

UNIVERSITÉ D'AVIGNON  
ET DES PAYS DE VAUCLUSE



**IBMM**  
Institut des  
Biomolécules  
Max Mousseron



Région  
Provence  
Alpes  
Côte d'Azur

## Présentation Journée Stress Oxydant

# Les nitrones : des composés piègeurs de radicaux libres et antioxydants

Anaïs DELETRAZ

Directeur de thèse : Dr Grégory Durand

Equipe Chimie Bioorganique et Systèmes Amphiphiles  
Institut des Biomolécules Max Mousseron (UMR 5247)



29 Juin 2017

# Historique sur les Nitrones



1<sup>ère</sup> synthèse de **PBN** (nitron linéaire)

1<sup>ère</sup> synthèse de **DMPO** (nitron cyclique)

Nitrones, piègeurs de radicaux libres (systèmes chimiques)

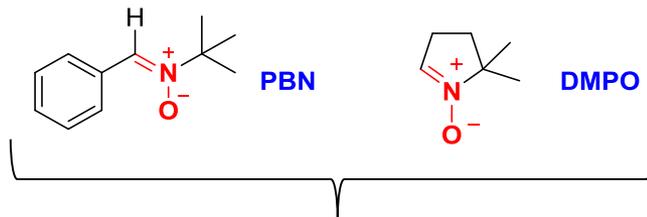
Nitrones, piègeurs de radicaux libres (systèmes biologiques)

Activité pharmaco-protectrice

Activité neuro-protectrice

Activité anti-vieillesse

Activité contre le cancer



**2 grandes familles de nitrones**

# Historique sur les Nitrones



Essais cliniques de **NXY-059** (Astra Zeneca) :  
traitement de l'AVC ischémique mais échec en  
phase III



1<sup>ère</sup> synthèse de **PBN** (nitron linéaire)

1<sup>ère</sup> synthèse de **DMPO** (nitron cyclique)

Nitrones, piègeurs de radicaux libres (systèmes chimiques)

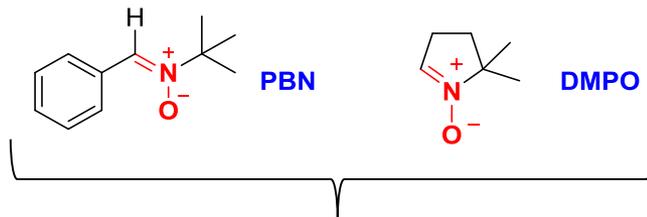
Nitrones, piègeurs de radicaux libres (systèmes biologiques)

Activité pharmaco-protectrice

Activité neuro-protectrice

Activité anti-vieillesse

Activité contre le cancer



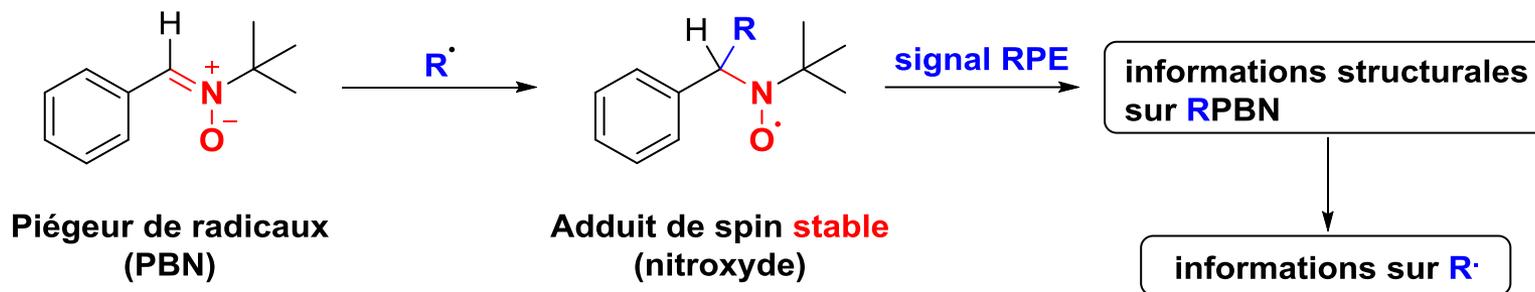
**2 grandes familles de nitrones**

# Spin-trapping par spectroscopie par Résonance Paramagnétique Electronique (RPE)

## Principe et avantages de la RPE :

- ✓ Détection d'espèces paramagnétiques dans des phases solides, liquides ou gazeuses
- ✓ Technique sensible (jusqu'au nM) et non-invasive
- ✓ Possibilité de faire des études *in situ* impliquant des systèmes photochimiques ou électrochimiques afin d'étudier la cinétique et les mécanismes de réactions

## Principe du Spin-trapping : former un adduit de spin observable par RPE



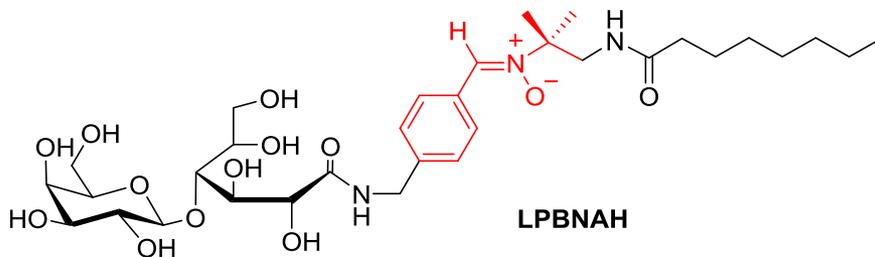
- ✓ Connaissance de la structure de radicaux libres non détectables directement
- ✓ Maîtrise de leur réactivité
- ✓ Découverte de leur rôle dans certaines pathologies

# Travaux effectués au laboratoire : Nitrones Amphiphiles

## But et principe des transporteurs amphiphiles :

- ✓ Améliorer la biodisponibilité et la bioactivité des composés nitrones
- ✓ Tête polaire → Solubilité dans l'eau
- ✓ Queue apolaire → Lipophilie et capacité à passer les membranes

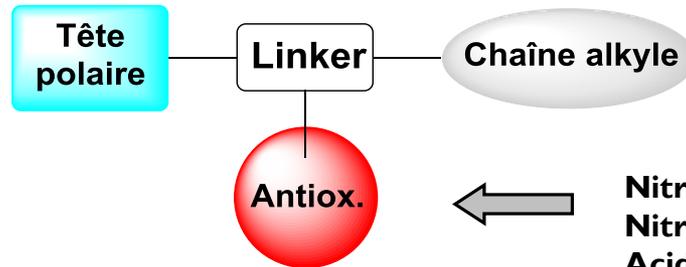
## Première génération : PBN au cœur du transporteur



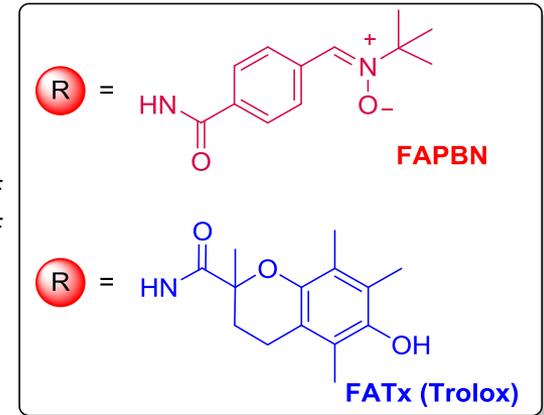
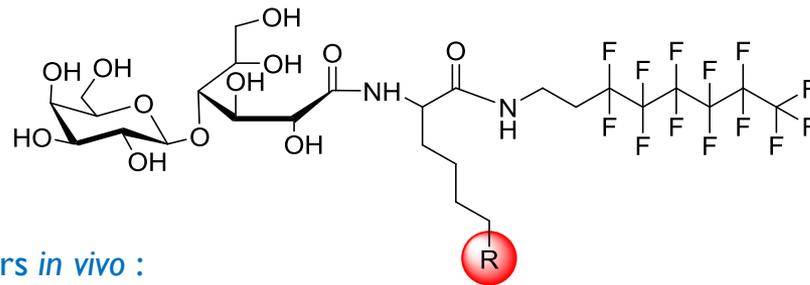
Durand, G. et al. *J. Med. Chem.*, **2003**, 5230  
Durand, G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 2673  
Durand, G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 859  
Poeggeler, B. et al. *J. Neurochem.*, **2005**, 962  
Durand, G. et al. *J. Med. Chem.*, **2007**, 3976  
Durand, G. et al. Patent /FR 2007/000446, **2007**  
Durand, G. et al. *J. Med. Chem.*, **2010**, 4849  
Choteau, F. et al. *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2010**, 7405

# Travaux effectués au laboratoire : Nitrones Amphiphiles

## Seconde génération : Utilisation d'un linker (acide aminé)



Nitronne linéaire ou cyclique : **PBN** ou **DMPO**  
Nitroxydes cycliques  
Acide lipoïque  
Trolox



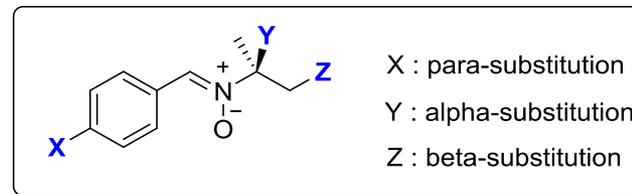
Effets protecteurs *in vivo* :

Composés (10 $\mu$ M)	% de rotifères viables	
	Peroxyde d'hydrogène (200 $\mu$ M)	doxorubicine (200 $\mu$ M)
Contrôle	11,9 $\pm$ 0,4	15,0 $\pm$ 0,6
PBN	25,6 $\pm$ 0,8	18,7 $\pm$ 0,5
FAPBN	<b>66,0 <math>\pm</math> 1,0</b>	<b>69,0 <math>\pm</math> 1,0</b>
FATx	18,0 $\pm$ 0,6	26,8 $\pm$ 0,9

**Effet protecteur de la FAPBN  
supérieur à celui de la PBN**

# Travaux effectués au laboratoire : Modifications Structurales de la PBN

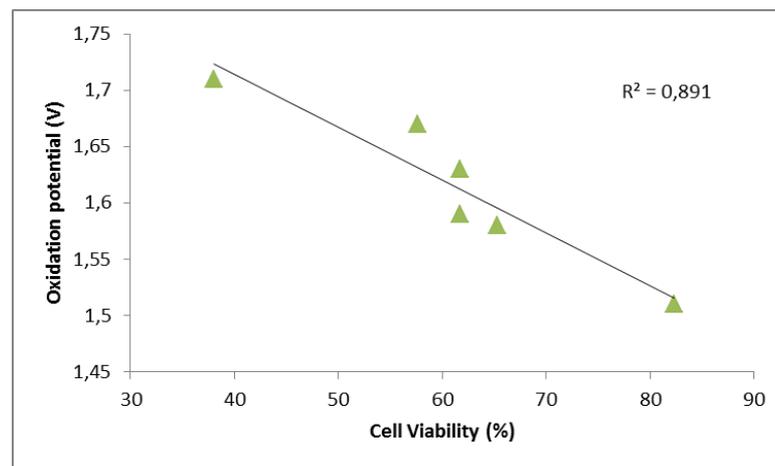
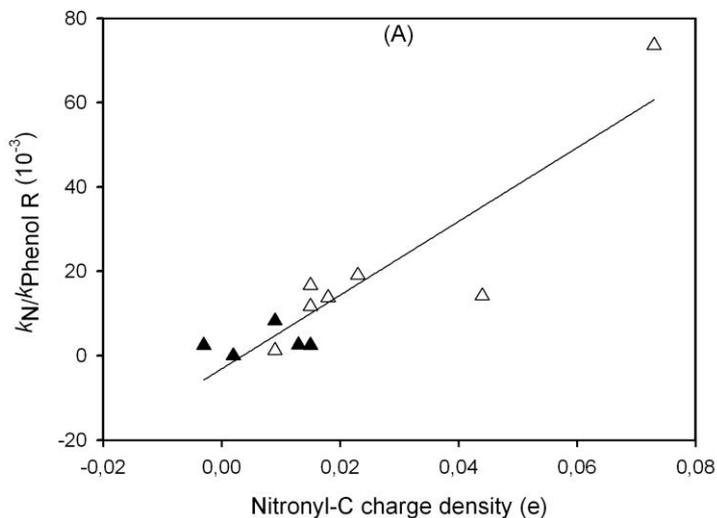
## Etude des relations structure-activité :



**Objectif** : améliorer les propriétés intrinsèques de la fonction nitrone

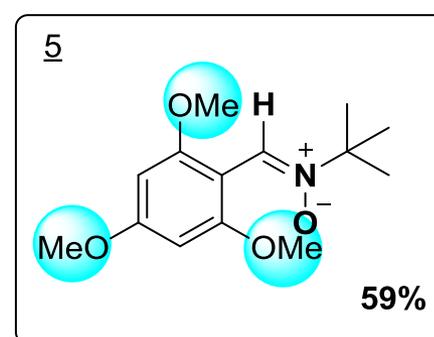
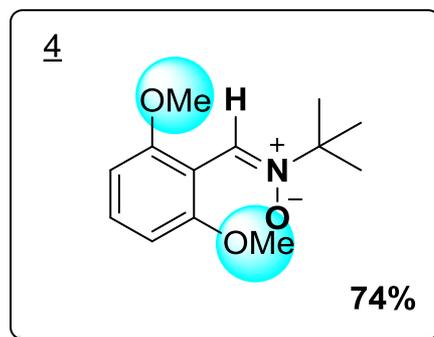
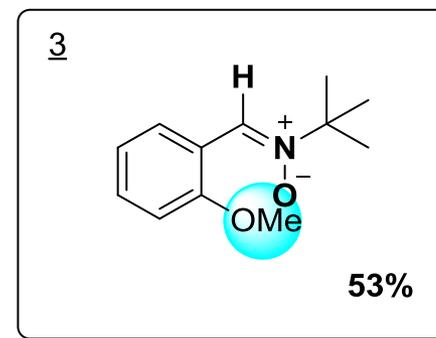
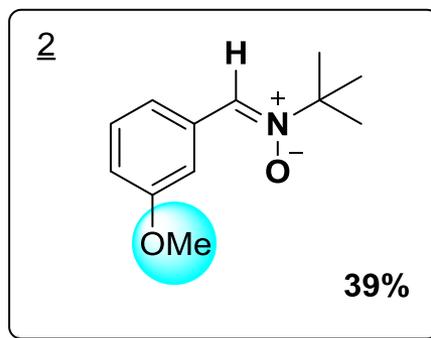
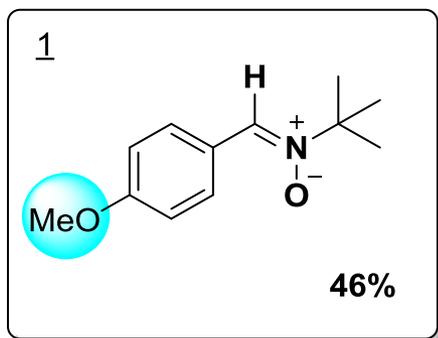
**La réactivité de la nitrone dépend des effets électroniques des substituants**

- Densité de charge du Nitronyl-C plus ou moins positive
- Groupement Nitronyl oxydé plus ou moins facilement (mesure du potentiel d'oxydation)



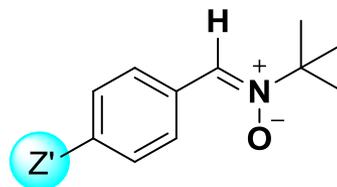
# Projet de thèse : Molécules synthétisées

Etude de l'influence de la position et du nombre de substituants  
sur le cycle aromatique :



# Projet de thèse : Molécules synthétisées

Etude de l'influence du substituant en position *para* du cycle aromatique :



Molécule	Z'	$\sigma_p$	Rendement de synthèse
<u>6</u>	F-	0,06	55%
<u>7</u>	CF <sub>3</sub> -	0,54	45%
<u>8</u>	CF <sub>3</sub> O-	0,35	54%
<u>9</u>	MeS-	0,00	39%
<u>10</u>	iPr-	-0,15	60%
<u>11</u>	Ph-	-0,01	57%
<u>12</u>	(EtO) <sub>2</sub> POO-	/	43%
<u>13</u>	MeCONH-	0,00	53%

# Projet de thèse :

## Perspectives sur les nitrones synthétisées

- Evaluation du potentiel neuroprotecteur :

- ✓ Tests biologiques sur des modèles cellulaires

→ [Partenaire Neuro-Sys](#)

- ✓ Tests de solubilité et mesure de log P

- Etude des propriétés physico-chimiques :

- ✓ Etudes cinétiques de piégeage de radicaux (RPE)

→ [Collab. B. Tuccio](#) (Université d'Aix-Marseille)

- ✓ Mesure du potentiel d'oxydoréduction (Voltampérométrie cyclique)

- ✓ Calcul des densités de charge (Modélisation)

→ [Collab. F. Villamena](#) (Ohio State University, USA)

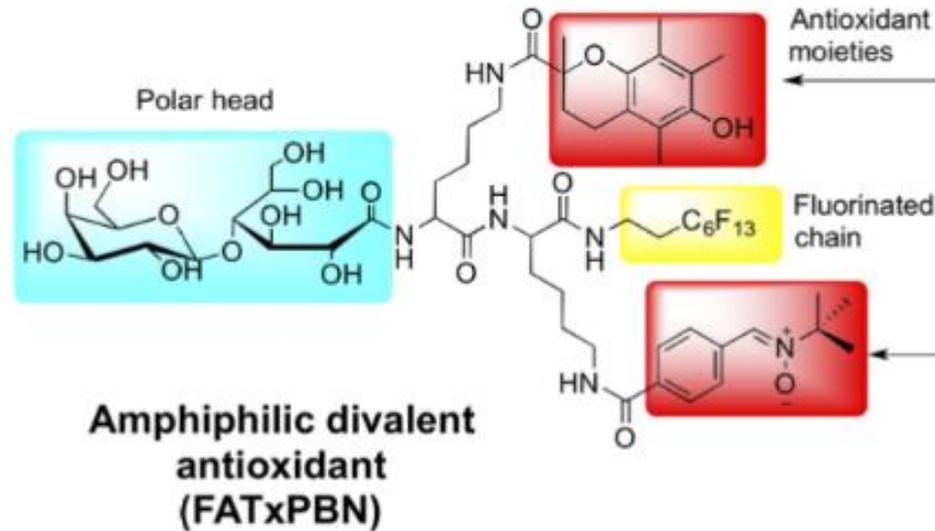


**Merci de votre attention**



# Travaux effectués au laboratoire : Nitrones Amphiphiles

## FATxPBN : Multi fonctionnalisation

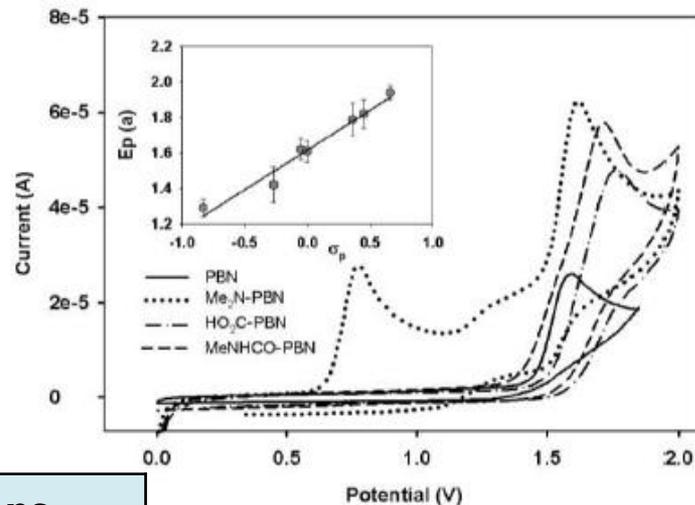
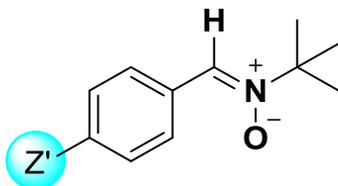


- ✓ Transporteur dérivé d'acides aminés
- ✓ Transport d'antioxydants :
  - acide lipoiq̃ue, acide 3-indole propionique, nitrones, trolox
- ✓ Divalence et recherche de synergie antioxydante :
  - composés mixtes

Ortial, S. et al. *J. Med. Chem.* **2006**, 2812  
Durand, G. et al. *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, 1570  
Durand, G. et al. *New J. Chem.* **2010**, 1909  
Rosselin, M. et al. *Bionjugate Chem.*, **2016**, 772

# Projet de thèse : Résultats préliminaires

Modifications en *para* du cycle aromatique :



Entrée	Z'	$\sigma_p$	$E_p$ (a) (V) dans $CH_3CN$	
			1 <sup>er</sup> pic	2 <sup>ème</sup> pic
1	Me <sub>2</sub> N-	-0,83	0,72 <sup>a</sup>	1,72
2	MeO-	-0,27	1,26	1,62
3	AcNHCH <sub>2</sub> -	-0,05	1,45	1,66
4	H- (PBN)	0	1,53	1,67
5	MeNHCO-	0,36	1,80	2,05
6	HOOC-	0,45	1,62	1,91
7	NC-	0,66	1,70	1,90

→ faible

Hansch, C. et al. *Chem. Rev.* **1991**, 165  
Rosselin, M. et al. *Electrochimica Acta* **2016**, 231