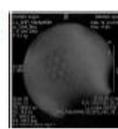
- a. Polymer DTPA-Gd grafted
- b. Initial Polymer
- c. Polymer DTPA without Gd
- d. Magnevist®

Polypropylene meshes coated



Microscopic observations

MRI visualization

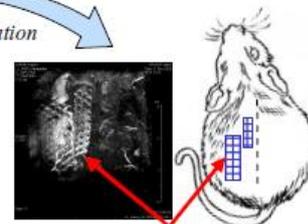


Polypropylene PCL-DTPA-Gd PAM-DTPA-Gd Coating Coating

Results *in vitro*: MRI visualization of the coated polypropylene meshes.

Results *in vivo*: Localization of meshes coated by polymer DTPA-Gd implanted in the rat's back.

Implantation



Polypropylene meshes coated

Conclusion

New polyesters covalently linked to contrast agents can easily be coated onto a prosthesis (i.e. stent, mesh, suture...) to significantly enhance magnetic resonance signal, allowing a quick MRI localization of the device.

1. J.H. Kim, Prog. Polym. Sci. 32 (2007) 1031–1053
2. K.W.Y. Chan, Coordination Chemistry Reviews 251 (2007) 2428–2451
3. S. Ponsart, Biomacromolecules 1 (2000) 275–281

Laboratoire de Chimie Générale et Minérale

UFR Pharmacie - 15 Av. Charles Flahault - BP 14 491
34093 MONTPELLIER Cedex 5

☎ : 04.67.54.80.80

📠 : 04.67.54.80.80

Personnel

TEROL Alain	Pr emérite	alain.terol@univ-montp1.fr
BOUDEVILLE Philippe	Pr	philippe.boudeville@univ-montp1.fr
CHAUVET Alain	MCU	achauvet@univ-montp1.fr
DURAND Denis	MCU	denis.durand@univ-montp1.fr
JEANJEAN Bernard	MCU	bjeanjean@univ-montp1.fr
NURIT Josiane	MCU	josiane.nurit@univ-montp1.fr
PIGNOL Mickael	Technicien	mickael.pignol@univ-montp1.fr
LIVOLSI Eric	Adjoint Technique	eric.livolsi@univ-montp1.fr
ROMIEU Guilhem	Doctorant	guilhem@romieu.info

Activité d'enseignement

Pharmacie

- 1^{ère} année Cours et TD de Chimie Physique Générale
Culture Générale Scientifique ▶ Journées d'Accueil, d'Information et d'Orientation
▶ Méthodologie : 10 Conférences - Débats
▶ Histoire et Philosophie des Sciences - Actualité (20 Conférences)
- 2^{ème} année Cours et TD de Chimie Minérale
TP de Chimie Physique Générale (Initiation à la Sécurité - Initiation à la Communication)
- 3^{ème} année *Certificat de Maîtrise* :
▶ Cours, TD et TP : Méthodes d'Analyse et Contrôle Qualité
▶ Cours, TD et TP : Mise en forme et Biodisponibilité des Médicaments
Unité de Valeur
▶ Cours Botanique et Pharmacie Industrielle (et 4^{ème} année)
- 5^{ème} année Industrie : Gaz médicinaux, Stabilité et Polymorphisme au CTD
Unité de Valeur
▶ Formation à la Communication dans le Milieu Professionnel
- Master 2 pro Pharmacie Industrielle : Polymorphisme, méthodes d'étude, implications
DESS : Substances Naturelles et Valorisation, Biochimie Structurale
CES Internat Gaz médicinaux, Pharmacologie, contrôles Pharmacopée
Diplôme d'université ▶ Cours : Documentation et Communication Scientifiques

Licence et Master Pro Ingénierie de la Santé (ex IUP)

- 1^{ère} année (L2) Cours et TD de Chimie Physique Générale
- 2^{ème} année (L3) ▶ Cours, TD et TP : Méthodes Physico-Chimiques d'Analyse
▶ Cours : Hygiène - Sécurité et Environnement Industriel
- 3^{ème} année (M1) Cours, TP : Stabilité Médicaments – Polymorphisme et Biodisponibilité
Interactions PA-PA, PA-excipients, Pharmacopée, CTD

Activités de recherche

Les Enseignants-Chercheurs et doctorants du Service de Chimie Générale et Minérale sont rattachés à deux équipes de recherche différentes

⇒ P. Boudeville et G. Romieu : Institut des Biomolécules Max Mousseron, dept Centre de Recherche sur les Biopolymères Artificiels, UMR CNRS 5247, Directeur Pr Jean Martinez.

Thèmes abordés :

- Mise au point et études physico-chimiques de ciments et céramiques à base de phosphate de calcium et de strontium à usages orthopédiques et dentaires.
- Synthèse mécano-chimique à sec d'apatites et de phosphates d'alcalinoterreux d'intérêt thérapeutique
- Développement de biomatériaux composites minéraux/polymères ou polymères/minéraux.

⇒ J. Nurit et D. Durand : Génie des Procédés d'Elaboration des Bioproduits, UMR-CIRAD 016
Thèmes abordés :

- Physicochimie de l'état solide divisé de substances d'intérêt thérapeutique
- Valorisation de substances naturelles

Collaborations

- Laboratoire de Microbiologie, UFR Odontologie – Montpellier
- Centre de Recherche en Ingénierie Biomédicale (CREB), Université Polytechnique de Catalogne, Barcelone

Publications récentes

- * H. El Briak BenAbdeslam, C. Mochales, M.P. Ginebra, J. Nurit, J.A. Planell, P. Boudeville. Dry mechanosynthesis of strontium-containing hydroxyapatite from DCPD+CaO+SrO. *Key Engineer Mater*; Vols 254-256 (2004) 103-106.
- * C. Mochales, El Briak BenAbdeslam, M.P. Ginebra, P. Boudeville, J.A. Planell, Obtention of silicated-substituted calcium deficient hydroxyapatite by dry mechanosynthesis. *Key Engineer Mater*; 254-256 (2004) 107-110.
- * S. Munier, H. El Briak, D. Durand, P. Boudeville. Diffusion of ions from a calcium phosphate cement for dental root canal treatment and filling. *Key Engineer Mater*, 254-256 (2004) 615-918.
- * H. El Briak BenAbdeslam, C. Mochales, J.A. Planell, M.P. Ginebra, P. Boudeville. Influence of water addition on the kinetics of mechanochemical synthesis of hydroxyapatites from DCPD and CaO. *Key Engineer Mater*; 254-256 (2004) 931-934.
- * C. Mochales, H. El Briak-BenAbdeslam, M.P. Ginebra, A. Terol, J.A. Planell and P. Boudeville. Dry mechanochemical synthesis of hydroxyapatites from DCPD and CaO: influence of instrumental parameters on the reaction kinetics. *Biomaterials*, 25 (2004) 1151-1158.
- * C. Duru, P. Boudeville, M. Delalonde, N. Farah. Masquage de goût du paracétamol par thermogranulation au palmitostéarate de glycérol. *Ann. Pharm. Fr.* **62** (2004) 186-192
- * P. Michăilescu, M. Kouassi, H. El Briak, A. Arminot, P. Boudeville. Antimicrobial activity of a DCPD / CaO-based calcium phosphate cement for root canal filling. *J. Biomed. Mater. Res., Applied Biomater*, 74B (2005) 760-767.
- H. El Briak, D. Durand, P. Boudeville. Study of a hydraulic DCPA/CaO-based cement for dental applications. *J Mater Sci Mater Med*, **19** (2008) 737-744
- R. de Tayrac, S. Chentouf, H. Garreau, C. Braud, I. Guiraud, P. Boudeville, M. Vert. In vitro degradation and in vivo biocompatibility of poly lactic acid mesh for soft tissue reinforcement in vaginal surgery. *J. Biomed. Mater. Res., Applied Biomater* **85B** (2008), 529-536
- H. El Briak BenAbdeslam, M.P. Ginebra, M. Vert, P. Boudeville. Wet or dry mechanochemical synthesis of calcium phosphates? Influence of the water content on DCPD-CaO reaction kinetics. *Acta Biomaterialia*, 4 (2008) 378-386
- G. Romieu, S. Munier, S. Li, H. Garreau, M. Vert and P. Boudeville. Development of an Injectable Calcium-Strontium Phosphate hydraulic cement and PLAGA composite. *Acta Biomater*, 2010, online février .
- S. Wikarsa, D. Durand, J.L. Delarbre, G. Baylac, B. Bataille. The Improvement of ibuprofen dissolution rate through microparticles spray-drying processed in a aqueous system. Soumise 2008

Brevets (CNRS –Université Montpellier I)

P. Boudeville, S. Munier, M. Vert. Composition pour ciment injectable, utile comme substitut osseux. Brevet FR 0404714, date de dépôt 03/05/2004,

Extension PCT FR 05/001078 du 29/04/2005. Publication 08/012/2005 n° WO 2005/115488

Phases nationales : dépôt Europe n° 05 763 676.3 du 7/11/2006 ; USA n° 1032013-000147 du 3/11/2006 ; Japon n° PS49251

P. Boudeville, P. Michăilescu, E. Castany, M. Vert. Nouveau composé phospho-calco-strontique et ses utilisations dans des ciments endodontiques. Brevet FR 06/06372, déposé le 12/07/2006 ; extension PCT/FR2007/001176 ; WO 2008 06970, 3 août 2007.

Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM)- UMR CNRS 5247
Directeur Pr. Jean Martinez

Laboratoire : Centre de Recherche sur les Biopolymères Artificiels (CRBA)
Pr. Jean Coudane,

Philippe Boudeville	Pr	Mahfoud Boustta	IR CNRS
Dominique Domurado	CR INSERM	Vincent Darcos	IE CNRS
Abdelsalam El Ghzaoui	MCU	Martine Domurado	IE UM1
Henri Garreau	MCU	Xavier Dumont	AT CNRS
Xavier Garric	MCU	Muriel Elkaim	Tech CNRS
Robert Engel	MCU	Sylvie Hunger	Tech UM1
Laurent Leclerc	CR CNRS	Cédric Paniagua	AI CNRS
Suming Li	CR CNRS		
Michel Vert	DR CNRS		

Doctorants

Guilhem Romieu, Sébastien Blanquer, Olivier Guillaume, Sarah El Habnoui, Vincent Letouzey

Activités d' Enseignement

Parcours professionnel IUP Ingénierie de la Santé :

L3 (125h eq TD) : Bases sur les polymères, synthèses propriétés, applications dans le domaine pharmaceutique

M1 (310h eq TD) : Filière 1 (R&D/production de produits de santé) : Spécialité « Polymères d'intérêt thérapeutique »

M2 (310h eq TD) : Management de Projet en R&D et Production de Produits de Santé : Médicament, Cosmétique, Aliment, santé. Option 2 : Systèmes Polymères Médico-thérapeutiques et Management de projet

Pharmacie

2^{ème} année de Pharmacie : Enseignements dirigés de Chimie Minérale

UE de 3^{ème}/4^{ème} années : « Polymères à usage pharmaceutique et biomédical » (100h eqTD).

En prévision (rentrée 2008)

4^{ème} année : bases sur les polymères à intérêt pharmaceutique

5^{ème} année (pharmacie industrielle) : polymères vecteurs de principes actifs

Master 2 Recherche « Biologie Santé » de l'Université de Montpellier 1

Parcours médicament : Les vecteurs polymères de principes actifs, ingénierie tissulaire.

Master « Ingénierie Biomoléculaire » de l'Université de Montpellier 2

Master 1 : UE « chimie Macromoléculaire fine »

Master 2 : UE « Biopolymères Artificiels et le vivant »

Recherche

Les activités de recherche sont à l'interface chimie/biologie centrées sur l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), et plus particulièrement sur l'équipe du Centre de Recherche sur les Biopolymères Artificiels (CRBA).

L'IBMM vise à la mise en œuvre des outils de la chimie moléculaire pour apporter des réponses à des problèmes biologiques, étudier les mécanismes d'action des biomolécules et amener au développement les composés prometteurs issus de sa recherche dans le domaine du médicament et des produits phytosanitaires. Le CRBA est un laboratoire de l'IBMM situé à la Faculté de Pharmacie ; c'est une équipe de recherche reconnue pour ses activités sur les polymères dégradables pour applications médicales.

Les principaux domaines de recherche du CRBA sont centrés sur les thèmes suivants : Les polymères d'intérêt thérapeutique, les drogues et prodrogues macromoléculaires, la biodégradation et le devenir des polymères dans le milieu vivant, les polymères adaptatifs, la radiosynthèse et la modification chimique des polymères, les polyélectrolytes multifonctionnels.

Exemples de publications 2009

1-"Lipase-catalysed degradation of copolymers prepared from ϵ -caprolactone and DL-lactide", S. LENGLET, S.M. LI, M. VERT, *Polymer Degradation and Stability*, 94, 688-692, (2009). IF=2.320.

2-"Synthesis And Ring Opening Polymerization of a New Functional Lactone, Alpha-Iodo-epsilon Caprolactone: A Novel Route To Functionalized Aliphatic Polyesters" EL HABNOUNI S, DARCOS V, COUDANE J, *Macromolecular Rapid Communications*, 30, 165-169 (2009). IF = 3,907.

3-"Nanoaggregates of a Random Amphiphilic Polyanion to Carry Water-Insoluble Clofazimine in Neutral Aqueous Media", HERNANDEZ-VALDEPENIA I, DOMURADO M, COUDANE J, BRAUD C, BAUSSARD JF, VERT M, DOMURADO D. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36, 345-351 (2009). IF = 3,650.

4-"Peptide-Poly(L-Lysine Citramide) Conjugates And Their In Vitro Anti-Hiv Behavior " SCHMIDT S, FEHRENTZ JA, MARTINEZ J, VERT M, *Biomacromolecules*, 10, 865-876 (2009). IF = 4,146.

5-"Influence of Chain Microstructure on the Hydrolytic Degradation of Copolymers from 1,3-Trimethylene Carbonate and L-Lactide" J.J. HUA, K. GEBAROWSKA, P. DOBRZYNSKI, J. KASPERCZYK, J. WEI, S.M. LI,, J. *Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, in press. IF: 3.821.

6-"Development of new skin substitutes based on bioresorbable polymer for treatment of severe skin defects." GARRIC X, VERT M AND MOLES JP., *Annales Pharmaceutiques Françaises* (2009), in press. IF = 3,73.

7-"Polyiodized-PCL as Multisite Transfer Agent: Towards an Enlarged Library of Degradable Graft Copolymers" NOTTELET B, DARCOS V, COUDANE J. *J Pol Sci Part A Pol Chem.*, 47, 5006-5016 (2009). IF: 3.821

8-"Paclitaxel-eluting biodegradable synthetic vascular prostheses: a step towards reduction of neointima formation?", F. INNOCENTE, D. MANDRACCHIA, E. PEKTOK, B. NOTTELET, J.-C.TILLE, S.VALENCE,G. FAGGIAN, A. MAZZUCCO, A. KALANGOS, R. GURNY, M. MOELLER, B. H. WALPOTH, *Circulation*, 120, S37-S45 (2009). IF = 14,595.

9-"The improvement of ibuprofen dissolution rate through microparticules spray-drying processed in an aqueous system", WIKARSA S, DURAND D, DELABRE J.L, BAYLAC G, BATAILLE B. *Drug development and Industrial Pharmacy*, 34 :485-491(2008) IF = 1.04

10- "Atom transfer radical coupling of polystyrene and poly(methyl acrylate) synthesized by reverse iodine transfer polymerization." B. NOTTELET, P. LACROIX-DESMAZES, B. BOUTEVIN *Polymer*, 48, 50-57 (2007) IF = 3,065.

NANCY

*Laboratoire de Chimie Physique Générale et Minérale
 Faculté de Pharmacie de Nancy*

<i>Activités de Recherche EA 3452 « Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique du médicament »</i>	<i>Activités d'Enseignement</i>
<p>Thématique :</p> <p>* Etude de l'impact cellulaire de formes nanoparticulaires d'antioxydants (<i>glutathion et thiols associés, donneurs de NO</i>)</p> <p>* Développement de méthodologies pour la mesure <i>in situ</i> de marqueurs du stress oxydant (<i>sondes fluorescentes, méthodes séparatives, microscopie</i>)</p> <p>Membres de l'Equipe :</p> <p>Pr Pierre LEROY, <i>Chimie Physique ; 85^{ème} section</i></p> <p>Dr Ariane BOUDIER, <i>MCU Physico-chimie de la formulation ; 85^{ème} section</i></p>	<p><i>1^{ère} année :</i> Chimie Physique Générale appliquée au médicament (<i>cours, TD</i>)</p> <p><i>2^{ème} année :</i> Initiation à la manipulation (<i>TP</i>) Chimie Générale et Minérale (<i>cours, TD, TP</i>)</p> <p>UE : « Le principe actif : de la synthèse à l'évaluation » Master Génie Protéique & Ingénierie des Enzymes</p> <p>Enseignants :</p> <p>Pierre LEROY, <i>Chimie Physique ; 85^{ème} section</i></p> <p>Jean-Claude CHEVIN, <i>Chimie Minérale ; 85^{ème} section</i></p> <p>Ariane BOUDIER, <i>Physico-chimie de la formulation ; 85^{ème} section</i></p> <p>Anne-Sophie CHRETIEN, <i>Monitrice</i></p>

Travaux scientifiques 2009-2010

PUBLICATIONS INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE

SHEIK-HASAN A., SAPIN A., LEROY P., LAMPRECHT A., EMOND E., EL GHAZOUANI F., and MAINCENT P.

Composite microparticles with in vivo reduction of the burst release effect.
Eur. J. Pharm. Biopharm, 2009, 73, 337-344.

CLAROT I., WOLPERT C., MOROSINI V., SCHNEIDER R., DIEZ L. and LEROY P.
Contribution of Capillary Electrophoresis to the Analysis of Semi-Conductor Nanoparticles (Quantum Dots)
Curr. Nanosci., 2009, 5, 154-159.

GLOWKA E., MAINCENT P., SAPIN A., LULEK J., and LEROY P.
Nanoparticles as Tools for Evaluation of Cellular Redox State
J. Biomed. Nanotechnol., 2009, 5, 641-651.

GLOWKA E., SAPIN A., LEROY P., LULEK J. and MAINCENT P.
Preparation and in vitro-in vivo evaluation of salmon calcitonin loaded polymeric nanoparticles
J. Microencapsul., 2010, 27, 25-36.

MARCHAND S., GUZEK A., and LEROY P.
HPLC study of the host-guest complexation between fluorescent glutathione derivatives and β -cyclodextrin
J. Inclusion Phenomena Macrocylic. Chem., 2010, in press

* BOUDIER A., AUBERT-POUËSSEL A., GÉRARDIN C., DEVOISSELLE J.-M., and BÉGU S.
pH-sensitive double-hydrophilic block copolymer micelles for biological applications
Int. J. Pharm., 2009, 379, 212-217.

* BOUDIER A., AUBERT-POUËSSEL A., LOUIS-PLENCE P., GÉRARDIN C., JORGENSEN C., DEVOISSELLE J.-M., and BÉGU S.
The control of dendritic cell maturation by pH-sensitive polyion complex micelles
Biomaterials, 2009, 30, 233-241.

* BOUDIER A., AUBERT-POUËSSEL A., LOUIS-PLENCE P., QUENTIN J., GÉRARDIN C., JORGENSEN C., DEVOISSELLE J.-M., and BÉGU S.
Tripartite siRNA micelles as controlled delivery systems for primary dendritic cells
Drug Dev. Ind. Pharm., 2009, 35, 950-958.

* *Travaux réalisés au sein de l'ICG MACS UMR CNRS 5253*

COMMUNICATIONS ORALES

TOURNEBIZE J., LEROY P., SAPIN-MINET A., BOUDIER A., MAINCENT P., BALAN L. et SCHNEIDER R.
Synthèse de nanoparticules d'or fonctionnalisées par l'acide dihydrolipoïque. Caractérisation et étude de stabilité.
XVII^{ème} Journée des Jeunes Chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique, Université Paris Descartes, Paris, 5 février 2010

COMMUNICATIONS AFFICHEES

TOURNEBIZE J., LEROY P., SAPIN-MINET A., MAINCENT P., BALAN L. and SCHNEIDER R.
Gold Nanoparticles Functionalized with Glutathione: New Platforms for Delivery and Imaging Applications. Journée de Printemps 2009 de la Société Chimique de France, ENSIC, 13-15 mai 2009

BOUDIER A., TOURNEBIZE J., SCHNEIDER R., COLLET J.F., SAPIN-MINET A., MAINCENT P., et LEROY P.
Synthèse et formulation nanoparticulaire de donneurs d'oxyde nitrique
XVII^{ème} Journée des Jeunes Chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique, Université Paris Descartes, Paris, 5 février 2010

Synthèse de nanoparticules d'or fonctionnalisées par l'acide dihydrolipoïque. Caractérisation, étude de stabilité et de cytotoxicité

J. TOURNEBIZE⁽¹⁾, P. LEROY⁽¹⁾, A. SAPIN-MINET⁽¹⁾, A. BOUDIER⁽¹⁾, P. MAINCENT⁽¹⁾, L. BALAN⁽²⁾ et R. SCHNEIDER⁽³⁾

(1) EA 3452 Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique du médicament, Nancy

(2) DPG, UMR 7525, Mulhouse,

(3) DCPR, Nancy-University, CNRS, Nancy

Dans le domaine pharmaceutique, les nanotechnologies deviennent une approche thérapeutique de plus en plus fréquente. Parmi elles, les nanoparticules d'or (AuNPs) sont intéressantes car leur synthèse est aisée. Cependant, leur utilisation en médecine est actuellement limitée du fait d'une mauvaise stabilité en fonction du temps.

La présente étude repose sur la synthèse et la caractérisation de AuNPs fonctionnalisées en surface dans un double objectif : la formation d'une plateforme offrant une excellente stabilité et permettant de greffer des principes actifs à visée antioxydante (glutathion et thiols associés, donneurs de $\cdot\text{NO}$).

La synthèse de cette plateforme s'effectue en deux étapes (Figure 1) :

- la synthèse du cœur métallique par la réduction d'un sel d'or à l'aide de citrate de sodium et de borohydrure de sodium (NaBH_4) aboutissant à des nanoparticules stabilisées par des ions citrates : AuNP@citrate ;

- la substitution des ions citrates par l'acide dihydrolipoïque en présence de NaBH_4 permettant la fonctionnalisation en surface des objets obtenus : AuNP@DHLA.

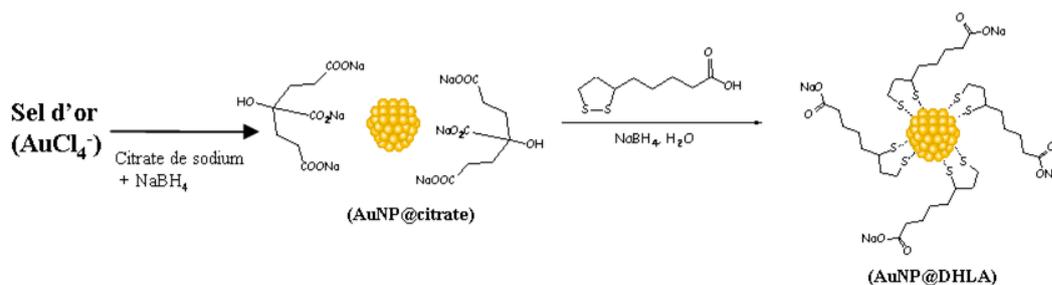


Figure 1 : Schéma de synthèse des nanoparticules d'or fonctionnalisées par DHLA.

Trois concentrations en DHLA en excès par rapport à la concentration en or (x56, x139, x222) ont été testées pour assurer une meilleure couverture en DHLA. Ces nanoparticules ont été caractérisées par dosage colorimétrique de l'or après oxydation, par microscopie électronique à transmission (TEM), par diffusion dynamique de la lumière (DLS), par mesure du potentiel zéta, et par spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X. Leur stabilité a été étudiée par spectrophotométrie UV-visible et par réactivité vis-à-vis d'une espèce radicalaire stable : 1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyl (DPPH°).

Les AuNPs les plus recouvertes par DHLA (AuNP@DHLAx222) ont présenté à la fois une meilleure stabilité en fonction du temps et une bonne inertie vis-à-vis du DPPH°.

Les études de cytotoxicité effectuées sur une lignée de macrophages, apportent deux conclusions : les AuNP@DHLAx222 sont les plus toxiques suggérant une interaction plus importante avec les cellules et une viabilité supérieure à 75 % est obtenue à des concentrations d'environ 1.10^{-5}M . Les études de toxicité permettent ainsi d'envisager des applications avec une marge thérapeutique confortable.

Cette étude a permis de définir parfaitement une plateforme stable répondant à nos objectifs précités. Ces nanoparticules vont par la suite être fonctionnalisées par greffage de principes actifs afin d'en évaluer leur potentiel thérapeutique.

Références :

Daniel MC, Astruc D, Chem Rev, 2004, 104, 293-346.

Ghosh P, Han G, De M, Kim CK Rotello VM, Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60, 1307-1315.

NANTES

GROUPE MER-MOLECULES-SANTE (MMS) EA 2160

Equipe 7 *Lipides marins à activité biologique*

Pôle Mer et Littoral, Université de Nantes

2, rue de La Houssinière 44322 Nantes Cedex 3. Tél. : 02 51 12 56 89/88/87 Fax : 02 51 12 56 79

SERVICE DE CHIMIE GENERALE ET MINERALE

Département de Chimie générale, minérale et analytique

Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques

BP 53508, 1 rue G. Veil 44035 Nantes Cedex 1.

Tél. 02 72 64 11 36 (GB) et 02 40 41 28 28 p. 2651 (GWC, ACM). Fax. 02 40 41 28 58 et 02 51 12 56 79

Courriels Gilles.Barnathan@univ-nantes.fr Wielgosz-Collin@univ-nantes.fr aurelie.couzinet-mossion@univ-nantes.fr

Enseignants-Chercheurs :

Gilles BARNATHAN, Professeur

Gaëtane WIELGOSZ-COLLIN, Maître de conférences

Aurélien COUZINET-MOSSION, Maître de conférences

Jean-Michel KORNPORST, Professeur émérite

Technicienne : Mme Vony RABESAOTRA

Doctorants actuels:

Flore DAGORN, bourse Ministère MRES, co-dir. GB, P. Beninger, GWC, soutenance en 2010); Melha KENDEL, Co-dir. GB et J. Fleurence, GWC, début en nov. 2008, Bourse Atlanthèse; Fereshteh FAROKHI, Dir. GB. et GWC, début en nov. 2008, Bourse d'entreprise.

Thématiques de recherche

Glycolipides des invertébrés marins à visée anti-tumorale (Cancéropôle Grand Ouest).

Stérols rares hypocholestérolémiant isolés d'organismes marins

Lipides et métabolites lipophiles d'intérêt en santé, nutrition, aquaculture, cosmétologie, issus des algues, microalgues, micromycètes, invertébrés marins (phospholipides, acides gras, stérols), en particulier à partir d'espèces envahissantes (enjeux écologiques et économiques).

Réseaux, programmes européens, nationaux, régionaux

- Cancéropôle Grand-Ouest, Axe « Valorisation des produits de la mer en cancérologie », Projet «Glycoconjugués»
- Réseau européen BIOTECMAR (suite de VALBIOMAR), valorisation biotechnologique des co-produits marins) d'initiative communautaire INTERREG IVB Arc Atlantique, 2008-2011
- GDR SEA^{PRO} «Valorisation biotechnologique des co-produits de la pêche et de l'aquaculture» (Coord. IFREMER, Nantes), 2007-2009
- Groupe d'Etude et de Recherche en Lipidomique (GERLI), Société Française de Biochimie
- Projet NUPEM avec INRA (Coord. INRA Nantes), INSERM, CNRS, rôle des acides gras poly-insaturés ω 3 dans la nutrition périnatale, 2008-2010
- Projet régional structurant MMS « Mer, Molécules, Santé » regroupant des équipes des universités de la Région des Pays de la Loire, 2008-2010.
- GDR ChimBioMar (Coord. ICSN Gif s/Yvette et Centre d'Océanologie de Marseille).
- Projet GERRICO (université de Nantes et Ifremer) «Gestion globale des ressources marines et des risques dans les espaces côtiers», 2007-2010.
- Réseau régional Pays de la Loire : valorisation des produits marins en santé, nutrition «Blue Cluster» depuis 2007.

Activités d'Enseignement

* Cours de Chimie-Physique Générale, 1^{ère} année (26h) ; ED de Chimie Générale, 1^{ère} année (12 x 1,5h)

* Cours de Chimie Minérale, 2^{ème} année (15 h), ED (24h) ; TP de Chimie Physique et Minérale (81h)

* Stages d'Initiation à la Recherche (2^{ème}, 3^{ème} années) (75h)

- * Master M-2 Recherche : Mécanismes et Optimisation de la Production Marine (CM 5h, ED 2h)
- * Masters M-2 Professionnels
 - Développement et Contrôle des Produits de Santé, Option Aliments Santé (CM, ED, 8h, TP 31h)
 - Bioprocédés et Biotechnologies Marines, UFR Sciences à St Nazaire (CM 4h)
 - Gestion Intégrée du Littoral et des Zones Côtières, UFR Géographie (CM 4h)
- * Master M-2 Rech. Sciences de la Mer et du Littoral, Brest, UBO (CM 3h)
- * Licence Professionnelle de Cosmétologie, CM et ED (26h), TP (21h)

PUBLICATIONS, COMMUNICATIONS, CONFERENCES 2009 - 2010

Publications

1. Dumay J., Allery M., Donnay-Moreno C., **Barnathan G.**, Jaouen P., Carbonneau M.E., Bergé J.P., 2009. Optimisation of hydrolysis of sardine (*Sardina pilchardus*) heads with Protamex: enhancement of lipid and phospholipid extraction. *J. Sci. Food Agric.* 89, 1599-1606.
2. Do H.Q., Van Landeghem L., **Wielgosz-Collin G.**, Takoudju M., Huvelin J.M., Kornprobst J.M., Bard J.M., **Barnathan G.**, Nazih H., 2009. Unusual sterolic mixture, and 24-isopropylcholesterol, from the sponge *Ciocalypta* sp. reduce cholesterol uptake and basolateral secretion in Caco-2 cells, *J. Cell. Biochem.*, 106, 659-665.
3. Denis C., **Wielgosz-Collin G.**, Bretéché A., Ruiz N., Rabesaotra V., Boury-Esnault N., Kornprobst J.M., **Barnathan G.**, 2009. New 17-methyl-13-octadecenoic and 3,16-docosadienoic acids from the sponge *Polymastia penicillus*. *Lipids*, 44, 655-663.
4. N. Dubois, **G. Barnathan**, J.P. Gouygou, J.P. Bergé, 2009. Comparison of the gas chromatographic fatty acid derivatives behaviour on non-polar capillary column. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 111, 688-697.
5. **Barnathan G.**, 2009. Non-methylene-interrupted fatty acids from marine invertebrates: occurrence, characterization and biological properties. Review. *Biochimie*, 91, 671-678.
6. Denis C., Morançais M., Li M., Deniaud E., Gaudin P. **Barnathan G.**, **Wielgosz-Collin G.**, Jaouen P., Fleurence J. (2010), Study of the chemical composition of edible red macroalgae *Grateloupia turururu* from Brittany (France). *Food Chem.* 119, 913-917.
7. F. Dagorn, J. Dumay, **G. Wielgosz-Collin**, V. Rabesaotra, M. Viau, C. Monniot, J.F. Biard, **G. Barnathan**, 2010. Phospholipid distribution and phospholipid fatty acids of the tropical Tunicates *Eudistoma* sp. and *Leptoclinides uniorbis*. *Lipids* 45, 253-261.

Chapitre dans un ouvrage

Barnathan G., 2008. Discarded parts of fish as an alternative source of polyunsaturated fatty acids of interest for human uses, in *Added Value to Fisheries Waste*, Ed. J.-P. Bergé (auteurs GDR Sea^{PRO}), Transworld Res. Network 37/661(2), Fort P.O., Trivandrum-695023, India, 57-79.

Communications

1. Dagorn F., Buzin F., Wielgosz-Collin G., Decottignie-Cognie P., Beninger P., **Barnathan G.** Lipid class, sterol and phospholipid compositions of the invasive suspension-feeder mollusk *Crepidula fornicata* (L.) 6th GERLI Lipidomics Meeting Bioactive Lipids, Nutrition and Health, Eur. Federation of Lipid Sci. and Technol., Agrocampus Ouest, Rennes, 1-3 juillet 2009, (O)
2. Takoudju M., **Wielgosz-Collin G.**, Nazih H., **Barnathan G.** Hypocholesterolemic activity of unusual 24-isopropylated sterols, and fatty acid composition, of the sponge *Ciocalypta* sp. from the Senegalese coast. (P) 6th GERLI Lipidomics Meeting Bioactive Lipids, Nutrition and Health, Eur. Federation of Lipid Sci. and Technol., Agrocampus ouest, Rennes, 1-3 juillet 2009
3. Farokhi F., **Wielgosz-Collin G.**, Clément M., Kornprobst J.M., **Barnathan G.** Antitumor properties of a glycosphingolipid isolated from an African sea star. (P) 6th GERLI Lipidomics Meeting Bioactive Lipids, Nutrition and Health, Eur. Federation of Lipid Sci. and Technol., Rennes, 1-3 juillet 2009

4. Kendel M., Dagorn F., **Wielgosz-Collin G.**, **Barnathan G.** Unusual fatty acids and high level of the 20:5n-3 acid in the oyster *Crassostrea gigas*. (P) 6th GERLI Lipidomics Meeting Bioactive Lipids, Nutrition and Health, Eur. Federation of Lipid Science and Technology, Rennes, 1-3 juillet 2009
5. Dagorn F., J. Dumay, G. Wielgosz-Collin, V. Rabesaotra, J.F. Biard, G. Barnathan, 2009. Phospholipid fatty acids of the tunicates *Eudistoma* sp. and *Leptoclinides* sp. from the Gulf of Tadjoura (Djibouti). (P) 6th Eur. Conference on Marine Natural Products, 19-23 juillet 2009, Porto, Portugal.
6. Farokhi F., **Wielgosz-Collin G.**, Clément M., Lardic M., Kornprobst J.M., **Barnathan G.**, 2010. Antiproliferative glycosphingolipids from a sea star and two tropical marine sponges. 9th Conference of the International Society for the Study of Fatty acids and Lipids ISSFAL, 29 mai- 2 juin, Maastricht, Pays-Bas.

Conférences sur invitation

G. Barnathan. *Uncommon fatty acids from marine organisms : occurrence, identification, biosynthesis and biological activities*. Journées Chevreul sur "Lipides marins", Association française pour l'étude des corps gras AFECG, 23-24 mars 2010.

G. Barnathan. *Recent results on bio-active marine sterols and glycolipids by the Sea, Molecules and Health research group of the University of Nantes*. Seminario BIOTECMAR, Arc Atlantique INTERREG IVB, Centre Tecnológico del Mar CETMAR, Vigo, Espagne, mai 2010.

Organisation de sessions de formation

A. Couzinet-Mossion, G. Wielgosz-Collin, G. Barnathan. *Les lipides marins d'intérêt biologique : isolement, identification, propriétés*. Session pour les doctorants, Ecole Doctorale VENAM, Nantes, 22 juin 2010.

A. Couzinet-Mossion, G. Wielgosz-Collin, G. Barnathan. Session de formation sur "Les lipides des algues d'intérêt en santé, nutrition et cosmétologie", pour les PME, BIOTECMAR, Arc Atlantique INTERREG IVB, Nantes, sept. 2010.

Identification et propriétés antitumorales d'un glycosphingolipide isolé de *Narcissia canariensis*, étoile de mer des côtes du Sénégal

Fereshteh Farokhi, Gaëtane Wielgosz-Collin, Monique Clément*

Jean-Michel Kornprobst, Gilles Barnathan

Université de Nantes, Groupe Mer Molécules Santé MMS, EA 2160, Faculté de Pharmacie, 1 rue Gaston Veil, BP 53508, 44035 Nantes Cedex 1, France *Département de Recherches en Cancérologie, Université de Nantes, Inserm U892, 9 Quai Moncoussu, 44093 Nantes Cedex 01, France

Les glycosphingolipides (GSL) sont d'ubiquitaires constituants membranaires des animaux et jouent des rôles fondamentaux dans des phénomènes majeurs comme la reconnaissance inter-cellulaire et la spécificité antigénique. Glycosylcéramides et autres glycolipides ont été isolés d'un grand nombre de sources marines en particulier éponges et échinodermes. Les GL d'éponges marines ont été étudiés de manière approfondie et leurs propriétés immunomodulatrices et antitumorales démontrées (1,2). Le phylum Echinodermata, comprenant environ 7000 espèces vivantes, reste encore trop peu étudié surtout en ce qui concerne les activités biologiques et pharmacologiques (2-6).

L'étoile de mer *Narcissia canariensis* collectée au large de Dakar a été étudiée pour les lipides et les glycolipides, et ces derniers évalués du point de vue biologique. Cette communication traite de l'isolement, de la purification et de la caractérisation d'un de ces glycolipides. Le dérivé peracétylé donne un ion adduit $[M+Na]^+$ à m/z 1084,6880 (spectrométrie de masse en ionisation électrospray à haute résolution): formule brute $C_{59}H_{99}NO_{15}Na$ (masse moléculaire: 809.7 Da pour le GSL intact). La structure du GSL a été déterminée par des méthodes spectrométriques et de dégradation chimique contrôlée: un β -glucopyranoside, une base sphingoïde 4,8,12-tri-insaturée, une série d'acides gras 2-hydroxylés. Une série similaire issue d'une autre étoile de mer a été récemment publiée (6).

Notre GSL présente une intéressante activité cytotoxique sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses avec des valeurs de DL_{50} de 15 μM (myélome multiple), 20 μM (carcinome colique), 35 μM (glioblastome). La fraction glycolipides elle-même présentait une activité contre les cellules KB (DL_{50} 20 $\mu g/mL$).

1. Fattorusso, Mangoni, 1997. Prog. Chem. Org. Nat. Prod. 72, 215-301.
2. Costantino *et al.*, 2004. J. Org. Chem. 69, 1174.
3. Kawana *et al.*, 1988. Liebigs Ann. Chem., 19.
4. Higuchi *et al.*, 1995. Liebigs Ann. Chem., 545.
5. Inagaki *et al.*, 2006. Chem. Pharm. Bull. 54, 260.
6. Costantino *et al.*, 2007. Eur. J. Org. Chem., 5277.

PARIS-DESCARTES

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE

4 avenue de l'Observatoire - 75006 Paris

Professeurs

René Céolin, Jérôme Dugué

Maîtres de conférences

Yohann Corvis, Philippe Espeau,, Mathieu Lazerges, Nathalie Mahé,
Béatrice Nicolai, Ivo Rietveld

ENSEIGNEMENT

Pharmacie

1re année : cours et enseignement dirigé de chimie physique générale

2e année : cours, enseignement dirigé et travaux pratiques de chimie générale et
minérale

LMD

• Licence professionnelle, mention Industries chimiques et pharmaceutiques

Cours de méthodes thermiques d'analyse

• Master 2 professionnel, mention Médicaments et produits de santé, spécialité Contrôle des produits de santé et des aliments,

parcours Développement analytique et contrôle des médicaments

Cours de méthodes thermiques d'analyse

Equipe d'Accueil « Physico-chimie industrielle du médicament »
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Université Paris Descartes, 4 avenue de l'observatoire, 75006 Paris.

Organigramme, par ordre alphabétique :

René CÉOLIN(Pr), Yohann CORVIS(MCF), Philippe ESPEAU (MCF), Mathieu LAZERGES (MCF), Ivo RIETVELD (MCF), Romain ROTIVAL (Doctorant).

Notre activité de recherche est principalement centrée sur l'état solide des substances actives et/ou d'excipients couramment utilisés dans la fabrication des médicaments. Les principaux axes développés sont :

1/ Etude de la hiérarchie de stabilité des polymorphes des matières premières.

Par une démarche théorique, basée sur les propriétés géométriques des représentations graphiques de l'équilibre thermodynamique dans les systèmes à un constituant, la hiérarchie de stabilité des différentes formes polymorphes d'une substance est établie par construction du diagramme Pression-Température. Cette démarche nécessite, en amont, la caractérisation structurale et calorimétrique des matières premières.

Cette approche topologique est renforcée par une approche expérimentale à l'aide d'un analyseur thermique haute pression implanté dans les locaux de l'équipe depuis septembre 2009. Cet analyseur est capable de fonctionner en fonction de la température, entre 25 et 200°C sous des pressions hydrostatiques contrôlées variant de 1 bar à 3 kilobars. Les courbes de fusion des formes polymorphes sont alors directement obtenues en fonction de la température et de la pression.

2/ Associations moléculaires

Les molécules actives sont susceptibles de modifications de plusieurs types (conformationnelles, etc) par addition d'une seconde molécule, dépourvue d'activité propre ou non. De telles associations peuvent modifier la solubilité et donc l'activité thérapeutique du « principe actif ». Parmi les cas connus de telles associations, figurent :

a) Les hydrates

Leur stabilité dépend essentiellement de la pression de vapeur d'eau de leur environnement (humidité de l'air). La stabilité au stockage de tels composés pose problème aux industriels. Deux directions sont donc suivies : développer les représentations graphiques des conditions de stabilité en fonction de la température et de la pression de vapeur d'eau, puis explorer les diagrammes binaires eau-médicament en fonction de la température et de la composition, à volume imposé.

b) Les co-cristaux et associations moléculaires

L'interaction entre une substance active et une substance *a priori* inactive peut donner lieu à des phénomènes connus mais imprévisibles : formation d'eutectique, de composé binaire original (co-cristal) ou encore de démixtion liquide – liquide. L'étude des interactions possibles avec les excipients courants utilisés dans l'industrie revêt une importance primordiale, non seulement dans la perspective de la prise de brevet mais aussi dans le « génériquage ».

La mise en évidence des interactions se réalise principalement par les études de structure cristalline complétées par une étude complète du diagramme de phases binaire.

c) Les systèmes à antipodes optiques

Dans les conditions ordinaires, la plupart des systèmes binaires entre antipodes optiques (énantiomères) forment des composés racémiques plus stables que le conglomerat. La façon dont évolue cette stabilité relative en fonction de la pression n'a jamais été posée à notre connaissance. Pour y répondre, quelques cas d'étude sont abordés à l'aide de l'analyseur thermique haute pression : ibuprofène, camphre, ...

Publications récentes de l'équipe :

1. "Polymorphism of even-numbered-carbon atom *n*-alkanes revisited through topological p-T diagrams." P. Espeau, R.Céolin. *J. Phys. Chem. B*, 2008, 112, 2063-2069.
2. "Overall Monotropic Behavior of a Metastable Phase of Bicletymol, 2,2'-Methylenebis(4-Chloro-3-Methyl-Isopropylphenol), Inferred from Experimental and Topological Construction of the Related p-T State Diagram." R. Céolin, J. Ll. Tamarit, M. Barrio, D. O. López, B. Nicolai, N. Veglio, M.A. Perrin, P. Espeau. *J. Pharm. Sci.*, 2008, 97(9), 3927-3941.
3. "Polymorphism of progesterone: relative stabilities of the orthorhombic phases I and II inferred from topological and experimental pressure-temperature phase diagrams." M. Barrio, P. Espeau, J. Ll. Tamarit, N. Veglio, R.Céolin. *J. Pharm. Sci.*, 2009, 98(5), 1657-1670.
4. "Thermodynamic studies of mixtures for topical anesthesia: Lidocaine-salol binary phase diagram." M. Lazerges, I. B. Rietveld, Y. Corvis, R. Céolin, P. Espeau. *Thermochim. Acta*, 2010, 497, 124-128.
5. "Liquid-Liquid Miscibility Gaps and Hydrate Formation in Drug-Water Binary Systems: Pressure-Temperature Phase Diagram of Lidocaine and Pressure-Temperature-Composition Phase Diagram of the Lidocaine –Water System." R Céolin, M. Barrio, J.Ll. Tamarit, N. Veglio, M.A. Perrin, P. Espeau. *Accepté à J. Pharm. Sc. et publié en ligne.*

Cocrystallization or Eutectic Formation in the L-Menthol-Lidocaine System: Importance of Design for Pharmaceutical Applications

Y. Corvis^{1*}, P. Négrier², M. Lazerges¹, S. Massip³, J.-M. Ducret⁴, J.-M. Léger³, P. Espeau¹

¹EA 4066, Physico-Chimie Industrielle du Médicament, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Paris Descartes, 4 Avenue de l'Observatoire, 75 270 Paris Cedex 06, France.

²Centre de Physique Moléculaire Optique et Hertzienne, UMR CNRS 5798, Université de Bordeaux, 351 cours de la Libération, 33 405 Talence Cedex, France.

³EA 4138, Pharmacochimie, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33 076 Bordeaux Cedex, France.

⁴Mettler-Toledo S. A., Division Laboratoire, 18-20 avenue de la Pépinière, 78 222 Viroflay Cedex.

* yohann.corvis@parisdescartes.fr

Lidocaine, an anesthetic active pharmaceutical ingredient (API), is used most of the time for local transdermal applications (1). Lidocaine/Excipient association forming eutectic mixtures are often prepared for this purpose (2). For proper therapeutic use, the eutectic mixture has to remain in liquid state in a temperature range below room temperature. That is the reason why the interactions between the API and the excipient must be studied in their thermodynamic stable phase. Moreover, the excipient has to be harmless and can be helpful for a better delivery of the drug through the skin. EMLA[®] eutectic mixture containing lidocaine and prilocaine as therapeutic agents, has been developed and is widely used, especially in medical care for children (3). Nevertheless, prilocaine, known as a methaemoglobin inducer, reveals pathologic problems during the drug metabolism (4). L-Menthol, as a transdermal enhancer agent is often considered as a suitable excipient for the eutectic preparation using topical anesthesia (5).

We present the binary phase diagrams between L-menthol and lidocaine. We also report how, at room temperature and depending on the conditions of preparation (6), the 1:1 composition between L-menthol and lidocaine can form either a liquid eutectic mixture or a cocrystal, as shown in **Figure 1**. The latter compound, never reported before, melts congruently at 312 K.

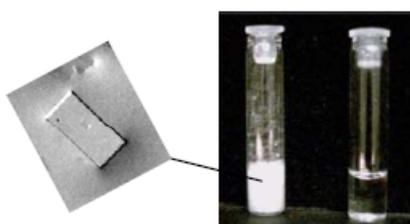


Figure 1. The two physical states of the equimolar lidocaine/L-menthol system at room temperature.

Consequently, either the liquid or the solid state of the equimolar composition can be designed, depending on the therapeutic purposes. Indeed, the cocrystallization between L-menthol and lidocaine could be of interest for pharmaceutical use as it may present better solubility and/or permeability than the pure compounds. Besides, although the cocrystal solid state is the most stable at this composition, the metastable liquid eutectic can be stabilized using lipophilic solvents to form emulsions, especially useful for creams containing local anesthetics.

The work presented here illustrates some issues one can encounter with API/excipient interactions in the solid state.

References

- (1) a) I. Robieux, C. Eliopoulos, P. Hwang, M. Greenberg, V. Blanchette, N. Olivieri, N. Klein, G. Koren. *Pediatr. Res.* 1992, **32**, 520-523; b) M. M. Buckley, P. Benfield. *Drugs* 1993, **46**, 126-151.
- (2) a) L. Kang, H. W. Jun, N. Mani. *Int. J. Pharm.* 2001, **222**, 35-44; b) L. Kang, H. W. Jun. *Drug Devel. Ind. Pharm.* 2003, **29**, 505-512.
- (3) a) A. F. Brodin, A. A. Nyqvist-Mayer, T. Wadsten, B. Forslund, F. Broberg. *J. Pharm. Sci.* 1984, **73**, 481-484; b) A. A. Nyqvist-Mayer, A. F. Brodin, S. G. Franck. *J. Pharm. Sci.* 1985, **74**, 1192-1195.
- (4) a) B. Frey, B. Kehrer. *Eur. J. Pediatr.* 1999, **158**, 785-788; b) S. Touma, J. B. Jackson. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, **44**, 399-400.
- (5) Y. Tokuoka, M. Suzuki, Y. Ohsawa, A. Ochiai, M. Ishizuka, N. Kawashima. *Drug Devel. Ind. Pharm.* 2008, **34**, 595-601.
- (6) Y. Corvis, P. Négrier, M. Lazerges, S. Massip, J.-M. Léger, P. Espeau, *J. Phys. Chem. B* 2010, in press.

ROUEN

Enseignement

Laboratoire de Chimie générale et minérale Faculté de Médecine-Pharmacie

22 Bd Gambetta 76183 Rouen cedex 03, Tél : 02 35 14 85 84

Enseignant-chercheur :

Cécile Barbot, MCU - cecile.barbot@univ-rouen.fr, chercheur associé
UMR 6014, COBRA-IRCOF, Laboratoire du Pr Géraldine Gouhier

ATER

Sophie Rabeau – sophie.rabeau@univ-rouen.fr (thèse soutenue le 9 décembre 2009)
Docteur INPL Génie Des Procédés Et Des Produits - E.N.S.I.C. Nancy

Directeur de la thèse : Laurent FALK

LSGC - Laboratoire des Sciences du Génie Chimique

"Etude d'un procédé continu de microencapsulation basé sur un micromélangeur"

Poste statutaire 85^{ème} section,

Rattachement recherche : UMR 6014, COBRA-IRCOF, Laboratoire du Pr Géraldine Gouhier

Activités d'enseignement

Cécile Barbot :

1ère année de pharmacie

*cours de chimie générale, chimie physique	36h de cours	54h éq. ED/étudiant
*ED de chimie générale		1×1.5h ED/étudiant (10 gr)
*cours de chimie minérale	20h de cours	30h éq. ED/étudiant
*ED de chimie minérale		4×1.5h ED/étudiant (10 gr)

2^{ème} année de pharmacie

-TP de chimie minérale		21h de TP/étudiant (5 gr)
------------------------	--	---------------------------

4^{ème} année de pharmacie

-TP coordonnés (analyse structurale par RX, DSC, spectroscopie IR)		4h de TP/étudiant (3 gr)
---	--	--------------------------

Sophie Rabeau

1ère année de pharmacie

*ED de chimie générale		5×1.5h ED/étudiant (10 gr)
*ED de chimie minérale		4×1.5h ED/étudiant (10 gr)

2^{ème} année de pharmacie

-TP de chimie organique		50 h
-------------------------	--	------

Recherche



COBRA-IRCOF, UMR CNRS-6014 (directeur : Pr J-C. Quirion)

Faculté des Sciences

Rue Tesnières 76131 Mont-Saint-Aignan

Tél : 02 35 52 24 17

Cette équipe de recherche, créée fin 2007, est dirigée par le Professeur Géraldine Gouhier.

Thématique : chimie bioorganique

Les thèmes de recherche sont nombreux et se focalisent sur la chimie des cyclodextrines.

Chimie supramoléculaire

Chimie des cyclodextrines

Chimie des liquides ioniques

Chimie sur phase solide et synthèse parallèle

Agents de contraste pour l'IRM

Enseignant-chercheur :

Géraldine Gouhier, PU chimie organique (Faculté des Sciences, section 32)

Cécile Barbot, MCU, chimie générale et minérale, chercheur associé (Faculté Médecine-Pharmacie, section 85)

Frédéric Guillen, MCU chimie organique, minérale, industrielle (Faculté des Sciences, section 32)

François Estour, MCU chimie organique (Faculté de Médecine-Pharmacie, section 86)

Technicienne

Claudette Martin

Doctorants et post-doctorants

Sophie Rabeau (ATER, 85^{ème} section)

Matthieu Pépin (thèse prévue en 2010),

Romain Leprovost (thèse soutenue en février 2010)

Hussein Idriss (1^{ère} année de thèse)

Marie-Laurence Dumartin (post-doctorante)

Ibrahim Zgani (post-doctorant)

Raman Kalakuntla (post-doctorant)

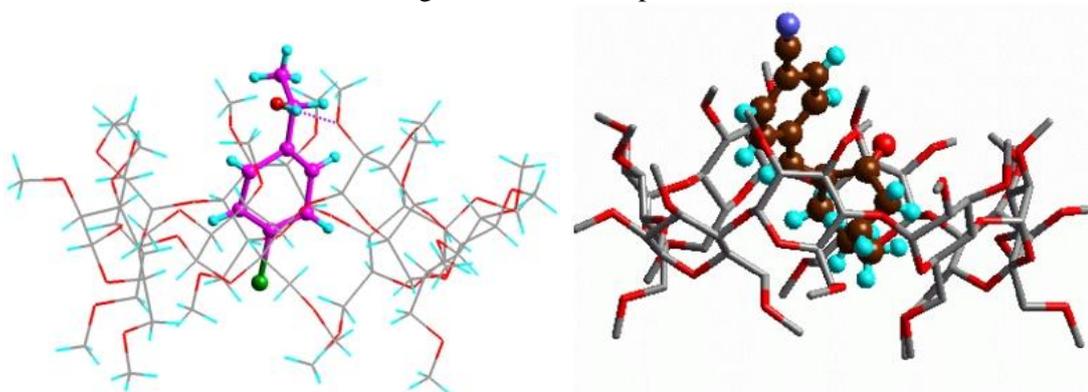
Collaborations

Laboratoire Sciences et Méthodes Séparatives (Pr Samuel Petit, technicienne : Morgane Sanselme),
EA3233

Activités de recherche

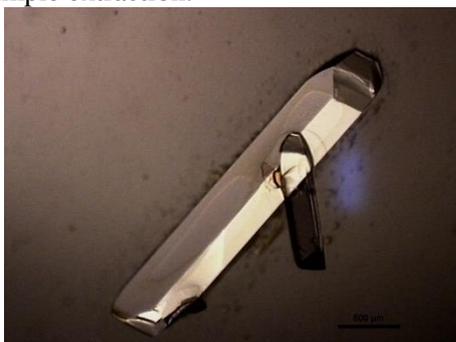
Chimie des cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des macromolécules cycliques constituées d'unités glucosidiques. Elles proviennent de l'hydrolyse de l'amidon. Ce sont des produits naturels et chiraux. Il existe différentes tailles de macrocycles en fonctions du nombre d'unités, en général 6, 7 et 8 appelées α , β et γ . Elles ont une forme de tube tronqué qui constitue une cavité hydrophobe (hôte) dans laquelle des molécules organiques (invitées) peuvent former des complexes d'inclusion (Figure 1). De par leur disponibilité en tonnage industriel, les cyclodextrines sont impliquées dans de nombreuses applications dans des domaines très variés comme les industries pharmaceutiques, chimiques et agroalimentaires. Elles augmentent la solubilité des molécules organiques en milieu aqueux et la biodisponibilité des principes actifs. Elles stabilisent les molécules sensibles ou volatiles et préservent la qualité des arômes. Elles sont également largement utilisées en chimie supramoléculaire pour leur capacité à fixer des molécules hydrophobes à l'intérieur de leur cavité lorsqu'elles sont placées dans un solvant polaire. Les cyclodextrines fonctionnalisées trouvent des applications comme réacteurs moléculaires, catalyseurs enzymatiques, machines moléculaires, électrodes modifiées, vectorisation de médicaments, ligands et dans la séparation chirale.



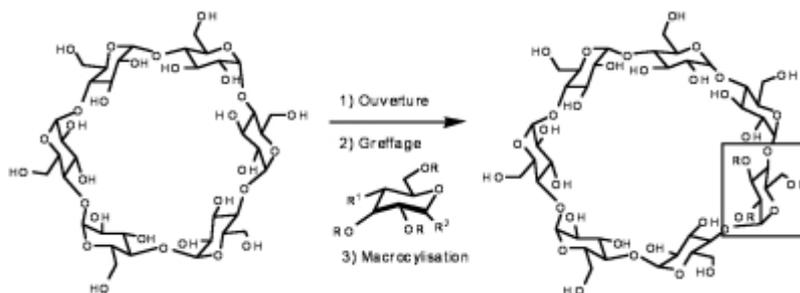
Chimie des liquides ioniques

L'utilisation de liquides ioniques présente de nombreux avantages. Ils sont non toxiques et utilisables dans un large panel de réactions chimiques. Ils trouvent leurs applications dans les technologies électrochimiques, dans les extractions chimiques et autres procédés industriels. Ils possèdent, en général, une forte stabilité thermique et chimique, une absence de pression de vapeur et sont ininflammables. Dans de nombreux cas, ils peuvent être facilement recyclés. Leur solubilité en phase aqueuse ou organique peut être aisément modulée en faisant varier la nature de l'anion ou du cation. Ils se sont également révélés être de bons solvants pour un grand nombre de composés organiques, et en particulier pour des glucides comme le glucose, la cellulose et les cyclodextrines. Les liquides ioniques fonctionnalisés peuvent également être utilisés comme support soluble en synthèse organique. Les étapes de purification sont facilitées, puisque le produit supporté de la réaction peut être obtenu par une simple extraction.



Cristallisation dans le méthanol du nouveau liquide ionique PF_6^- synthétisé au laboratoire
Glycosylation et macrocyclisation d'oligosaccharides sur liquide ionique. Application à l'homologation de cyclodextrines en présence d'un complexe d'inclusion.

La modification d'une cyclodextrine est envisageable par homologation. Elle consiste à ouvrir une cyclodextrine commerciale native ou modifiée, puis à insérer une unité glycosidique modifiée ou non et enfin à réaliser une réaction de macrocyclisation.



Les méthodes actuelles ne sont pas suffisamment efficaces, rapides, flexibles et générales en raison des problèmes liés au contrôle de la sélectivité et aux étapes de purification (21 étapes et 0,3% de rendement). La réaction de cycloglycosylation intramoléculaire, étape clé de cette synthèse, est également son point faible. Pour la configuration initiale ($\alpha(1-4)$ série maltose), un rendement de 21% et 8% est décrit pour l' α et la γ -CD respectivement.

L'objectif de ce projet est de développer des réactions de glycosylation et macrocyclisation supportées sur liquide ionique en utilisant les CD commerciales à notre disposition. Par extension, cette méthodologie permettra l'homologation de cyclodextrines et d'accéder à de nouvelles gammes de cyclodextrines modifiées en évitant la synthèse d'oligosaccharides longue et fastidieuse. Les liquides ioniques possèdent un taux de fonctionnalisation important et permettent des purifications par simples extractions. Le contrôle de la régiosélectivité s'effectuera par la formation d'un complexe d'inclusion de type hôte-invité entre le liquide ionique et la cyclodextrine. L'utilisation d'une pince moléculaire permettra le contrôle de la stéréosélectivité. Ce projet novateur nécessite une interdisciplinarité importante. Le développement des liquides ioniques en chimie organique est un domaine récent et leur utilisation en chimie supramoléculaire n'est, à ce jour, pas décrite dans la littérature. Enfin, la découverte de nouvelles classes de cyclodextrines modifiées facilement accessibles est très attendue par la communauté médicale.

Synthèse et caractérisation d'agents de contraste pour l'IRM.

La recherche médicale est de plus en plus tournée vers l'amélioration du diagnostic des patients afin de mieux cibler les traitements et de réduire leurs effets secondaires tout en augmentant leur efficacité.

Nous proposons dans ce projet de développer une nouvelle génération d'agents de contraste pour l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) très attendus en imagerie médicale. Nous synthétisons et caractérisons un complexe gadolinium-cyclodextrine (Gd-CD) pour obtenir, pour la première fois, une visualisation directe des mécanismes biologiques *par modulation du signal*

Publications en chimie organique

Phosphonodifluoromethyl and phosphonothiodifluoromethyl radicals. Generation and addition onto alkenes and alkynes.

Pignard S., Lopin C., [Gouhier G.](#), Piettre S.R.
J. Org. Chem. **2006**, 71, 31-37.

Improved access to 2-O-monobenzyl ethers of β -cyclodextrin as precursors of catalysts for organophosphoryl esters hydrolysis

Masurier N., [Estour F.](#), Lefèvre B., Brasme B., Masson P., Lafont O
Carbohydr. Res., **2006**, 341(7), 935-940.

Room temperature ionic liquids (RTIL's) are convenient solvents for peptide synthesis ! »

Vallette H., Ferron L., Coquerel G., [Guillen F.](#), Plaquevent J.-C.
ARKIVOC **2006**, 200-211.

Is the optical rotation sign/absolute configuration relationship still a problem ? Examples taken from unnatural quaternary amino acids.

Ferron L., [Guillen F.](#), Coste S., Coquerel G., Plaquevent J.-C.
Chirality **2006**, 18, 662-666.

(S)-Histidine : the ideal precursor for a novel family of chiral aminoacid and peptidic ionic liquids

[Guillen F.](#), Brégeon D., Plaquevent J.-C.
Tetrahedron Lett. **2006**, 47, 1245-1248.

Nucleotides and nucleic acids : a source of inspiration for the development of new phosphorus-centered functional groups.

Lopin C., Garipova G., Kalinina I., Raboisson P., Osaki T., Gautier A., Balieu S., Salcedo C., [Gouhier G.](#), Piettre S.R.
Nucleic Acids Symposium Series **2006** 50, 53-54.

Chiral discrimination in host-guest supramolecular complexes. Understanding enantioselectivity and solid solution behaviours by using spectroscopic methods and chemical sensors.

Grandeury A., Condamine E., Hilfert L., [Gouhier G.](#), Petit S., Coquerel G.J.
Phys. Chem. B. **2007**, 111, 7017-7026

Investigation of N-hydroxythalidomide in vitro stability and comparison to other N-substituted derivatives

[Estour F.](#), Ferranti V, Chabenat C, Toussaint E, Galons H, Lafont O
J. Pharm. Biomed. Anal. **2007**, 45(2), 237-242.

Asymmetric synthesis of modafinil and its derivatives by enantioselective oxidation of thioethers : comparison of various methods including synthesis in ionic liquids

Ternois J., Guillen F., Plaquevent J.-C. and Coquerel G.
Tetrahedron : Asymmetry **2007**, 18, 2959-2964.

Enantiomerically pure thiazolinium and imidazolium low melting point salts prepared from alpha-aminoacids

Brégeon D., Levillain J., Guillen F., Plaquevent J.C., Gaumont A. C.
ACS Symposium Series, **2007**, 950, 246-258.

Ionic Liquids : New Targets and Media for alpha-Amino Acid Chemistry

Plaquevent, J.-C. ; Levillain, J. ; [Guillen, F.](#) ; Malhiac, C. ; Gaumont, A.-C.
Chem. Rev., **2008**, 108, 5035-5060.

Chimie supportée sur phase solide

[Gouhier G.](#)

Techniques de l'Ingénieur, base documentaire Physique-Chimie, **2008**, [K 1 260]

Réactions de synthèse organique en liquides ioniques »

Plaquevent, J.-C. ; Genisson, Y. ; [Guillen, F.](#)

Techniques de l'Ingénieur, base documentaire Physique-Chimie, **2008**, [K 1 230].

Towards a robust and reliable method for the reduction of functionalized sulfoxides

Ternois J., [Guillen F.](#), Piacenza G., Rose S., Plaquevent J.-C. and Coquerel G.

Org. Process. Res. Dev. **2008**, 12, 614-617.

Thiazolinium and imidazolium chiral ionic liquids derived from natural amino acid derivatives

Brégeon D., Levillain J., [Guillen F.](#), Plaquevent J.-C., and Gaumont A.-C.

Amino Acids **2008**, 35, 175-184.

Real impact of different type of microwave instruments on a multi-step synthesis - Preparation of a bio-active quinazolin-4-one derivative. »

Testard, A. ; Thierry, V. ; [Estour, F.](#) ; Besson, T.

CHIMICA OGGI-CHEMISTRY TODAY **2008**, 26, 16-17.

Regioselective access to 3I-O-substituted-beta-cyclodextrin derivatives.

Masurier, N. ; Lafont, O. ; Le Provost, R. ; Lesur, D. ; Masson, P. ; Djedaini-Pilard, F. ; [Estour, F.](#)

Chem. Commun. **2009**, 589-91.

Thiazolinium salt : an efficient catalyst for the Mukaiyama reaction

Mercey, G. ; Brégeon, D. ; Baudequin, C. ; [Guillen, F.](#) ; Levillain, J. ; Gulea, M. ; Plaquevent, J.-C. ; Gaumont, A.-C.

Tetrahedron Lett., **2009**, 50 , 7239-7241.

Attrition-enhanced preferential crystallization combined with racemization leading to redissolution of the antipode nuclei »

Levilain, G. ; Rougeot, C. ; [Guillen, F.](#) ; Plaquevent, J.-C. & Coquerel, G.

Tetrahedron : Asymmetry, **2009**, 20, 2769-2771.

Publications en physico-chimie

Czerwinski K.R., Cerefice G.S., Buckau G., Kim J.I., Milcent M.C., [Barbot C.](#), Pieri J.
Interaction of europium with humic acid covalently bound to silica beads.
Radiochimica Acta **2000**, 88, 417-424.

Durand J.P., Goudard F., [Barbot C.](#), Pieri J., Fowler S.W., Cotret O.
Ferritin and hemocyanin : ^{210}Po molecular traps in marine fish, oyster and lobster.
Marine Ecology Progress Series **2002**, 233, 199-205.

[Barbot C.](#), Czerwinski K, Buckau G., Kim J.I., Moulin V., Vial M., Pieri J., Durand J.-P., Goudard F.
Characterization of a humic gel synthesized from an activated epoxy silica gel.
Radiochimica Acta **2002**, 90, 211-218.

Boisson F., Goudard F., Durand J-P., [Barbot C.](#), Pieri J., Amiard J-C, Fowler S.W.
Comparative radiotracer study on cadmium uptake, tissue distribution, subcellular fractionation and depuration in oysters originating from a contaminated and a clean environment - Potential adaptive mechanisms
Marine Ecology Progress Series, **2003**, 254, 177-186.

Den Auwer C., Llorens I., Moisy Ph., Vidaud C., Goudard F., [Barbot C.](#), Solari P.L., Funke H.
Actinide uptake by transferrin and ferritin metalloproteins.
Radiochimica acta **2005**, 93, 699-703.

Metian M., Hédouin L., [Barbot C.](#), Teyssié J.-L., Fowler S.W., Goudard F., Bustamante P., Durand J.-P., Piéri J., Warnau M.
Use of radiotracer techniques to study subcellular distribution of metals and radionuclides in bivalves from the Noumea lagoon, New Caledonia.
Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology **2005**, 75, 89-93.

Skiba M., Bounoure F., [Barbot C.](#), Tiret I., Arnaud P., Skiba M.
Development of cyclodextrin microspheres for pulmonary drug delivery.
Journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences **2005**, 8, 409-418.

Skiba M., [Barbot C.](#), Bounoure F., Joudieh S., Skiba M.
Solubility and dissolution rate of progesterone-cyclodextrin-polymer systems
Drug development and industrial pharmacy **2006**, 32, 1043-1058.

Bounoure F., Lahiani Skiba M., [Barbot C.](#), Sughir A., Mallet E., Jezequel S., Didier L., Arnaud P. and Skiba M.
Effect of partially methylated cyclodextrin on percutaneous absorption of metopimazine.
Journal of inclusion phenomena and macrocyclic Chemistry **2007**, 57, 191-195.

Dutet J., Lahiani Skiba M., Didier L., Soizic J., Bounoure F., [Barbot C.](#), Arnaud P. and Skiba M.
Nimesulide/cyclodextrin/PEG 6000 ternary complexes: physicochemical characterization, dissolution studies and bioavailability in rats.
Journal of inclusion phenomena and macrocyclic Chemistry **2007**, 57, 203-209.

[Barbot C.](#), Bouloussa O., Szymczak W., Plaschke M., Buckau G., Durand J.-P., Pieri J., Kim J.I., Goudard F.
Self-assembled monolayers of aminosilanes chemically bonded onto silicon wafers for immobilization of purified humic acids.
Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects **2007**, 297, 221-239.

Structure cristalline et caractérisation d'un nouveau liquide ionique

^{1,2}Barbot C., ²Pépin M., ^{1,2}Rabeau S., ³Sanselme M., ²Martin C., ³Petit S., ²Gouhier G.

¹Laboratoire de Chimie générale et minérale,
Faculté de Médecine-Pharmacie de Rouen,

²COBRA-UMR CNRS 6014, IRCOF,
Faculté des Sciences, Mont-Saint-Aignan

³Laboratoire Sciences et Méthodes Séparatives EA3233,
Faculté des Sciences, Mont-Saint-Aignan

Les liquides ioniques sont des composés constitués d'un cation et d'un anion caractérisés par des températures de fusion inférieures à 100°C.

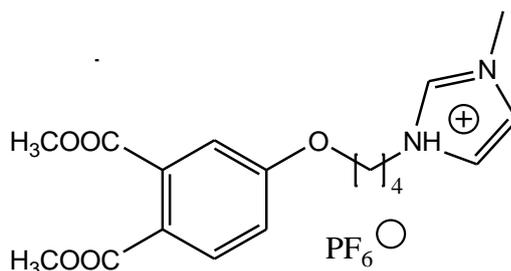
Leur utilisation présente de nombreux avantages :

- Ils sont non toxiques et utilisables dans un large panel de réactions chimiques.
- Ils trouvent leurs applications dans les technologies électrochimiques, dans les extractions chimiques et autres procédés industriels.
- Ils possèdent, en général, une forte stabilité thermique et chimique, une très faible pression de vapeur et sont ininflammables.
- Dans de nombreux cas, ils peuvent être facilement recyclés.
- Leur solubilité en phase aqueuse ou organique peut être aisément modulée en faisant varier la nature de l'anion ou du cation.
- Ils se sont également révélés être de bons solvants pour un grand nombre de composés organiques, et en particulier pour des glucides comme le glucose, la cellulose et les cyclodextrines.

Les liquides ioniques fonctionnalisés peuvent également être utilisés comme support soluble en synthèse organique. Les étapes de purification sont ensuite facilitées, puisque le produit supporté de la réaction peut être obtenu par une simple extraction.

Le poster présente les caractéristiques physico-chimiques d'un nouveau liquide ionique portant une fonction diester.

Différentes analyses telles que la calorimétrie différentielle à balayage couplée à l'analyse thermogravimétrique (DSC-ATG), des études de solubilité dans différents solvants et une étude structurale par diffraction des RX sur monocristal ont été réalisées.



*Formule développée du dérivé diméthylphthalate
du $\text{bmim}^+.\text{PF}_6^-$ (hexafluorophosphate de butyl-méthyl-imidazolium)*

Ces travaux ont montré que le liquide ionique incluant le contre-ion hexafluorophosphate cristallise dans le système triclinique (groupe d'espace P-1) avec deux motifs par maille.

L'analyse de la structure cristalline fait apparaître l'absence de liaison ionique directe entre l'anion hexafluorophosphate et le cation dérivé de l'ion imidazolium, et le transfert de charge est assuré par une série

d'interactions faibles de type coulombien (C-H... F) entre chaque anion hexafluorophosphate et les 7 cations de sa première sphère de coordination.

Par ailleurs, le cation comporte deux plans moléculaires, l'un contenant le noyau imidazole et le second associé au cycle benzénique. Ce dernier est parallèle aux tranches (100) de haute densité moléculaire, et l'empilement cristallin peut être décrit comme la succession de ces tranches selon la direction cristallographique *a*. La cohésion entre ces feuillets (100) est assurée par de nombreux contacts de van der Waals, mais aussi par une liaison hydrogène faible de type C-H ... O=C. La présence de cette liaison permet d'expliquer que l'un des 2 groupements ester (-COOCH₃) n'est pas coplanaire (et donc pas en résonance) avec le cycle benzénique. Il peut également être souligné que la présence de cycles aromatiques parallèles selon la direction des plans (100) n'est pas associée à l'existence d'interaction de type π (π -stacking).

La détermination de courbes de solubilité en fonction de la température dans deux solvants (eau/éthanol 10/90 (v/v) ou méthanol anhydre) a révélé que la solubilité est approximativement doublée entre 15°C et 30°C dans ces milieux. De plus, les solubilités massiques sont environ deux fois plus importantes dans le méthanol que dans le mélange eau/éthanol.

Les analyses en DSC-ATG ont mis en évidence un point de fusion de 89,3°C associé à une enthalpie de fusion d'environ 40 kJ.mol⁻¹ sans perte de masse, confirmant la bonne stabilité thermique de ce liquide ionique.

La poursuite de ces travaux sera orientée vers une analyse comparative des comportements observés pour le liquide ionique caractérisé dans la présente étude (forme diester) et celui correspondant à la forme diacide.

STRASBOURG

FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG



Laboratoire d'Innovation Thérapeutique - UMR 7200

Faculté de Pharmacie - 74, route du Rhin, BP 60024 - 67401 ILLKIRCH
Cedex – France
Tel (33) 03 68 85 42 20 - Fax (33) 03 68 85 43 10 - <http://medchem.u-strasbg.fr/>

I - Composition de l'équipe.

Professeur :

Bernard Spiess

bernard.spiess@pharma.u-strasbg.fr

Maîtres de Conférences :

Karine Alarcon

karine.alarcon@unistra.fr

Clarisse Maechling

clarisse.maechling@unistra.fr

Nassera Tounsi

nassera.tounsi@pharma.u-strasbg.fr

II - Activités d'enseignement et charges administratives.

- Bernard Spiess

Charge d'enseignement 2009/2010 : 245h équivalent TD.

- Karine Alarcon

Karine a rejoint notre équipe de recherche depuis janvier 2009. Pour l'enseignement elle est rattachée à la chimie organique.

Responsable des TP BPL de 2°, 3° et 4° année de Pharmacie

Coreponsable des TP de chimie organique de 2° année de pharmacie

Charge d'enseignement 2009/2010 : 194 h équivalent TD.

- Clarisse Maechling

Chargée de mission auprès du doyen « planification et ressources pédagogiques »

Présidente de la commission hygiène et sécurité de la faculté

Coreponsable du collège d'année de 3° année du cursus Pharmacie

http://www-fac-pharma.u-strasbg.fr/Bpl/bonnes_pratiques_de_laboratoire.php

Charge d'enseignement 2009/2010 : 200h équivalent TD.

- Nassera Tounsi

Responsable des pHmètres, conductimètres et électrodes de TP

Charge d'enseignement 2009/2010 : 210 h équivalent TD.

Dans le cursus de pharmacie :

Les enseignements magistraux sont principalement ceux de Chimie Générale et Chimie Physique de 1^{ère} année (48h/60h) et de Chimie Minérale de 2^{ème} année (18h).

Les enseignants de Physique, de Chimie Analytique et de Chimie-Physique et Minérale sont regroupés en « pool » d'enseignants et assurent en commun l'ensemble des **travaux pratiques** et **travaux dirigés** relatifs à ces disciplines.

Dans le cadre des masters organisés par la faculté, nous participons aux UE :

- analyse physico-chimique et instrumentation
- qualité du médicament
- dossiers d'AMM – étude de cas
- éthique et biotechnologie

Hors faculté de pharmacie : Master de Chimie – Sciences Analytiques - UE Complexation sélective par reconnaissance ionique et applications.

Les enseignants de notre équipe assurent la mise en place et la coordination des **Bonnes Pratiques de Laboratoire** aux T.P. relatifs à tous les enseignements de la faculté, et ont mis au point, avec l'aide d'informaticiens de l'université, un logiciel de gestion de la qualité adapté à l'enseignement.

III. Activités de recherche.

Etude de molécules polyfonctionnelles à visée thérapeutique - Approche inframoléculaire

Une activité biologique ou un effet thérapeutique résulte en général de l'interaction d'un ligand avec son récepteur. Ces deux partenaires ne sont pas les seuls responsables de l'expression de cette activité et de nombreux autres facteurs interviennent dans les mécanismes complexes de sa régulation. Parmi ces facteurs, certains se trouvent dans l'environnement immédiat du complexe ligand-récepteur, et l'étude de leur interaction avec le ligand peut éclairer un mécanisme d'action. Ainsi, des variations de pH ou de concentrations locales de cations inorganiques (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ) ou organiques (spermine, spermidine.....) sont susceptibles de moduler l'activité biologique. En effet, la présence de ces cations dans le milieu modifie, par les changements structuraux et conformationnels qu'ils induisent, la liaison du ligand avec son récepteur.

Les études réalisées dans notre équipe visent à cerner les interactions intra et intermoléculaires de ligands polyfonctionnels naturels phosphorylés ou non d'intérêt biologique de manière à orienter la synthèse d'analogues structuraux doués d'une activité thérapeutique.

L'originalité de l'approche réside dans son aspect inframoléculaire, c'est-à-dire de la connaissance de paramètres physico-chimiques et structuraux relatifs aux groupements fonctionnels individuels d'une molécule, et dans son aspect dynamique qui considère l'évolution de ces paramètres sous l'effet de la variation d'un des composants du milieu.

Les techniques expérimentales mises en œuvre sont essentiellement des techniques par titrages potentiométrique et résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{31}P , ^{13}C , COSY, HOESY...). Ces études sont avantageusement complétées par la modélisation moléculaire, ainsi que par des techniques de spectroscopies moléculaires et de titrage par microcalorimétrie isotherme.

Mots-clés :

- Inositol-phosphates, adénophostine et analogues, NAADP, cADPR et analogues, seconds messagers, signal calcique.
- Norbadione (molécule présente dans certains champignons), complexation du ^{137}Cs , décontamination radioactive.
- Génistéine et polyphénols analogues
- Interactions ARN-aminoglycosides (Contrat ANR PCV 2007)

Collaborations

Prof. M. Borkovec - Université de Genève

Prof. B. Potter - Université de Bath - Angleterre

Pr. J. L. Decout UJF – Grenoble (Contrat ANR PCV 2007)

Dr. P. Dumas et Dr. E. Ennifar – IBMC (institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire) - Strasbourg

Publications 2006-2010:

- *Complexation of Cs^+ , K^+ and Na^+ by norbadione A triggered by the release of a strong hydrogen bond: nature and stability of the complexes*

P. Kuad, R. Schurhammer, C. Maechling, C. Antheaume, C. Mioskowski, G. Wipff, B. Spiess
Phys. Chem. Chem Phys., 2009, 10, 495-505

- *Isothermal microcalorimetry to investigate non specific interactions in biophysical chemistry*

V. Ball, C. Maechling
International journal of molecular sciences, 10, 2009, 3283-3315

- *Polyelectrolyte multilayer films built from poly(L-lysine) and a 2-component anionic polysaccharide blend*
V. Ball, F. Bernsmann, C. Betscha, C. Maechling, S. Kauffmann, B. Senger, J. C. Voegel, P. Schaaf, N. Benkirane-Jessel.
Langmuir, 2009, 25 (6), pp 3593–3600

- *Enseigner la qualité*
C. Maechling, B. Spiess
Actes du 25ème Congrès de l'AIPU, Montpellier, 2008
http://www.aipu2008-montpellier.fr/index2.php?special=fichier_page_inline&id=434

- *Vers la qualité de l'enseignement*
B. Spiess, C. Maechling
Actes du 25ème Congrès de l'AIPU, Montpellier, 2008
http://www.aipu2008-montpellier.fr/index2.php?special=fichier_page_inline&id=434

- *Conformational and Cs⁺ complexation properties of Norbadione A: a molecular modeling study.*
R. Shurhammer, R. Diss, B. Spiess, G. Wipff,
Phys. Chem. Chem Phys., 2008, 11, 10299-10310.

- *Design and synthesis of 4",6"-unsaturated cyclic ADP-carbocyclic-ribose, a Ca²⁺-mobilizing agent selectively active in T cells*
T. Kudoh, T. Murayama, M. Hashii, H. Higashida, T. Sakurai, C. Maechling, B. Spiess, K. Weber, A. H. Guse, B.V.L. Potter, M. Arisawa, A. Matsuda, S. Shuto
Tetrahedron, 64, 2008, 9754-9765.

- *Synthesis of new Cu(II), Ni(II) and Co(II) complexes with a bis-amide ligand functionalized with pyridine moieties : spectral, magnetic and electrochemical studies*
N. Tounsi, L. Dupont, A. Mohamadou et al.
Polyhedron, 27, 2008, 3674-3682

- *Interaction of copper(II) and nickel(II) with a bis-amide ligand functionalized with pyridine moieties : thermodynamic and spectroscopic studies in aqueous solution*
N. Tounsi, L. Dupont, E. Guillon et al.
Inorganica Chimica Acta, 360, 2007, 2598-2608

- *Aminoglycoside binding to the HIV-1 RNA dimerization initiation site: thermodynamics and effect on the kissing-loop to duplex conversion*
S. Bernacchi, S. Freisz , C. Maechling , B. Spiess , R. Marquet , P. Dumas, E. Ennifar
Nucleic Acids Research, 35, 2007, 7128 - 7139.

- Scyllo-inositol pentakisphosphate as an analogue of myo-inositol 1,3,4,5,6-pentakisphosphate: Chemical synthesis, physicochemistry and biological applications.*
Riley A.M., Trusselle M., Kuad P., Borkovec, M., Cho J., Choi J.H., Qian X., Shears S. B., Spiess, B., Potter, B.V. L.
Chembiochem 2006, 7 (7) ,1114-1122

- *3-hydroxybenzene 1,2,4-trisphosphate, a novel second messenger mimic and unusual substrate for type-I myo-inositol 1,4,5-trisphosphate 5-phosphatase: Synthesis and physicochemistry*
Mills, S. J., Dozol, H., Fabrice, V., Backers, K., Woodman, T., Erneux, C., Spiess, B., Potter, B.V. L.
Chembiochem 2006, 7 (11), 1696-1706

- *Study of copper(II) and nickel(II) complexes with a ligand derived from L-tartaric acid*
N. Tounsi, L. Dupont, A. Mohamadou et al.
Actualité Chimique, 2006, 12-14

TOULOUSE

Université Paul Sabatier TOULOUSE III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Laboratoire de Chimie Pharmaceutique :
Chimie Organique, Chimie Générale et Minérale
35, Chemin des Maraîchers, 31062 TOULOUSE cedex 09

I - Composition du service :

- **Professeur** : Mme Geneviève BAZIARD-MOUYSSET
- **Maîtres de Conférences** :
Mme Marie-Hélène DARBIEU
Mr Jean-Luc STIGLIANI
Mme Barbora LAJOIE

II - Enseignement :

1ère Année :

Atomistique, Cinétique, Thermodynamique, Equilibres en solution aqueuse...

Responsables: Mme G. BAZIARD MOUYSSET et Mr Jean-Luc STIGLIANI

- Cours magistraux : 39 h x 2
- Travaux Dirigés : 10 séances de 1 h 30 à 14 séries.

2ème Année: Chimie Minérale.

- Cours magistraux : 16h
- Travaux Dirigés: 3 séances de 1 h 30 à 6 séries,
Responsable: Mme Marie-Hélène DARBIEU
- Travaux Pratiques :
 - TP spécifiques : 4 séances de 2 h 30 à 6 séries (dont 3 séances de chimie minérale)
 - TP initiation à la manipulation : 3 séances de 3h à 6 séries
Responsable : Mr Jean-Luc STIGLIANI

Masters et U.E. optionnelles :

- Participation à l'U.E. Internat :
 - 4h de cours/TD en 3^{ème} année
 - 2h de cours/TD en 4^{ème} année
- M1 *Conception et structure des molécules d'intérêt thérapeutique* :
6 h de cours de Modélisation Moléculaire et 3 h de TD (prise en main d'un logiciel de Modélisation Moléculaire à l'aide d'exemples)

III - Ouvrages:

Recueils annuels de T.D. de 1^{ère} Année, Annales corrigées des concours de 1^{ère} Année
Manuels de T.P. de 2^{ème} Année

IV - Activités de Recherche :

G. BAZIARD, B. LAJOIE : *LU 49* : Adhésion bactérienne et formation de biofilms

- Synthèse et étude de la réactivité des hétérocycles
- Analyse Structurale
- Etudes physico-chimiques, analyse thermique
- Pharmacomodulation et relations Structure Activité
 - Synthèse d'hétérocycles azotés à visée antiparasitaire.
 - Synthèse d'analogues d'homosérine lactones inhibiteurs de la croissance du biofilm bactérien.

J.L. STIGLIANI : Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS - *Oxydations Biomimétiques*

- Relations Structure Activité, Modélisation moléculaire
 - Etude du mécanisme d'activation de l'isoniazide (INH), aboutissant à la formation de l'adduit INH-NADH, actif sur *Mycobacterium tuberculosis*.
 - Etude de l'interaction d'analogues potentiels de l'adduit INH-NADH avec la cible biologique de l'isoniazide (InhA), par modélisation moléculaire (docking et évaluation des affinités).

TOURS

Laboratoire de Chimie Physique

Composition :

Viatcheslav AGAFONOV, Professeur (responsable)
Hassan Allouchi, Maître de Conférences

Enseignement :

1^{ère} année . Cours de Chimie Physique (40h/an), ED Chim.Phys. 9 h.
ED Chimie Minérale , 4,5h
2^{ème} année. TP Chimie Minérale 6 h
3^{ème} année . Cours de la Modélisation Moléculaire (6h/an)

Recherche.

(UMR 6157 LEMA)

Sujets :

1. Formes nanoscopique de carbone (fullerènes, nanodiamants, onions) . Propriétés physiques et biologiques.
2. Cristallographie des nouveaux médicaments sur poudre et sur monocristaux.

Equipement : 2 Diffractomètres de rayons X, INEL, Nonius (possibilité de refroidissement par l'azote liquide). SEM, TEM , Raman, EPR

Collaboration nationale et internationale

- R. Uzbekov, Fac. de Médecine, Université de Tours
- R. Papoular, LLB, CEA, Saclay
- V. Davydov Institut de Physique des Hautes Pressions, Troitsk, **Russie**,
- V. Khabashesku, Université de Texas, Huston, **EU**
- B.H. Toby , Advanced Photon Source, Argonne National Laboratory, Argonne, **EU**

Contrat CNRS-RAS N° 21239 (2009-2011)

(Etude des propriétés physiques des matériaux nouveaux synthétisés sous HPHT à partir des formes nanoscopiques de carbone (fullerènes, nanotubes, peapods)

Publications importantes.

1. V.A. Davydov, A.V. Rakhmanina, J.-P. Boudou, A. Thorel, H. Allouchi, V. Agafonov Nanosized carbon forms in the processes of pressure-temperature-induced transformations of hydrocarbons *Carbon*, V.44, n°10, pp.2015-2020 (2006)
2. K.P. Meletov, V.A. Davydov, A.V. Rakhmanina, V. Agafonov, J.Arvanitidis, D. Christofilos, K.S. Andrikopoulos, G.A. Kourouklis, Influence of pressure on the photopolymerization rate of the linear orthorhombic polymer of C60. *Chem.Phys.Lett.* v. 428, 298-302 (2006))
3. V. A. Davydov, A. V. Rakhmanina, S. Rols, V. Agafonov, M. X. Pulikkathara, R. L. Vander Wal, and V. N. Khabashesku. Size-Dependent Phase Transition of Diamond to Graphite at High Pressures. *J. Phys. Chem. C*, 111 (35), 12918–12925 (2007).
4. R.J. Papoular , B.H. Toby , V.A. Davydov , A.V. Rakhmanina, A. Dzyabchenko , H. Allouchi , V. Agafonov. Single-crystal and synchrotron X-ray powder diffraction study of the one-dimensional orthorhombic polymer phase of C60, *Chem. Phys. Lett.* v. 460, 93-99 (2008).
5. S. Rols, J. Cambedouzou, M. Chorro, H. Schober, V. Agafonov, P. Launois, V. Davydov, A. V. Rakhmanina, and J. L. Sauvajol, How confinement affects the dynamics of C₆₀ in carbon nanopeapods, *Phys. Rev. Lett.*, v.101, n° 6, 065507 (2008)
6. V.A. Davydov, A.A. Shiryaev, A.V. Rakhmanina, V.P. Filonenko, A.L. Vasil'ev, C. Autret, V.N. Agafonov, V.N. Khabashesku, Polyhedral Carbon Nanoparticles at High Pressures, *JETP Letters*, 2009, Vol. 90, No. 12, pp. 763–767

Ab Initio Crystal Structure Determination of Two Polymorphic Modifications of a Local Anesthetic Agent , Tetracaine Hydrochloride

H. Allouchi, R.J. Papoular, N.B. Leonidov, B.H. Toby, V. Agafonov,

Résumé

The crystal structure determination of leocaine, a novel polymorphic modification of tetracaine hydrochloride (TCHC) obtained from the latter by freeze-drying and US-patented in 1995, is reported for the first time. Both leocaine and TCHC are potent local anesthetic drugs. Key to this crystallographic structural determination is the joint use of Molecular Modeling, frontier X-ray powder diffraction software [EXPO2009 for indexing, FOX for structure solution] and Synchrotron Radiation. Whereas THCH crystallizes in a triclinic spacegroup (P-1, Z=2), leocaine is found to be compatible with a monoclinic unit cell (P2₁/c, Z=4). Two different forms (1,2) of leocaine are in fact observed, associated with distinct powder patterns and unit cells. Similarly to TCHC, both intra- and inter- molecular H-bonds are found to be present in either polymorphic modification 1 or 2

