

**Projet en français : Spiroisindoles Originaux : Synthèse, Activité Anti-Cancéreuse et Etude de Leurs Interactions avec les Cibles par RMN/Docking**

**Projet Post-Doc :** CDD d'un an (12 Mois); Début Février 2019

**Salaire :** 2100 euros net.

**Lieu de réalisation des travaux :** Université Le Havre Normandie, Laboratoire URCOM- EA 3221

**Équipe :** Dr. Mohamed Othman, Dr. Ata Martin Lawson, Prof. Adam Daïch

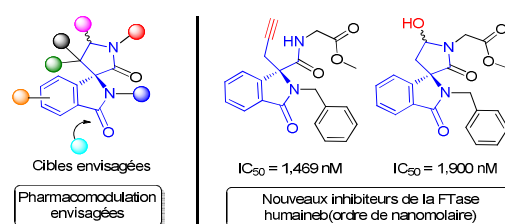
**Contacts :** [mohamed.othman@univ-lehavre.fr](mailto:mohamed.othman@univ-lehavre.fr) & [adam.daich@univ-lehavre.fr](mailto:adam.daich@univ-lehavre.fr)

**Téléphone:** (+0033) 02-32-74-44-02 & (+0033) 02-32-74-44-03

**Projet de recherche**

Il a pour objectif la mise au point de nouvelles approches originales en vue d'accéder à des nouvelles classes de composés aza-spirocycliques inconnus jusqu'alors.<sup>1</sup> Pour ce faire, nous envisageons des protocoles 'monotope' et multicomposants métallo-catalysés ou non. Un travail préliminaire nous a permis d'accéder déjà à une petite série de molécules dont les activités inhibitrices de la farnésyltransférase (FTase) sont de l'ordre du nM ( $IC_{50}$  = 1,469 et 1,890 nM). La FTase est une métalloenzyme hétérodimérique impliquée dans le processus de cancérisation des cellules.<sup>2</sup> De plus, elle revêt un caractère encore plus important depuis peu dans le traitement de certaines maladies orphelines.

Dans ces perspectives et compte tenu de l'activité anticancéreuse de certains de nos composés, par ailleurs très compétitive comparativement aux produits les plus actifs dans ce domaine, il est nécessaire d'exemplifier d'avantages cette série et d'assurer une pharmacomodulation complète autour du squelette spiroisindole.



Ce projet, qui repose sur plusieurs points d'innovations dont la méthodologie de synthèse et les activités anticancéreuses inédites pour ces systèmes spiraniques, va venir consolider la transversalité de cette thématique et renforcer une collaboration forte entre plusieurs laboratoires. Concrètement, dans ce projet nous envisageons en plus de la conception et synthèse (Equipe EuRECA-Le Havre), l'évaluation des activités inhibitrices de la FTase (Dr. J. Dubois (ICSN, Gif-sur-Yvette), Dr. A. Ghinet (HEI, Lille) et NCI (Maryland, USA), et l'étude des interactions de nos molécules les plus actives avec leur cible enzymatique par des études RMN à hauts champs secondées par le Docking (Prof. H. Oulyadi (COBRA-Rouen). Enfin, les molécules issues de ces travaux seront évaluées sur des modèles de progéria, une maladie orpheline.

**Candidat(e)**

Il ou elle devra avoir une solide expérience en synthèse organique et bioorganique et si possible dans les couplages organométalliques et/ou en chimie cationique. Le(a) candidat(e) devra maîtriser les techniques classiques de caractérisation des molécules organiques (RMN 1 et 2 D, Spectroscopie de masse, HPLC).

La date limite de candidature est fixée au **15 Mai 2019**. Il est demandé de faire parvenir par mail : **i)** un CV détaillé incluant une photo récente, **ii)** une liste de publications, **iii)** une lettre de motivation et **iv)** le nom d'au moins deux personnes de références aux adresses précisées plus haut.

<sup>1</sup> A. Pesquet and M. Othman, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5227–5231.

<sup>2</sup> A. Pesquet, H. Marzag, M. Knorr, C. Strohmman, A. M. Lawson, A. Ghinet, J. Dubois, A. Farce, A. Daïch and M. Othman, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2798–2808.