



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale Science De La Matière

présentée par

Shoukri Abbour

Préparée à l'unité de recherche UMR-CNRS 6226
Institut des Sciences Chimiques de Rennes
UFR Structure et Propriétés de la Matière

**Pseudopeptides
cycliques biocides
*de novo***

**Thèse soutenue à Rennes
le 13 décembre 2013**

devant le jury composé de :

Agnès DELMAS

Directeur de Recherches CNRS – Centre de
Biophysique Moléculaire – Orléans – *rapporteur*

Brigitte JAMART-GRÉGOIRE

Professeur – Laboratoire de Chimie Physique
Moléculaire – Nancy – *rapporteur*

Yannick ARLOT-BONNEMAINS

Directeur de Recherches CNRS – Institut de
Génétique et Développement de Rennes –
examineur

Evelyne SCHAEFFER

Chargé de Recherches CNRS – Institut de Biologie
Moléculaire et Cellulaire – Strasbourg –
examineur

Michèle BAUDY-FLOC'H

Directeur de Recherches CNRS – Institut des
Sciences Chimiques de Rennes – *directeur de
thèse*

L'identification de nouveaux agents anti-infectieux, actifs contre les pathogènes et les micro-organismes multi-résistants, reste un enjeu majeur pour la science. Parmi les molécules développées pour combattre ces infections, les peptides thérapeutiques apparaissent comme un champ prometteur de recherche. Ils se synthétisent rapidement, grâce à la synthèse sur support solide automatisée, et leur structure modulable facilite la découverte et l'amélioration d'activités biologiques. Le principal inconvénient des peptides est leur manque de résistance face à la dégradation protéolytique, et donc leur rapide élimination du corps humain. L'introduction d'acides aminés modifiés, comme les aza- β^3 -acides aminés, au sein de la séquence peptidique, permet de renforcer la biodisponibilité de ces peptides, et peut conduire à une augmentation de l'activité biologique et/ou de la sélectivité.

Les aza- β^3 -acides aminés sont des analogues aza des β^3 -acides aminés, où le carbone portant la chaîne latérale est remplacé par un atome d'azote chiral à configuration non-fixée. Introduit au sein d'une séquence peptidique, ces monomères donnent accès à des pseudopeptides dont la biodisponibilité est augmentée, et l'activité et/ou la sélectivité peuvent être améliorées.

Ce mémoire de thèse présente la synthèse et la fonctionnalisation d'aza- β^3 -acides aminés, à chaînes latérales protéinogènes ou non, en vue de leur insertion en synthèse peptidique sur support solide. Deux séries de pseudopeptides cycliques *de novo* ont été développées. La première série cible les vésicules d'endocytose résultant d'une infection adénovirale, et la seconde série mime la séquence RGD, ligand de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, qui est une cible d'intérêt contre la néo-angiogenèse tumorale.

Mots-clefs :

Aza- β^3 -acide aminé ; aza- β^3 -peptide ; glycopseudopeptide ; pseudopeptide antiviral ; analogues RGD

Discovering new anti-pathogenic agent, which are effective against new or multi-drug resistant microorganisms, is still a major challenge for science. Among all the drugs, which are currently developed to fight these infections, therapeutic peptides arise as a promising research field. Their synthesis is fast, due to automated solid phase synthesis, and their adjustable structure makes the discovery and the enhancement of biological activities easier. The main drawback of peptides is their lack of resistance against proteolytic degradation, and therefore their quick elimination from the human body. Modification of peptide sequence by introduction of amino acids analogues, such as aza- β^3 -amino acids, reinforces the peptide bioavailability, and can lead to an increase of the biological activity, and/or of the selectivity.

Aza- β^3 -amino acids are aza analogues of β^3 -amino acids, where the side chain is carried by a chiral nitrogen atom, with a non-fixed configuration. Their introduction in a peptide sequence affords pseudopeptides, with a better bioavailability, and with an activity/selectivity which could be increased.

This report describes the synthesis of aza- β^3 -amino acids, with proteinogenic side chains or not, in order to insert them in solid phase peptide synthesis. Two sets of cyclic pseudopeptides *de novo* have been developed. The first one targets endocytosis vesicles, resulting from an adenoviral infection, and the second one copies the RGD sequence, ligand of $\alpha_v\beta_3$ integrins, which is one the main targets against the tumorous neo-angiogenesis.

Key words :

Aza- β^3 -amino acid ; aza- β^3 -peptide ; glycopseudopeptide ; antiviral pseudopeptide ; RGD analogs