COLLEGE DOCTORAL PAYS DE LA LOIRE
ED MATIERE, MOLECULES, MATERIAUX & GEOSCIENCES

Nantes Université

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596
Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences
Spécialité : Chimie organique

Par

Margaux BOUTIN

Synthèse d'amidrazones cycliques fonctionnalisées et évaluation de leur potentiel en chimie médicinale

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 04/12/2026
Unité de recherche : Laboratoire CEISAM, UMR CNRS 6230, Nantes Université

Rapporteurs avant soutenance :

Florence POPOWYCZ	Professeur des universités - Institut National des Sciences Appliquées de Lyon
Philippe DAUBAN	Directeur de recherche – Université Paris-Saclay

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)*(à préciser après la soutenance)*
Examinateurs :	Pascale MOREAU	Professeur des universités - Université Clermont Auvergne
	Nicolas WILLAND	Professeur des universités - Université de Lille
	Miguel A. PENA PINÓN	Associate director, Novalix, Strasbourg
	Hugues PREVET	Senior scientist, Novalix, Val-de-Reuil
Dir. de thèse :	Arnaud TESSIER	Chargé de recherche – Nantes Université
Co-dir. de thèse :	Jacques LEBRETON	Professeur des Universités – Nantes Université
Invité		
	Jérôme GUILLEMONT	Former scientific director, Novalix, Val-de-Reuil

COLLEGE DOCTORAL PAYS DE LA LOIRE
ED MATIERE, MOLECULES, MATERIAUX & GEOSCIENCES

Nantes Université

Titre : Synthèse d'amidrazones cycliques fonctionnalisées et évaluation de leur potentiel en chimie médicinale

Mots clés : Azahétérocycles - Amidrazones cycliques - 1,4,5,6-tétrahydro-1,2,4-triazines - Fonctionnalisation - Bioisostérie - Librairies encodées à l'ADN

Résumé : Les composés azahétérocycliques occupent une place centrale en chimie médicinale, où ils sont largement représentés parmi les molécules bioactives. L'exploration de nouveaux hétérocycles constitue ainsi un levier important pour enrichir l'espace chimique et diversifier les structures disponibles pour la découverte de nouveaux candidats médicaments.
Dans ce contexte, cette thèse est consacrée à l'étude des amidrazones cycliques (1,4,5,6-tétrahydro-1,2,4-triazines), une famille d'azahétérocycles non aromatiques encore peu explorée. Les travaux réalisés ont permis de développer plusieurs méthodes de synthèse et de fonctionnalisation conduisant à de nouvelles amidrazones cycliques diversement substituées. L'étude de leur réactivité a notamment permis l'introduction de fonctions d'intérêt sur différentes positions de l'hétérocycle, ouvrant l'accès à des dérivés originaux pour la chimie médicinale. Les propriétés physicochimiques de ces composés ont également été étudiées afin d'évaluer leur potentiel comme bioisostères d'hétérocycles azotés plus classiques tels que les pipérazines. Enfin, plusieurs amidrazones cycliques mono-, bi- et trifonctionnalisées ont été synthétisées comme nouveaux building blocks pour la construction de librairies encodées à l'ADN. La compatibilité de certains de ces dérivés avec différentes transformations on-DNA a été démontrée, mettant en évidence le potentiel du motif amidrazone cyclique pour l'élargissement de l'espace chimique exploré par cette technologie.

Title : Synthesis of functionalized cyclic amidrazones and evaluation of their potential in medicinal chemistry

Keywords : Azaheterocycles - Cyclic amidrazones - 1,4,5,6-Tetrahydro-1,2,4-triazines - Functionalization - Bioisosterism - DNA-encoded libraries

Abstract : Azaheterocyclic compounds play a central role in medicinal chemistry and are widely represented among bioactive molecules and marketed drugs. The exploration of novel heterocyclic scaffolds remains an important strategy for expanding chemical space and diversifying the structures available for drug discovery.
This thesis focuses on cyclic amidrazones (1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazines), a family of non-aromatic azaheterocycles that remains largely underexplored. Several synthetic and functionalization strategies were developed, providing access to a variety of previously undescribed cyclic amidrazones. Studies of their reactivity enabled the introduction of valuable functionalities at different positions of the heterocycle, generating original derivatives of interest for medicinal chemistry. Their physicochemical properties were also investigated to evaluate their potential as bioisosteric replacements for commonly used nitrogen-containing heterocycles such as piperazines.
Finally, a series of mono-, bi-, and trifunctionalized cyclic amidrazones was synthesized as novel building blocks for DNA-encoded libraries. The compatibility of several derivatives with key on-DNA transformations was demonstrated, highlighting the potential of cyclic amidrazones to expand the chemical space explored by DEL technologies.