

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE  
UNIVERSITE FELIX HOUPHOUET-BOIGNY

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : « CHIMIE THERAPEUTIQUE »

Par

« **Amelanh DIAKITE SICA** »

« **Conception et synthèse de 2,4-diamino-1,3,5-triazines fonctionnalisées, inhibiteurs potentiel de protéines kinases impliquées dans la réponse immunitaire et inflammatoire** »

Thèse présentée et soutenue à « Nantes », le « date »

Unité de recherche : Laboratoire IICiMed - EA 1155

Laboratoire 3S MAP

## Rapporteurs avant soutenance :

Janat Akhanovna MAMYRBEKOVA BEKRO, Professeur, Université Nangui Abrogoua

Jean-Pierre BAZUREAU, Professeur, Université Rennes 1

## Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8) (à préciser après la soutenance)

Examineurs : Drissa SISSOUMA, Professeur, Université FELIX HOUPHOUET-BOIGNY

Caroline DENEVAULT-SABOURIN, MCF-HDR, UNIVERSITE DE TOURS

Dir. de thèse : Jean-Michel ROBERT, Professeur, NANTES Université / Ange-Désiré YAPI, MCA, Université FELIX HOUPHOUET-BOIGNY

**Titre :** Conception et synthèse de 2,4-diamino-1,3,5-triazines fonctionnalisées, inhibiteurs potentiel de protéines kinases impliquées dans la réponse immunitaire et inflammatoire

**Mots clés :** Protéines kinases, Inhibiteurs, Immunité, Inflammation, 2,4-diamino-1,3,5-triazines

**Résumé:** Les protéines kinases (PK) jouent un rôle majeur dans les processus d'activation cellulaire, tant au niveau des mécanismes de prolifération que de la réponse immunitaire. Tout dysfonctionnement de celles-ci entraîne de nombreuses pathologies. C'est ainsi qu'un dysfonctionnement des protéines kinases peut se traduire par des troubles de la prolifération cellulaire et notamment des cancers, ou par une réponse immunitaire inadaptée, excessive chronique, observée dans les maladies inflammatoires et auto-immunes. C'est pourquoi les PK constituent à l'heure actuelle, un ensemble de cibles de plus en plus recherchées, dans la lutte contre ces pathologies dans le cadre des thérapies dites ciblées. Les thérapies ciblées visent à bloquer le développement de ces pathologies en interférant avec des anomalies moléculaires

ou avec les mécanismes de la prolifération ou de la dissémination cellulaires responsables des cancers, des maladies inflammatoires et auto-immunes. Notre intérêt pour les molécules dérivées de la 2,4-diamino-1,3,5-triazine a été suscité par la découverte des propriétés antiprolifératives d'analogues de l'irsogladine, liées à une puissante inhibition de l'acide lysophosphatidique acyltransférase, un agent anti-apoptotique impliqué dans certains cancers. Dès lors, le présent travail visait à préparer par des voies de synthèse chimique, une gamme de produits ayant en commun le motif 2,4-diamino-1,3,5-triazine diversement substitué dont les propriétés inhibitrices vis-à-vis de certaines protéines kinases ont été évaluées, en parallèle par la Station Biologique de Roscoff, dans une perspective d'application anti-inflammatoire ou immunomodulatrice.

**Title :** Design and Synthesis of Functionalized 2,4-Diamino-1,3,5-Triazines, Potential Inhibitors of Protein kinases Involved in Immune and Inflammatory Response

**Keywords:** Protein kinases, Inhibitors, Immunity, Inflammation, 2,4-diamino-1,3,5-triazines

**Abstract :** Protein kinases (PKs) play a major role in cellular activation processes, both at the level of proliferation mechanisms as well as the immune response. Any dysfunction of these leads to numerous pathologies. This is how a Protein kinase dysfunction can result in proliferation disorders cellular and in particular cancers, or by an inappropriate, excessive immune response chronic, observed in inflammatory and autoimmune diseases. This is why PK currently constitute a set of increasingly sought-after targets in the fight against these pathologies within the framework of so-called targeted therapies. Targeted therapies aim to block the development of these pathologies by interfering with molecular abnormalities or with the mechanisms of cellular proliferation or

dissemination responsible for cancers, inflammatory and autoimmune diseases. Our interest in 2,4-diamino-1,3,5-triazine derived molecules was prompted by the discovery of antiproliferative properties of irsogladine analogues, linked to a potent inhibition of lysophosphatidic acid acyltransferase, an anti-apoptotic agent involved in certain cancers. Therefore, the present work aimed to prepare by chemical synthesis routes, a range of products having in common the variously substituted 2,4-diamino-1,3,5-triazine motif whose inhibitory properties with respect to certain protein kinases were evaluated, in parallel by the Roscoff Biological Station, with a view to anti-inflammatory or immunomodulatory application.