

---

# Activité anti-*Leishmania* de dérivés imidazo[1,2-a]pyrazines

Sandrine Cojean<sup>1</sup>, Pascal Marchand<sup>2</sup>, Fabrice Pagniez\*<sup>2</sup>, Sandrine Ruchaud<sup>3</sup>, Carine Picot<sup>2</sup>, Marc-Antoine Bazin<sup>2</sup>, Christian Cavé<sup>1</sup>, Stéphane Bach<sup>3</sup>, Philippe Loiseau<sup>1</sup>, and Patrice Le Pape<sup>2</sup>

<sup>1</sup>BioCIS UMR 8076 CNRS (Chimiothérapie Antiparasitaire, BIOmolécules : Conception, Isolement et Synthèse) – Université Paris-Saclay – Faculté de Pharmacie, 5 rue J.-B. Clément 92296 Châtenay-Malabry, France

<sup>2</sup>IICiMed EA1155 (Cibles et Médicaments des Infections et du Cancer) – Université de Nantes – IRS2, 22 Bd Bénoni Goullin, 44200 Nantes, France

<sup>3</sup>”Protein Phosphorylation and Human Disease” group, CNRS USR3151 – Sorbonne Universités – Station Biologique, Place Georges Teissier 29680 Roscoff, France

## Résumé

L’arsenal thérapeutique antileishmanien repose sur des molécules toxiques et/ou sujettes à la résistance du parasite. Ces dernières années, de nouvelles cibles thérapeutiques ont été mises en évidence telles que la caséine-kinase (*LmCK1*), impliquée dans le cycle cellulaire et la virulence. Notre objectif est de développer des séries chimiques d’inhibiteurs ATP-compétitifs de *LmCK1* et de confirmer leur activité antileishmanienne et leur sélectivité. Nos résultats préliminaires ont permis de montrer l’intérêt de composés imidazo[1,2-*a*]pyridines substitués. Ces travaux ont conduit à l’obtention de nouvelles molécules antileishmaniennes particulièrement actives en série imidazo[1,2-*a*]pyrazines sur promastigotes (*Leishmania major*), ciblant notamment *LmCK1*. Une évaluation des toxicités, cellulaire (sur MRC5) et sur la cible (*SusscrofaCK1*), permettant de déterminer un index thérapeutique et un index de sélectivité, a orienté le choix des composés les plus prometteurs. Ils ont ensuite été évalués sur les amastigotes axéniques et intramacrophagiques de *L. infantum*, *L. donovani*, *L. amazonensis* et *L. braziliensis*. Les résultats montrent que les 2 séries chimiques sont actives sur *Leishmania*. Les composés CTN1220 et CTN1208, montrant un index de sélectivité thérapeutique élevé (> 10) et une activité antileishmanienne sur amastigotes intracellulaire prometteuse (CI50am = 5.84 et 11.8  $\mu$ M, respectivement), seront intégrés dans une évaluation *in vivo*.

**Mots-Clés:** *Leishmania*, imidazo[1, 2, a]pyrazines, *LmCK1*

---

\*Intervenant