

Synthèse, propriétés et application des prolines fluorées en chimie des peptides et peptidomimétiques

G. Chaume^{1,2}

¹CY Cergy Paris Université, CNRS, BioCIS, 95000 Cergy-Pontoise

²Université Paris-Saclay, CNRS, BioCIS, 91400 Orsay

gregory.chaume@cyu.fr

Les peptides thérapeutiques sont une classe unique d'agents pharmaceutiques. Bien que longtemps considérés comme une niche dans l'arsenal thérapeutique, il existe aujourd'hui environ 80 peptides médicaments sur le marché mondial et leur développement ne cesse de croître avec plus de 150 peptides en phase clinique.^[1] Leur efficacité dépend de plusieurs facteurs comme leur conformation, leur hydrophobie ou encore leur résistance à la dégradation par les peptidases.

En parallèle, l'introduction d'atomes de fluor dans les biomolécules est devenue une stratégie bien établie dans le développement de médicaments pour améliorer ou moduler favorablement leur propriétés physicochimiques et biologiques. Cette approche est désormais largement exploitée dans l'industrie pharmaceutique avec 20–25% des médicaments commercialisés qui contiennent au moins un atome de fluor.^[2]

Ces changements de paradigme en chimie médicinale requièrent des efforts supplémentaires pour la synthèse de nouveaux acides aminés fluorés (F-AAAs) afin d'élargir la boîte à outils pour la conception de nouveaux peptides d'intérêt.^[3]

Notre groupe s'intéresse depuis de nombreuses années à la synthèse d'acides aminés fluorés énantiopurs et à leur incorporation dans des peptides. En raison du rôle crucial de la proline, nous avons développé la synthèse de divers analogues fluorés de la proline.^[4] La synthèse de ces prolines fluorées, leur incorporation dans des peptides ainsi que les aspects conformationnels et thermodynamiques obtenus sur des peptides modèles seront présentés successivement. Des exemples d'applications à des peptides d'intérêt seront également détaillés.

Références

- [1] a) Muttenthaler, M. et al. (2021). Trends in peptide drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* DOI: 10.1038/s41573-020-00135-8. b) Wang, L. et al. (2022). Therapeutic Peptides: Current Applications and Future Directions. *Signal Transduct. Target. Ther.* DOI: 10.1038/s41392-022-00904-4.
- [2] Shibata, N. et al. (2020). Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals. *ACS Omega.* DOI: 10.1021/acsomega.0c00830.
- [3] a) Wang, N. et al. (2023). New Approved Drugs Appearing in the Pharmaceutical Market in 2022 Featuring Fragments of Tailor-Made Amino Acids and Fluorine. *Molecules.* DOI: 10.3390/molecules28093651; b) Soloshonok, V. A. et al. (2022). The Latest FDA-Approved Pharmaceuticals Containing Fragments of Tailor-Made Amino Acids and Fluorine. *Pharmaceuticals.* DOI: 10.3390/ph15080999.
- [4] a) Chaume, G. et al. (2006). *Org. Lett.* DOI: 10.1021/ol062593 b) Chaume, G. et al. (2008). *J. Fluorine Chem.* DOI: 10.1016/j.jfluchem.2008.07.019; c) Caupène, C. et al. (2009). *Org. Lett.* DOI: 10.1021/ol8024567; d) Chaume, G. et al. (2010). *J. Org. Chem.* DOI: 10.1021/jo100518t; e) Feytens, D. et al. (2012). *J. Phys. Chem. B* DOI: 10.1021/jp300284u; f) Jlalila, I. et al. (2013). *Eur. J. Med. Chem.* DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.12.041; g) Chaume, G. et al. (2013). *New J. Chem.* DOI: 10.1039/c3nj41084f; h) Chaume, G. et al. (2013). *J. Org. Chem.* DOI: 10.1021/jo401494q; i) Lubin, H. et al. (2015). *J. Org. Chem.* DOI: 10.1021/jo502885v; j) Simon, J. et al. (2016). *J. Org. Chem.* DOI: 10.1021/acs.joc.6b00704; k) Chaume, G. et al. (2017). *J. Org. Chem.* DOI: 10.1021/acs.joc.7b0194; l) Gadais, C. et al. (2019). *ChemBioChem* DOI: 10.1002/cbic.201900294; m) Malequin, N. et al. (2019). *Chem. Commun.* DOI: 10.1039/c9cc05771d; n) Sanchez, S. A. et al. (2021). *Org. Lett.* DOI: 10.1021/acs.orglett.0c03880; o) Terrien, A. et al. (2023). *Biomacromolecules* DOI : 10.1021/acs.biomac.2c01242.