



HAL
open science

Place des molécules borées dans la chimiothérapie antiparasitaire

Nicolas Primas

► **To cite this version:**

Nicolas Primas. Place des molécules borées dans la chimiothérapie antiparasitaire . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01677619

HAL Id: dumas-01677619

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01677619v1>

Submitted on 8 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 19 décembre 2017

PAR

M. Nicolas PRIMAS

Né le 14/10/1983 à Lorient

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PLACE DES MOLÉCULES BORÉES DANS LA CHIMIOTHÉRAPIE
ANTIPARASITAIRE**



MEMBRES du JURY :

Président : Pr Patrice VANELLE

Membres : Pr Pascal RATHELOT
Dr Françoise VANELLE
Dr Clémence TABÉLÉ

Directeur de Thèse
Examineur
Membre Invitée

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

| | |
|---|---|
| <i>Doyen :</i> | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE |
| <i>Vice-Doyens :</i> | M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT |
| <i>Chargés de Mission :</i> | M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER |
| <i>Conseiller du Doyen :</i> | M. Patrice VANELLE |
| <i>Doyens honoraires :</i> | M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE |
| <i>Professeurs émérites :</i> | M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER |
| <i>Professeurs honoraires :</i> | M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI |
| <i>Chef des Services Administratifs :</i> | Mme Florence GAUREL |
| <i>Chef de Cabinet :</i> | Mme Sandrine NOURIAN |
| <i>Responsable de la Scolarité :</i> | Mme Myriam TORRE |

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARDCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANACHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

| | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| PHARMACIE CLINIQUE | Mme Diane BRAGUER |
| PHARMACODYNAMIE | M. Benjamin GUILLET |
| TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Athanassios ILIADIS |
| TOXICOLOGIE GENERALE | M. Bruno LACARELLE |
| TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT | Mme Frédérique GRIMALDI |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|---|
| PHARMACODYNAMIE | Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL |
| PHYSIOLOGIE | Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL |
| TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO |
| TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE | M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE |

A.H.U.

| | |
|-----------------|----------------------|
| PHARMACODYNAMIE | M. Philippe GARRIGUE |
|-----------------|----------------------|

ATER

| | |
|-----------------|---|
| PHARMACODYNAMIE | M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL |
|-----------------|---|

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

Remerciements

Je remercie Monsieur le Professeur Pascal Rathelot pour avoir accepté la direction de cette thèse. Merci pour m'avoir accompagné tout au long de cette reprise des études, mais aussi pour m'avoir, dès mon arrivée à Marseille, intégré dans la vie du laboratoire de chimie thérapeutique. Merci aussi de m'avoir fait découvrir Marseille sous un autre angle, parfois vertigineux !

Je remercie Monsieur le Professeur Patrice Vanelle pour siéger en tant que président de cette thèse et pour son rôle d'examineur. Je vous remercie également pour m'avoir accordé votre confiance depuis 2011 et m'avoir accueilli au sein de votre équipe de recherche. Je vous suis reconnaissant pour m'avoir encouragé et accompagné pour cette reprise des études au sein de la faculté de pharmacie de Marseille. Merci également pour avoir été présent lors de moments forts de ma vie personnelle, notamment le 22 octobre 2016.

Je remercie Madame le Docteur Françoise Vanelle d'avoir accepté le rôle d'examineur externe pour la soutenance de ma thèse d'exercice. Je lui témoigne toute mon amitié.

Je remercie Madame le Docteur Clémence Tabélé qui me fait l'honneur de participer en tant que membre invitée à ce jury de thèse. Évidemment je ne tarirai jamais d'éloges te concernant, mais saches que c'est en grande partie grâce à ton soutien indéfectible et ta passion de la pharmacie que j'ai mené à bien mon parcours d'études. La plus belle des réactions chimiques, l'Amour, nous a récemment comblés, avec l'arrivée de notre adorable petit Aubin à qui je dédie ce travail. Je vous aime fort.

Je tiens à remercier particulièrement le Professeur Pierre Verhaeghe et le Docteur Caroline Ducros, également pour leur soutien et leurs encouragements à reprendre les études, le Dorosz m'a bien servi !

Je remercie tous les enseignants-chercheurs, les personnels BIATSS et techniques de la faculté de pharmacie que j'ai côtoyé pendant ces 4 années d'études et qui m'ont témoigné leur sympathie, je pense notamment au Docteur Thierry Augier, et à ceux qui ont ouvert la voie avant moi les professeurs Thierry Terme et Maxime Crozet.

Que mes amis Caennais qui m'ont transmis l'attrait pour le bore soient également remerciés : le Pr Sylvain Rault, directeur de ma thèse de sciences et le Dr Grégory Burzicki, mon compagnon de paillasse pour la chimie du bore.

Mes remerciements et mes pensées vont évidemment vers ma famille en Bretagne que je n'ai pas eu beaucoup le temps de voir pendant ces 4 dernières années : mes parents Marie-Thé et Roger sans qui je ne serai jamais arrivé là en ce jour, mon frère Ludovic et sa petite Nina. Je vous aime tous.

Je remercie aussi ma belle-famille, Sylvie, Claude (Mister), Flore, Etienne, Jean-Paul, Thérèse, pour l'accueil chaleureux qu'ils m'ont toujours témoigné.

Je ne pourrai énumérer ici tous mes amis qui m'ont soutenu pendant ces quatre dernières années, mais qu'ils sachent que je pense fort à eux, et que je les remercie.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Remerciements | 9 |
| Table des matières | 12 |
| Préambule | 13 |
| 1. Introduction | 15 |
| 1.1 L'élément Bore | 15 |
| 1.1.1 Découverte du bore | 15 |
| 1.1.2 Répartition du bore | 15 |
| 1.1.3 Propriétés physico-chimiques | 16 |
| 1.2 Organoborés naturels | 18 |
| 1.3 Activités biologiques des organoborés | 21 |
| 1.3.1 Particularités relatives au bore | 21 |
| 1.3.1 Applications biologiques | 21 |
| 1.3.2 Médicaments organoborés | 25 |
| 2. Composés organoborés à visée antiparasitaire | 29 |
| 2.1 A visée antipaludique | 29 |
| 2.1.1 Dérivés d'acides boroniques | 29 |
| 2.1.2 Dérivés de benzoxaboroles | 31 |
| 2.2 A visée anti-trypanosomiase humaine africaine (HAT) | 42 |
| 2.2.1 Premier criblage de benzoxaboroles | 42 |
| 2.2.2 Pharmacomodulation en série 6-benzamide | 43 |
| 2.2.3 Découverte du SCYX-7158 (acoziborole) | 45 |
| 2.2.5 Autres benzoxaboroles à visée anti-HAT | 48 |
| 2.2.4. Mécanisme d'action des benzoxaboroles | 51 |
| 2.3 A visée anti-chagasique | 53 |
| 2.4 A visée anti-leishmanienne | 55 |
| 2.5 A visée anti-cryptosporidium | 56 |
| 2.6 A visée anti-toxoplasme | 58 |
| 2.7 A visée anti-schistosomes | 60 |
| 2.8 A visée anti-trypanosomiase animale africaine (AAT) | 62 |
| Conclusion | 65 |
| Annexes : cycles parasitaires | 66 |
| Bibliographie | 73 |
| Serment de Galien | 82 |
| Résumé | 84 |

Préambule

Avant les années 1980, les outils thérapeutiques étaient scindés en deux grandes familles : les vaccins et les médicaments. Cette deuxième catégorie est issue de produits naturels ou de synthèses chimiques. Avec l'essor fulgurant de la biologie et du génie génétique, la classification peut-être la suivante : hormis les vaccins, nous pouvons distinguer d'une part, les « petites molécules », issues de la chimie thérapeutique et possédant des masses molaires généralement inférieures à 900 Da, et d'autre part, les « biopharmaceutiques » issus de la biologie moléculaire et possédant des masses au-delà de 10 kDa. Cette dernière catégorie, représentée par les macromolécules, telles que les anticorps monoclonaux notamment, a changé la donne, en raison de l'apparition sur le marché d'un nombre considérable de spécialités commercialisées.

Il y a encore peu de temps, certains imaginaient que la catégorie des petites molécules chimiques allait disparaître progressivement de la pharmacopée pour laisser le champ libre aux biopharmaceutiques. Le rêve ayant laissé place à la réalité, l'avenir du médicament ne s'envisagera pas à l'heure actuelle sans le concours des petites molécules.¹ Pendant plus d'un siècle, ces petites molécules se sont contentées pour la majorité de contenir uniquement comme éléments chimiques, carbone, hydrogène, azote, oxygène et halogènes.

Afin d'explorer de nouveaux espaces chimiques,² et dans un but évident de brevetabilité, les chimistes médicaux se sont tournés petit à petit vers des « niches chimiques » qui comprennent des éléments chimiques qui n'apparaissent pas dans la composition classique de ces petites molécules comme le silicium³ ou le sélénium.⁴

L'élément chimique bore en fait partie.

¹ Bernard MEUNIER, « "Biopharmaceutiques" versus "petites molécules" », *La lettre du Collège de France* [En ligne], 40 | août 2015, consulté le 23 novembre 2017. URL : <http://lettre-cdf.revues.org/2073>

² Reymond, J.-L.; Awale, M. Exploring Chemical Space for Drug Discovery Using the Chemical Universe Database. *ACS Chem Neurosci.* **2012**, *3*, 649–657.

³ Ramesh, R.; Reddy, D. S. Quest for Novel Chemical Entities through Incorporation of Silicon in Drug Scaffolds. *J. Med. Chem.* **2017**. Article ASAP. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00718

⁴ Carland, M.; Fenner, T. ³⁴Se The Use of Selenium-Based Drugs in Medicine. In *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents*; John Wiley & Sons, Ltd, 2005; pp 313–332.

Dans ce manuscrit, nous allons nous intéresser au bore en rappelant ses propriétés physico-chimiques, ses utilisations et sa découverte, ainsi que ses applications en thérapeutique. La commercialisation du premier médicament organoboré en 2003, le bortezomib (Velcade®) à visée anticancéreuse (myélome multiple), a contribué à mettre en lumière l'intérêt du bore en particulier. Les maladies parasitaires, notamment celles appartenant aux maladies tropicales négligées, responsables d'un très lourd bilan en termes de morbi-mortalité mais également étant un frein au développement des pays en zone endémique,⁵ nous allons dans cette thèse procéder à une revue de la littérature concernant le développement d'organoborés à visée antiparasitaire.

⁵ Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; 2017. WHO/HTM/NTD/2017.01. URL: http://www.who.int/neglected_diseases/resources9789241565448/en/

1. Introduction

1.1 L'élément Bore

1.1.1 Découverte du bore

Le bore a été isolé pour la première fois en 1808 indépendamment par le chimiste britannique Sir Humphry Davy⁶ et par les chimistes français Joseph Louis Gay-Lussac et Louis Jacques Thénard.⁷

En 1808, Davy a observé qu'un courant électrique envoyé à travers une solution de borates produisait un précipité brun sur la cathode. Il a produit suffisamment de bore pour confirmer l'existence d'un nouvel élément qu'il a nommé *boracium*. Gay-Lussac et Thénard utilisaient du potassium pour réduire l'acide borique au lieu de l'électrolyse. En oxydant le bore avec l'air, tous ont montré que l'acide borique est un produit d'oxydation du bore. Jöns Jakob Berzelius a identifié le bore comme étant un élément en 1824.⁸ Le bore sous forme pure a sans doute été produit pour la première fois par le chimiste américain Ezekiel Weintraub en 1909.⁹

1.1.2 Répartition du bore

L'abondance relative du bore dans la croûte terrestre est d'environ 10 ppm, faisant du bore le second élément du groupe 13 le plus abondant derrière l'aluminium et le 38^{ème} élément le plus abondant parmi tous les autres. Le bore seul n'existe pas à l'état naturel mais est essentiellement sous forme de borax : $\text{Na}_2[\text{B}_4\text{O}_5(\text{OH})_4]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$. Le borax se trouve naturellement dans les dépôts de sels alcalins produits par l'évaporation répétée des lacs saisonniers. Les gisements les plus importants sur le plan commercial se trouvent

⁶ Humphry, D. III. The Bakerian Lecture. An Account of Some New Analytical Researches on the Nature of Certain Bodies, Particularly the Alkalies, Phosphorus, Sulphur, Carbonaceous Matter, and the Acids Hitherto Undecomposed; with Some General Observations on Chemical Theory. *Philos. Trans. R. Soc.* **1809**, 99, 39–104.

⁷ Gay Lussac, J. L.; Thenard, L. J. Sur La Décomposition et La Recomposition de L'acide Boracique. *Ann. Chim.-Sci. Mat.* **1808**, 68, 169–174.

⁸ Berzelius, J. J. Untersuchungen Über Die Flusspathsäure Und Deren Merkwürdigsten Verbindungen. *Ann. Phys.* **1824**, 78, 113–150.

⁹ Weintraub, E. Preparation and Properties of Pure Boron. *Trans. Am. Electrochem. Soc.* **1910**, 16, 165–184.

en Turquie et en Californie. Ses usages dès le IV^e siècle dans la fabrication de l'émail en Chine sont devenus très nombreux de nos jours.

1.1.3 Propriétés physico-chimiques

Le Bore est un élément chimique symbolisé par la lettre B. Il possède le numéro atomique Z égal 5, faisant de lui la tête de file du groupe 13 du tableau périodique des éléments (Figure 1). A la différence des autres éléments du groupe 13 (Aluminium, Gallium, Indium et Thallium), le bore est le seul à ne pas être un métal, mais est classé comme étant un métalloïde. A ce titre, les propriétés chimiques du bore sont à rapprocher d'autres éléments métalloïdes comme le silicium, ou non-métallique comme le carbone plutôt que les autres éléments du groupe 13, bien que le bore soit plus électro-déficient que le carbone ou le silicium.

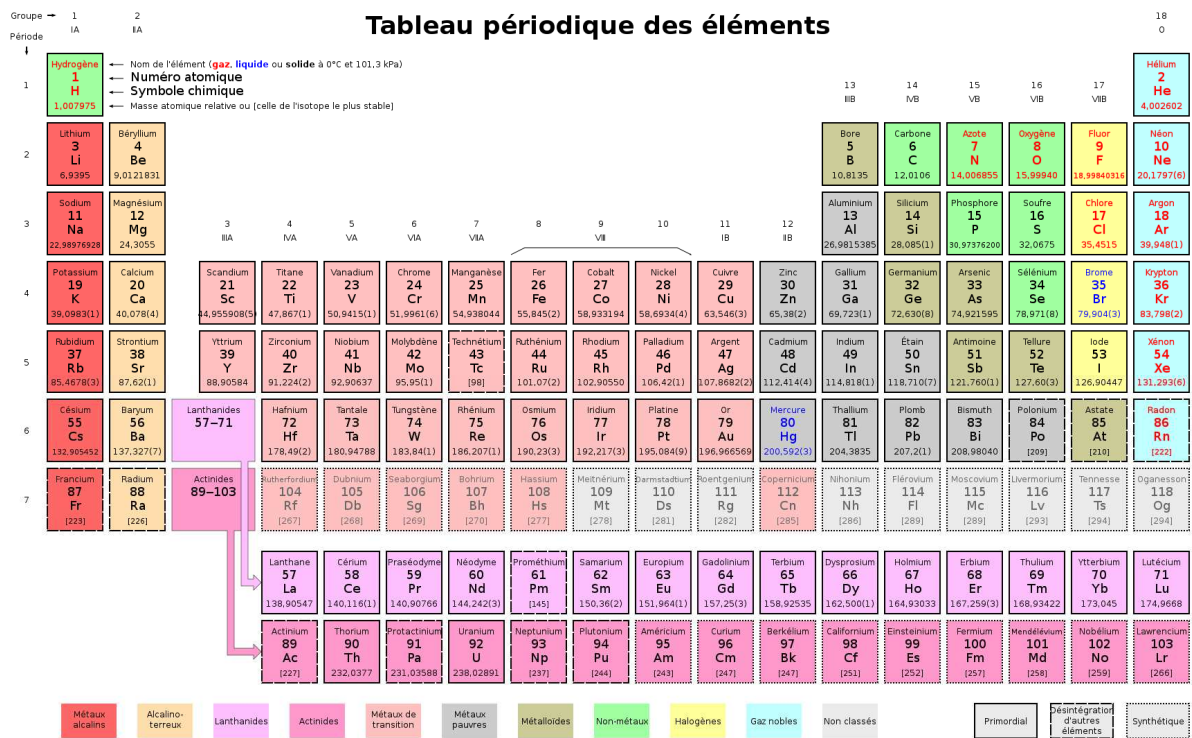


Figure 1. Tableau périodique des éléments (d'après Scaler, Michka B.)

Le bore sous forme élémentaire, comme le carbone, possède plusieurs formes allotropes dont au moins seize ont été recensées.¹⁰ Les deux variétés allotropiques principales du bore à l'état de corps simple sont le bore amorphe ayant l'apparence

¹⁰ Oganov, A. R.; Chen, J.; Gatti, C.; Ma, Y.; Ma, Y.; Glass, C. W.; Liu, Z.; Yu, T.; Kurakevych, O. O.; Solozhenko, V. L. Ionic High-Pressure Form of Elemental Boron. *Nature* **2009**, *457*, 863.

d'une poudre brune, tandis que le bore métallique est noir (Figure 2). Le bore métallique est très dur : 9,3 sur l'échelle de Mohs (10 pour le diamant).



Figure 2 : À gauche, bore amorphe ; À droite, bore sous forme cristalline.¹¹

Le bore à l'état naturel est composé de deux isotopes stables, ^{10}B et ^{11}B , le second représentant 80 % du bore naturel. Depuis, 12 autres isotopes artificiels ont été décrits, avec des demi-vies n'excédant pas la seconde pour le plus stable (^8B).¹²

La configuration électronique du bore à l'état fondamental est $[\text{He}] 2s^2 2p^1$, montrant ainsi trois électrons de valence. Le bore formera donc des composés neutres trivalents tels que les acides boroniques ($\text{R-B}[\text{OH}]_2$) adoptant une géométrie moléculaire trigonale plan (type AX_3 selon la théorie de Gillespie ou *VSEPR*¹³). Ainsi, l'hybridation de l'atome de bore est de type sp^2 et possède une orbitale p vacante. Le bore, via l'établissement d'une liaison dative, peut également former des composés tétravalents négativement chargés, d'hybridation sp^3 (comme les boronates ($\text{R-B}[\text{OH}]_3^-$), de géométrie moléculaire tétraédrique (type AX_4) (Figure 3).

¹¹ Images of elements. Chemical element – a virtual museum [en ligne]. 05 mars 2016, [consulté le 22 novembre 2017], <http://images-of-elements.com/boron.php>

¹² Audi, G.; Bersillon, O.; Blachot, J.; Wapstra, A. H. The Nubase Evaluation of Nuclear and Decay Properties. *Nuclear Physics A* **2003**, *729*, 3–128.

¹³ **VSEPR** : sigle de l'anglais *Valence Shell Electron Pair Repulsion*, en français **RPECV** : répulsion des paires électroniques de la couche de valence.

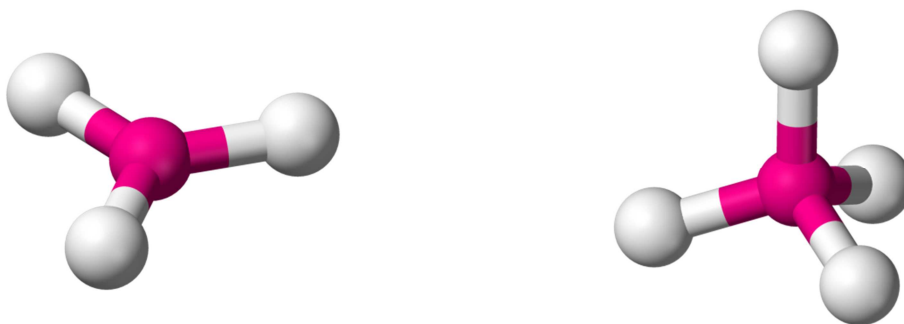


Figure 3 : À gauche, configuration type AX_3 pour les dérivés trivalents neutre du bore ; À droite, configuration type AX_4 pour les dérivés tétravalents chargés négativement du bore.

Le bore, par ses propriétés possède un caractère antonymique à l'azote. L'azote est une base de Lewis, le bore est un acide de Lewis ; l'azote est nucléophile, le bore est électrophile, l'azote possède un doublet non-liant, le bore possède une orbitale vacante, l'azote est à droite du carbone, le bore est à gauche du carbone dans le tableau périodique.

1.2 Organoborés naturels

Peu de composés naturels contenant un atome de bore ont été isolés à ce jour. Il s'agit principalement d'antibiotiques ionophoriques de type macrolides complexés sur de l'acide borique. Le premier dérivé naturel organoboré, la boromycine (Figure 4), fut isolé en 1967 à partir de *Streptomyces antibioticus*.¹⁴ L'exposition à la boromycine provoque l'efflux d'ions potassium chez les bactéries Gram-positif mais s'avère sans activité chez les bactéries Gram-négatif. En 1996, il a été montré une activité potentielle anti-VIH de la boromycine.¹⁵

¹⁴ Hütter, R.; Keller-Schien, W.; Knüsel, F.; Prelog, V.; Rodgers, G. C.; Suter, P.; Vogel, G.; Voser, W.; Zähler, H. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. 57. Mitteilung. Boromycin. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1533–1539.

¹⁵ Kohno, J.; Kawahata, T.; Otake, T.; Morimoto, M.; Mori, H.; Ueba, N.; Nishio, M.; Kinumaki, A.; Komatsubara, S.; Kawashima, K. Boromycin, an Anti-HIV Antibiotic. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 1036–1037.

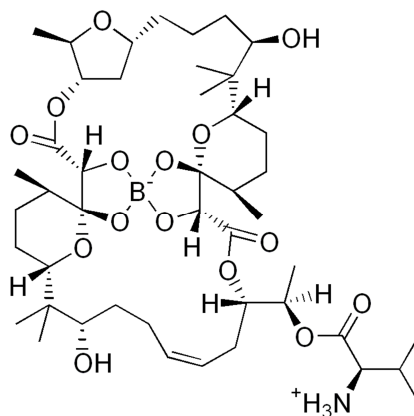
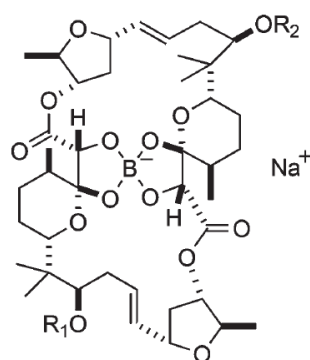


Figure 4 : Structure de la boromycine

La borophycine¹⁶ a été isolée à partir de cyanobactéries et possède une activité antibactérienne.¹⁷ Les aplasmomycines¹⁸ ont été découvertes à partir de *Streptomyces griseus* et possèdent en plus d'une activité anti-Gram+, une activité antiplasmodiale *in vivo* chez la souris infectée par *Plasmodium berghei*.¹⁹ Cette dernière activité est à l'origine du nom de la molécule possédant le radical *-plasmo-* (Figure 5).



- 2, R₁=R₂=H, Aplasmomycin A
 3, R₁=H, R₂=Ac, Aplasmomycin B
 4, R₁=R₂=Ac, Aplasmomycin C

Figure 5 : Structure des aplasmomycines²⁰

¹⁶ Hemscheidt, T.; Puglisi, M. P.; Larsen, L. K.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E.; Rios, J. L.; Clardy, J. Structure and Biosynthesis of Borophycin, a New Boeseken Complex of Boric Acid from a Marine Strain of the Blue-Green Alga *Nostoc Linckia*. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3467–3471.

¹⁷ Banker, R.; Carmeli, S. Tenucyclamides A-D, Cyclic Hexapeptides from the Cyanobacterium *Nostoc Spongiaeforme* Var. *Tenu*. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1248–1251.

¹⁸ Okami, Y.; Okazaki, T.; Kitahara, T.; Umezawa, H. Studies on Marine Microorganisms. V. A New Antibiotic, Aplasmomycin, Produced by a Streptomyces Isolated from Shallow Sea Mud. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1019–1025.

¹⁹ Nakamura, H.; Iitaka, Y.; Kitahara, T.; Okazaki, T.; Okami, Y. Structure of Aplasmomycin. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 714–719.

²⁰ Avery, M. A.; Choudhry, S. C.; Dhingra, O. P.; Gray, B. D.; Kang, M.; Kuo, S.; Vedananda, T. R.; White, J. D.; Whittle, A. J. Total Synthesis of Macrodilide Ionophores Aplasmomycin A and Boromycin via Double Ring Contraction. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9116–9132.

La famille des tartrolons B, C et E,^{21,22} possédant des structures macrocycliques similaires à la boromycine a été isolée à partir de bactéries terrestres (*Streptomyces* ou Myxobactéries) ou marines (*Streptomyces*) et possède des activités antibactériennes²³ ou insecticide notamment pour le tartrolon C.²⁴

Enfin, le dernier composé, AI-2 ou « autoinducer-2 » (Figure 6), est une molécule impliquée dans la signalisation moléculaire (à la manière des hormones) chez les bactéries *via* la détection du quorum ou *quorum sensing*.²⁵ Il s'agit d'un ensemble de mécanismes régulateurs qui contrôlent l'expression coordonnée de certains gènes bactériens au sein d'une même population bactérienne afin de réguler des fonctions comme les facteurs de virulence, la bioluminescence, la formation de biofilm, la production d'antibiotiques ou d'antifongiques, etc.²⁶ « L'autoinducer-2 » est utilisé par des espèces bactériennes comme *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* ou *Salmonella typhimurium*.

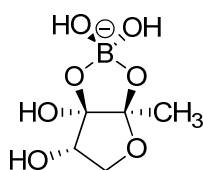


Figure 6 : Structure de « l'autoinducer-2 »

Il convient de noter qu'à l'heure actuelle, aucun produit naturel possédant un atome de bore sous forme tricoordinée (AX_3) n'ait été isolé.

²¹ Irschik, H.; Schummer, D.; Gerth, K.; Hofle, G.; Reichenbach, H. The Tartrolons, New Boron-Containing Antibiotics from a Myxobacterium, *Sorangium Cellulosum*. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 26–30.

²² Elshahawi, S. I.; Trindade-Silva, A. E.; Hanora, A.; Han, A. W.; Flores, M. S.; Vizzoni, V.; Schrago, C. G.; Soares, C. A.; Concepcion, G. P.; Distel, D. L.; Schmidt, E. W.; Haygood, M. G. Boronated Tartrolon Antibiotic Produced by Symbiotic Cellulose-Degrading Bacteria in Shipworm Gills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110*, E295-304.

²³ Schummer, D.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. Antibiotics from Gliding Bacteria, LVII. Tartrolons: New Boron-Containing Macrodilides from *Sorangium Cellulosum*. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *3*, 283–289.

²⁴ Lewer, P.; Chapin, E. L.; Graupner, P. R.; Gilbert, J. R.; Peacock, C. Tartrolone C: A Novel Insecticidal Macrodilide Produced by *Streptomyces* Sp. CP1130. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 143–145.

²⁵ Chen, X.; Schauder, S.; Potier, N.; Van Dorsselaer, A.; Pelczer, I.; Bassler, B. L.; Hughson, F. M. Structural Identification of a Bacterial Quorum-Sensing Signal Containing Boron. *Nature* **2002**, *415*, 545–549.

²⁶ Dembitsky, V. M.; Al Quntar, A. A. A.; Srebnik, M. Natural and Synthetic Small Boron-Containing Molecules as Potential Inhibitors of Bacterial and Fungal Quorum Sensing. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 209–237.

1.3 Activités biologiques des organoborés

1.3.1 Particularités relatives au bore

Nous avons vu précédemment que le bore possède une vacance électronique. Parmi les organoborés les plus répandus, les acides boroniques ($R-B[OH]_2$) possèdent un pKa compris entre 7 et 9, bien plus élevé que les acides carboxyliques. A pH physiologique, cela implique que les acides boroniques sont sous leur forme trigonale plan non chargée sp^2 . A pH supérieur au pKa, un groupement hydroxyle forme une espèce chargée négativement, de configuration tétraédrique sp^3 ($R-B[OH]_3^-$) (Figure 7).

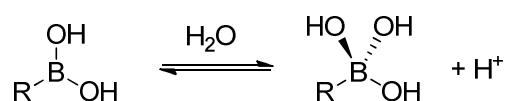


Figure 7 : Équilibre acide-base entre forme neutre sp^2 et forme chargée sp^3 des acides boroniques

De même, l'orbitale vacante peut également être occupée par une paire électronique libre d'autres nucléophiles biologiques tels que les alcools ou les amines que l'on retrouve dans les résidus d'enzymes (comme la sérine ou la thréonine), ou les groupements hydroxyles des sucres et des acides nucléiques. Le bore peut ainsi former une liaison avec une cible thérapeutique qui n'est ni ionique, ni une liaison covalente irréversible.²⁷

1.3.1 Applications biologiques

1.3.1.1 Diazaborines

Une des premières classes de dérivés organoborés à avoir été testée est la famille des diazaborines. Bien que synthétisés depuis 1964 par Dewar,²⁸ il faut attendre 1971 pour que Gronowitz s'intéresse à ce type de composés en tant qu'antibactériens faisant le lien entre le motif hydrazone de la nitrofurantoïne et la structure des diazaborines contenant une hydrazone intramoléculaire.^{29,30}

²⁷ Baker, S. J.; Ding, C. Z.; Akama, T.; Zhang, Y.-K.; Hernandez, V.; Xia, Y. Therapeutic Potential of Boron-Containing Compounds. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 1275–1288.

²⁸ Dewar, M. J. S.; Dougherty, R. C. New Heteroaromatic Compounds. XX.1 Derivatives of 4,3-Borazaroisquinoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 433–436.

²⁹ Gronowitz, S.; Dahlgren, T.; Namtvedt, J.; Roos, C.; Sjöberg, B.; Forsgren, U. Antibacterial Borazaro Derivatives. I. *Acta Pharm. Suec.* **1971**, *8*, 377–390.

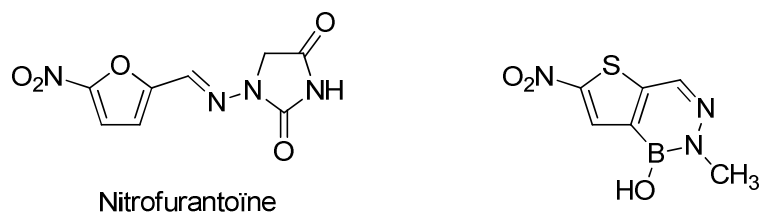


Figure 8 : À gauche, nitrofurantoïne ; À droite structure d'une diazaborine.

L'activité antibactérienne de nombreux dérivés a été étudiée notamment par les laboratoires Sandoz, montrant une action spécifique sur les germes Gram-négatif.³¹ Le mécanisme d'action d'abord attribué à une inhibition de la synthèse des lipopolysaccharides³² s'est finalement révélé agir *via* la biosynthèse d'acides gras.³³ L'étude cristallographique de la cible impliquée, l'énoyl réductase, avec la diazaborine, a permis de montrer que le bore était indispensable pour le mécanisme d'inhibition. Le bore, ainsi sous forme tétraédrique est impliqué dans l'établissement d'une liaison covalente B-O avec le cofacteur NAD⁺ et une liaison hydrogène entre l'hydroxyle porté par le bore et une tyrosine du site actif.³³

Malheureusement pour cette série, les études de toxicité chez le chien ont montré des effets indésirables à type d'ulcération cornéenne, stoppant ainsi le développement de cette nouvelle classe d'antibiotiques et associant le bore comme responsable des toxicités observées sans pour autant le démontrer (Figure 9).³⁴ Cela eut un effet négatif durable sur la perception toxique des dérivés organoborés.³⁵

³⁰ Gronowitz, S.; Dahlgren, T.; Namtvedt, J.; Roos, C.; Rosen, G.; Sjöberg, B.; Forsgren, U. Antibacterial Borazaro Derivatives. II. Effect of Substituents on the Antibacterial Activity of. *Acta Pharm Suec* **1971**, *8*, 623–638.

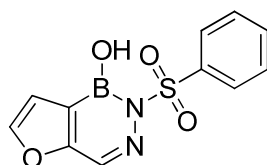
³¹ Grassberger, M. A.; Turnowsky, F.; Hildebrandt, J. Preparation and Antibacterial Activities of New 1,2,3-Diazaborine Derivatives and Analogs. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 947–953.

³² Högenauer, G.; Woisetschläger, M. A Diazaborine Derivative Inhibits Lipopolysaccharide Biosynthesis. *Nature* **1981**, *293*, 662.

³³ Baldock, C.; Rafferty, J. B.; Sedelnikova, S. E.; Baker, P. J.; Stuitje, A. R.; Slabas, A. R.; Hawkes, T. R.; Rice, D. W. A Mechanism of Drug Action Revealed by Structural Studies of Enoyl Reductase. *Science* **1996**, *274*, 2107.

³⁴ Forbes D, Davies G. Antibacterial activity of ICI 78,911 and a metabolite, ICI 79,489. *Curr. Chemother. Proc. Int. Congr. Chemother.* **1978**, *10*, 572–574.

³⁵ Baldock, C.; de Boert, G.-J.; Rafferty, J. B.; Stuitje, A. R.; Rice, D. W. Mechanism of Action of Diazaborines. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 1541–1550.



ICI 78911

Figure 9 : Composé anti-Gram- ICI 78911, responsable de la toxicité chez le chien

1.3.1.2 Acides boroniques

Les acides boroniques sont connus pour leurs propriétés d'inhibiteurs enzymatiques depuis le début des années 1970. En effet l'acide phénéthylboronique possède une activité inhibitrice de la chymotrypsine, peptidase digestive sécrétée par le pancréas, de la famille des sérine-protéases.³⁶ L'activité peut être expliquée par l'addition du groupement hydroxyle de la sérine¹⁹⁵ sur l'atome de bore, le rendant ainsi tétraédrique (Figure 10). Le changement de configuration induit du bore fait alors apparaître un analogue de l'état de transition, inhibant ainsi l'activité catalytique de l'enzyme.



Figure 10 : Acide phénéthylboronique et analogue de l'état de transition sous la forme sp^3

Une autre application des propriétés inhibitrices de sérines protéases des acides boroniques a été la découverte de leur activité inhibitrice des β -lactamases.³⁷ En effet, parmi la superfamille (4 familles) des β -lactamases (plus de 450), les familles A, C et D sont de type sérine protéase (la famille B est de type métallo-protéase).³⁸

Le caractère électrophile de l'atome de bore agit comme l'atome de carbone électrophile de la fonction carbonyle du noyau β -lactame et forme ainsi un adduit tétraédrique avec le résidu catalytique sérine de la β -lactamase, mimant l'état de transition du mécanisme hydrolytique inactivant (Figure 11).

³⁶ Koehler, K. A.; Lienhard, G. E. 2-Phenylethaneboronic Acid, a Possible Transition-State Analog for Chymotrypsin. *Biochemistry* **1971**, *10*, 2477–2483.

³⁷ Kiener, P. A.; Waley, S. G. Reversible Inhibitors of Penicillinases. *Biochem. J.* **1978**, *169*, 197–204.

³⁸ Bush, K.; Jacoby, G. A.; Medeiros, A. A. A Functional Classification Scheme for Beta-Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 1211–1233.

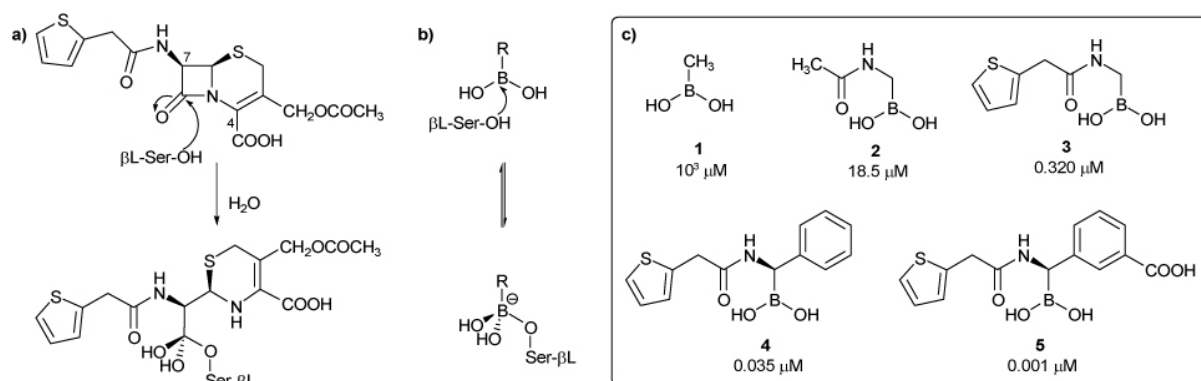


Figure 11 : Mécanisme d'action d'une β -lactamase (a) avec le noyau β -lactame de l'antibiotique Céfalo-tine et (b) avec un acide boronique. (c) Acides boroniques et leur activité contre la β -lactamase AmpC.³⁹

Récemment, un dérivé cyclique d'acide boronique, le RPX7009 ou vaborbactam, a été conçu comme inhibiteur des carbapénèmes de classe A.⁴⁰ Cet inhibiteur de carbapénèmes offre ainsi une perspective d'amélioration de la prise en charge des infections à bactéries Gram-négatif multi-résistantes en association avec les carbapénèmes.⁴¹ L'association méropénem et vaborbactam vient d'obtenir en 2017 l'autorisation de mise sur le marché américain auprès de la FDA sous le nom de spécialité Vabomere®, dans l'indication de prise en charge d'infections compliquées des voies urinaires y compris la pyélonéphrite (Figure 12).

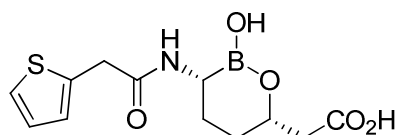


Figure 12 : Structure du vaborbactam

Enfin, des acides boroniques ont également été utilisés comme inhibiteurs de la DPP4 ou dipeptidyl peptidase 4, qui est une sérine protéase. L'intérêt d'inhiber la DPP4 est d'éviter la dégradation du GLP1, responsable de la stimulation de la biosynthèse et de la

³⁹ Morandi, S.; Morandi, F.; Caselli, E.; Shoichet, B. K.; Prati, F. Structure-Based Optimization of Cephalothin-Analogue Boronic Acids as Beta-Lactamase Inhibitors. *Bioorg Med Chem* **2008**, *16*, 1195–1205.

⁴⁰ Hecker, S. J.; Reddy, K. R.; Totrov, M.; Hirst, G. C.; Lomovskaya, O.; Griffith, D. C.; King, P.; Tsivkovski, R.; Sun, D.; Sabet, M.; Tarazi, Z.; Clifton, M. C.; Atkins, K.; Raymond, A.; Potts, K. T.; Abendroth, J.; Boyer, S. H.; Loutit, J. S.; Morgan, E. E.; Durso, S.; Dudley, M. N. Discovery of a Cyclic Boronic Acid Beta-Lactamase Inhibitor (RPX7009) with Utility vs Class A Serine Carbapenemases. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3682–3692.

⁴¹ Castanheira, M.; Rhomberg, P. R.; Flamm, R. K.; Jones, R. N. Effect of the β -Lactamase Inhibitor Vaborbactam Combined with Meropenem against Serine Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 5454–5458.

sécrétion de l'insuline induite par l'augmentation de la glycémie.⁴² Cette stratégie thérapeutique a permis à la famille des gliptines d'être introduite sur le marché dans la prise en charge du diabète de type 2.⁴³ Les dérivés peptidiques de type acide prolylboronique se sont avérés de très bons inhibiteurs de la DPP4.^{44,45} Plus récemment, le composé PHX1149 développé par le laboratoire Phenomix sous le nom de dutogliptine est entré en essai clinique de phase 2b (Figure 13).^{46,47} Le développement de cette molécule a été interrompu en 2010 pour des raisons financières.

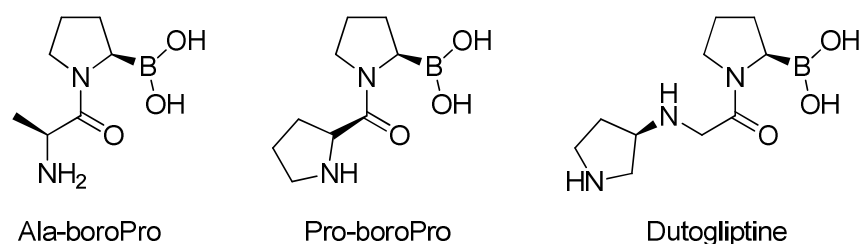


Figure 13 : Structures d'acides prolineboroniques inhibiteurs de la DPP4

1.3.2 Médicaments organoborés

1.3.2.1 Vaborbactam

Nous avons vu précédemment les propriétés intéressantes des acides boroniques en tant qu'inhibiteurs de sérine-protéases, avec notamment le développement et la commercialisation récente du vaborbactam, inhibiteur de céphalosporinases, dans la prise en charge d'infections sévères des voies urinaires en association avec le méropénem (spécialité Vabomere®, FDA).

⁴² Deacon, C. F.; Hughes, T. E.; Holst, J. J. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibition Potentiates the Insulinotropic Effect of Glucagon-like Peptide 1 in the Anesthetized Pig. *Diabetes* **1998**, *47*, 764-769.

⁴³ Gellwitz B. Sitagliptin: profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of Type 2 diabetes. *Drugs Today* **2007**, *43*, 801-814.

⁴⁴ Flentke, G. R.; Munoz, E.; Huber, B. T.; Plaut, A. G.; Kettner, C. A.; Bachovchin, W. W. Inhibition of Dipeptidyl Aminopeptidase IV (DP-IV) by Xaa-BoroPro Dipeptides and Use of These Inhibitors to Examine the Role of DP-IV in T-Cell Function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 1556-1559.

⁴⁵ Coutts, S. J.; Kelly, T. A.; Snow, R. J.; Kennedy, C. A.; Barton, R. W.; Adams, J.; Krolikowski, D. A.; Freeman, D. M.; Campbell, S. J.; Ksiazek, J. F.; Bachovchin, W. W. Structure-Activity Relationships of Boronic Acid Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. 1. Variation of the P2 Position of Xaa-BoroPro Dipeptides. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2087-2094.

⁴⁶ Pattzi, H. M. R.; Pitale, S.; Alpizar, M.; Bennett, C.; O'Farrell, A. M.; Li, J.; Cherrington, J. M.; Guler, H.-P. Dutogliptin, a Selective DPP4 Inhibitor, Improves Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A 12-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *Diabetes Obes. Metab.* **2010**, *12*, 348-355

⁴⁷ Li, J.; Klemm, K.; O'Farrell, A. M.; Guler, H.-P.; Cherrington, J. M.; Schwartz, S.; Boyea, T. Evaluation of the Potential for Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions between Dutogliptin, a Novel DPP4 Inhibitor, and Metformin, in Type 2 Diabetic Patients. *Curr. Med. Res. Opin.* **2010**, *26*, 2003-2010.

1.3.2.2 Bortezomib et analogues

Il faut remonter au début des années 2000 pour avoir une mini-révolution dans l'arsenal thérapeutique avec l'autorisation de mise sur le marché du premier médicament possédant une fonction acide boronique et également le premier représentant des inhibiteurs du protéasome : il s'agit du bortézomib (Velcade®) utilisé dans l'indication du myélome multiple (Figure 14).⁴⁸ D'un point de vue moléculaire, l'acide dipeptidylboronique Phe-boroLeu se lie de manière réversible à la sous-unité chymotrypsine-like (CT-L) du protéasome grâce à la fonction acide boronique. Le protéasome est responsable de la dégradation de protéines anormales ou ubiquitynlées. L'inhibition de ce dernier engendre une accumulation de protéines pro-apoptotiques dans les cellules tumorales mais pas dans les cellules saines.⁴⁹ En 2006, la FDA a étendu l'indication du bortézomib au lymphome à cellules du manteau.

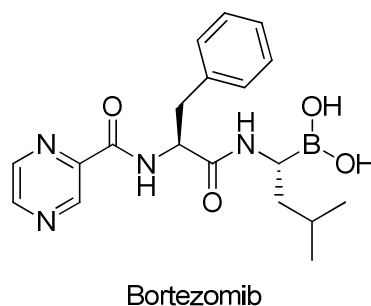


Figure 14 : Structure du bortezomib (Velcade®)

Suite au succès du bortezomib, une seconde génération d'inhibiteurs du protéasome est apparue avec des propriétés pharmacocinétiques améliorées par rapport au bortezomib (demis-vie plus courte, meilleure distribution). L'ixazomib (Figure 15), sous forme d'une prodrogue d'ester boronique de citrate, peut être administré par voie orale contrairement au bortezomib qui nécessite la voie injectable. L'ixazomib a été mis sur le marché par la FDA et par l'EMA en 2015 et 2016 respectivement sous le nom commercial de Ninlaro®.⁵⁰ Le delanzomib (Figure 15), également administré *per os*, est

⁴⁸ Adams, J.; Kauffman, M. Development of the Proteasome Inhibitor Velcade™ (Bortezomib). *Cancer Invest.* **2004**, *22*, 304–311.

⁴⁹ Adams, J. The Proteasome: Structure, Function, and Role in the Cell. *Cancer Treat. Rev.* **2003**, *29 Suppl 1*, 3–9.

⁵⁰ Brayer, J.; Baz, R. The Potential of Ixazomib, a Second-Generation Proteasome Inhibitor, in the Treatment of Multiple Myeloma. *Ther. Adv. Hematol.* **2017**, *8*, 209–220.

similaire aux autres inhibiteurs borés du protéasome et est toujours en phase d'essais cliniques.⁵¹

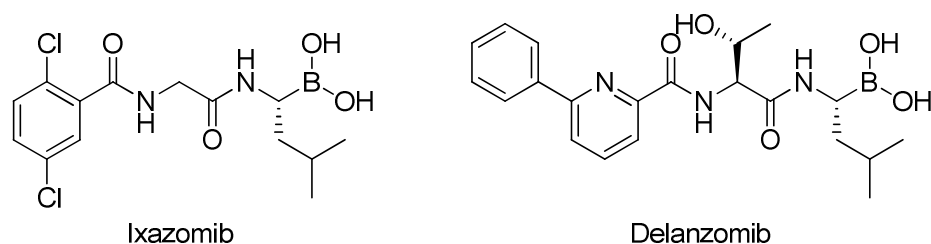


Figure 15 : Structures de l'Ixazomib (Ninlaro®) et du Delanzomib.

1.3.2.3 Dérivés de benzoxaboroles

D'autres dérivés organoborés de la famille des benzoxaboroles (Figure 16) ont été récemment commercialisés. Ce noyau est connu depuis 1957 mais est resté très confidentiel pendant toutes ces années.⁵² Anacor Pharmaceuticals, est une société américaine fondée en 2002 qui s'est spécialisée dans le développement d'organoborés et plus spécifiquement d'oxaboroles à visée thérapeutique. En mai 2016, le géant pharmaceutique Pfizer a acquis Anacor pour un montant de 5,2 milliards de dollars.

Comparativement aux acides arylboroniques, les benzoxaboroles sont plus électrophiles en raison de la tension du cycle à cinq chaînons causée par la faible longueur de la liaison B-O. La contrainte cyclique disparaît lorsque l'atome de bore est hydroxylé pour former une espèce anionique tétraédrique.

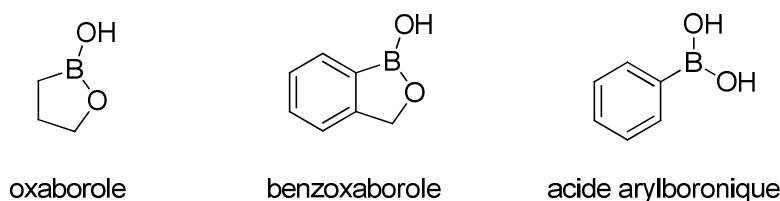


Figure 16 : Structures d'organoborés

Le tavaborole (Figure 17), commercialisé sous le nom Kerydin®, a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 2014 par la FDA comme antifongique topique,

⁵¹ Vogl, D. T.; Martin, T. G.; Vij, R.; Hari, P.; Mikhael, J. R.; Siegel, D.; Wu, K. L.; Delforge, M.; Gasparetto, C. Phase I/II Study of the Novel Proteasome Inhibitor Delanzomib (CEP-18770) for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Leuk. Lymphoma* **2017**, *58*, 1872–1879.

⁵² Torssell, K. Zur Kenntnis Der Arylborsäuren 0.3. Bromierung Der Tolylborsäuren Nach Wohl-Ziegler. *Arkiv. Kemi.* **1957**, *10*, 507–511.

notamment pour la prise en charge des onychomycoses.⁵³ Le tavaborole empêche la synthèse protéique fongique *via* l'inhibition de la leucyl-tARN synthétase en réagissant avec le cis-diol présent sur le ribose de l'adénosine terminale de la leucyl-tARN.⁵⁴

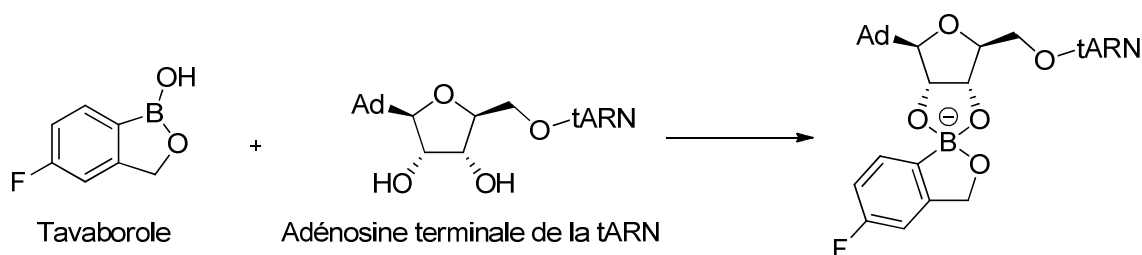


Figure 17 : Structure du tavaborole et mécanisme d'action

Le crisaborole (Figure 18) inhibe, quant à lui, la phosphodiesterase de type 4 (PDE-4), ce qui a pour conséquence de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α (tumor necrosis factor alpha). Le crisaborole a obtenu son autorisation de mise sur le marché américain par la FDA en 2016 sous le nom commercial Eurica® dans l'indication de la dermatite atopique.⁵⁵ Le mécanisme d'action implique le bore qui se retrouve sous forme tétraédrique à l'aide d'une molécule d'eau activée par deux cations métalliques (zinc et magnésium) dans la poche active de la phosphodiesterase 4, mimant ainsi le groupement phosphate de l'AMPC, substrat endogène de l'enzyme. Le bore sous cette configuration agit donc une fois de plus comme un inhibiteur enzymatique mimant l'état de transition.⁵⁶



Figure 18 : Structure du crisaborole

⁵³ Jinna, S.; Finch, J. Spotlight on Tavaborole for the Treatment of Onychomycosis. *Drug. Des. Devel. Ther.* **2015**, *9*, 6185–6190.

⁵⁴ Zhao, H.; Palencia, A.; Seiradake, E.; Ghaemi, Z.; Cusack, S.; Luthey-Schulten, Z.; Martinis, S. Analysis of the Resistance Mechanism of a Benzoxaborole Inhibitor Reveals Insight into the Leucyl-tRNA Synthetase Editing Mechanism. *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 2277–2285.

⁵⁵ Akama, T.; Baker, S. J.; Zhang, Y.-K.; Hernandez, V.; Zhou, H.; Sanders, V.; Freund, Y.; Kimura, R.; Maples, K. R.; Plattner, J. J. Discovery and Structure-Activity Study of a Novel Benzoxaborole Anti-Inflammatory Agent (AN2728) for the Potential Topical Treatment of Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2129–2132.

⁵⁶ Freund, Y. R.; Akama, T.; Alley, M. R. K.; Antunes, J.; Dong, C.; Jarnagin, K.; Kimura, R.; Nieman, J. A.; Maples, K. R.; Plattner, J. J.; Rock, F.; Sharma, R.; Singh, R.; Sanders, V.; Zhou, Y. Boron-Based Phosphodiesterase Inhibitors Show Novel Binding of Boron to PDE4 Bimetal Center. *FEBS Lett.* **2012**, *586*, 3410–3414.

2. Composés organoborés à visée antiparasitaire

2.1 A visée antipaludique

2.1.1 Dérivés d'acides boroniques

Suite au développement de la nouvelle classe d'inhibiteurs du protéasome à visée anticancéreuse, des chercheurs se sont intéressés à étudier l'activité antiplasmodiale d'analogues du bortezomib dont le composé MLN-273 (Figure19).⁵⁷

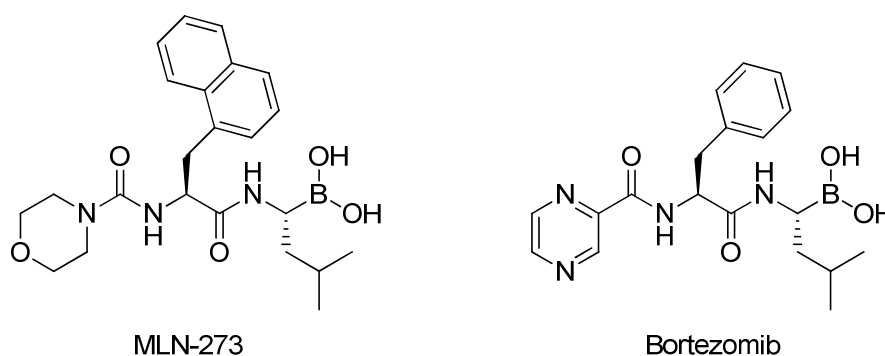


Figure 19 : Structures des composés MLN-273 et du bortezomib.

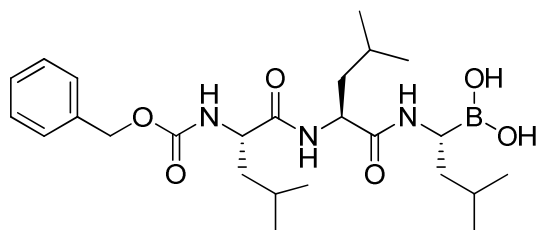
Le choix du composé MLN-273⁵⁸ par rapport au bortezomib a été sa demi-vie plus longue, qui semblait plus adaptée à la prise en charge anti-infectieuse. Le choix des inhibiteurs du protéasome a été guidé par l'hypothèse suivante : lors des cycles de réplication de *Plasmodium falciparum* au stade hépatique et sanguin, la dégradation protéique médiée par la voie ubiquitine-protéasome devrait être surexprimée. L'inhibiteur MLN-273 bloque le développement érythrocytaire de *Plasmodium falciparum* à un stade précoce du cycle ainsi que l'évolution exoérythrocytaire de *P. berghei* en schizontes. De plus, ni les érythrocytes non infectés ni les hépatocytes n'ont été affectés par l'inhibiteur. Sa concentration inhibitrice 50% (IC₅₀) sur souche

⁵⁷ Lindenthal, C.; Weich, N.; Chia, Y. S.; Heussler, V.; Klinkert, M. Q. The Proteasome Inhibitor MLN-273 Blocks Exoerythrocytic and Erythrocytic Development of Plasmodium Parasites. *Parasitology* **2005**, *131*, 37-44.

⁵⁸ Kisselev, A. F.; Goldberg, A. L. Proteasome Inhibitors: From Research Tools to Drug Candidates. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 739-758.

chloroquino-résistante de *P. falciparum* est de 35 nM. Le MLN-273 a provoqué une réduction globale de la dégradation des protéines chez *P. falciparum*, amenant à conclure que la cible du médicament était le protéasome parasite.⁵⁸

D'autres dérivés du bortezomib ont été également étudiés comme le ZL3B (Z-Leu-Leu-Leu-B[OH]₂) ou MG-262 (Figure 20).⁵⁹



ZL3B ou MG-262

Figure 20 : Structure du composé ZL3B

Dans le tableau 1, sont résumées les activités antiplasmodiales du ZL3B, du bortezomib et de la pyriméthamine sur souches sensibles à la chloroquine (3D7) et sur des souches résistantes à la chloroquine et à la pyriméthamine (Dd2) de *P. falciparum*.

| | Pf 3D7 (IC ₅₀ nM) | Pf Dd2 (IC ₅₀ nM) |
|---------------|------------------------------|------------------------------|
| ZL3B | 40 ± 12 | 34 ± 3.9 |
| Bortezomib | 31 ± 0.8 | 43 ± 4 |
| Chloroquine | 6 ± 0.2 | 90 ± 3.7 |
| Pyriméthamine | 5 ± 1.1 | 1500 ± 5.8 |

Tableau 1 : Concentrations inhibitrices 50% (IC₅₀ en nM) des composés ZL3B, bortezomib et références sur *P. falciparum*

Les valeurs d'activité sont du même ordre que pour l'inhibiteur du protéasome MLN-273 avec les mêmes effets observés sur les stades érythrocytaire et hépatique. Il semblerait que, depuis la parution de ces publications dont la dernière date de 2007, aucune autre étude n'a été menée en utilisant des inhibiteurs organoborés du protéasome. Néanmoins, les inhibiteurs du protéasome sont toujours un sujet d'actualité comme cible thérapeutique contre le paludisme, notamment en association synergique avec l'artémisinine.^{60,61}

⁵⁹ Reynolds, J. M.; El Bissati, K.; Brandenburg, J.; Günzl, A.; Mamoun, C. B. Antimalarial Activity of the Anticancer and Proteasome Inhibitor Bortezomib and Its Analog ZL3B. *BMC Clin. Pharmacol.* **2007**, *7*, 13.

⁶⁰ Li, H.; O'Donoghue, A. J.; van der Linden, W. A.; Xie, S. C.; Yoo, E.; Foe, I. T.; Tilley, L.; Craik, C. S.; da Fonseca, P. C. A.; Bogyo, M. Structure- and Function-Based Design of *Plasmodium*-Selective Proteasome Inhibitors. *Nature* **2016**, *530*, 233.

2.1.2 Dérivés de benzoxaboroles

2.1.2.1 Premier screening et découverte du composé AN3661

La société américaine Anacor Pharmaceuticals s'est spécialisée dans la synthèse et le développement de molécules organoborées, plus spécifiquement les benzoxaboroles.⁶² Nous avons déjà vu précédemment les applications de ces hétérocycles borés, avec notamment deux médicaments commercialisés (Kerydin® et Eurica®). Un screening phénotypique de leur propre chimiothèque de benzoxaboroles sur 1034 organoborés sur la souche W2 de *P. falciparum* à une concentration 10 μM a permis d'identifier 32 composés avec une $\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$, 21 composés pour lesquels $\text{IC}_{50} < 0,5 \mu\text{M}$ dont 2 composés avec une $\text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$.⁶³ Après avoir regroupé les composés testés par similarité de structures, cinq « scaffolds » chimiques ont été identifiés. L'analyse de chacun de ces « scaffolds » pour leur potentiel *in-vitro* d'activité et de cytotoxicité ainsi que la prédiction de leur « druggabilité » selon les paramètres de Lipinski,⁶⁴ ont permis de retenir 2 « scaffolds » **A** et **B** qui ne diffèrent que par la position de la chaîne latérale (Figure 21).

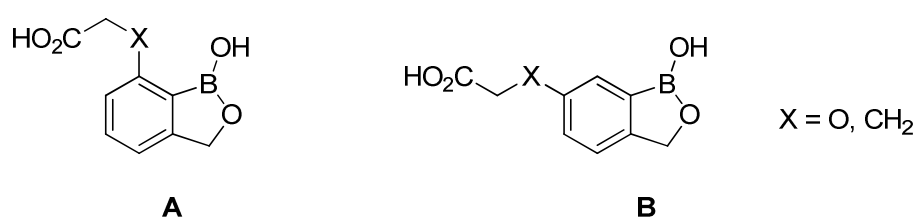


Figure 21 : Structures des « scaffolds » **A** et **B** à visée antiplasmodiale

De nombreuses pharmacomodulations ont été entreprises sur la nature, la position et la longueur de la chaîne latérale, sur le remplacement de l'acide carboxylique terminal par des bioisostères tels que le noyau tétrazole (Molécule **1**), la substitution par des groupements méthyles sur le noyau oxaborole et l'homologation du noyau oxaborole en

⁶¹ LaMonte, G. M.; Almaliti, J.; Bibo-Verdugo, B.; Keller, L.; Zou, B. Y.; Yang, J.; Antonova-Koch, Y.; Orjuela-Sanchez, P.; Boyle, C. A.; Vigil, E.; Wang, L.; Goldgof, G. M.; Gerwick, L.; O'Donoghue, A. J.; Winzeler, E. A.; Gerwick, W. H.; Otilie, S. Development of a Potent Inhibitor of the *Plasmodium* Proteasome with Reduced Mammalian Toxicity. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6721–6732.

⁶² Baker, S. J.; Zhang, Y.-K.; Akama, T.; Lau, A.; Zhou, H.; Hernandez, V.; Mao, W.; Alley, M. R. K.; Sanders, V.; Plattner, J. J. Discovery of a New Boron-Containing Antifungal Agent. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4447–4450.

⁶³ Jacobs, R. T.; Plattner, J. J.; Keenan, M. Boron-Based Drugs as Antiprotozoals. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2011**, *24*, 586–592.

⁶⁴ Lipinski, C. A. Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2000**, *44*, 235–249.

oxaborane. Il s'avère *in fine* que la molécule AN3661 possédant le « scaffold » **A**, directement issue du screening, demeure la plus active avec une IC_{50} W2 *P. falciparum* = 26 nM. Son analogue **2** relatif au « scaffold » **B** possède une IC_{50} = 120 nM (Figure 22).

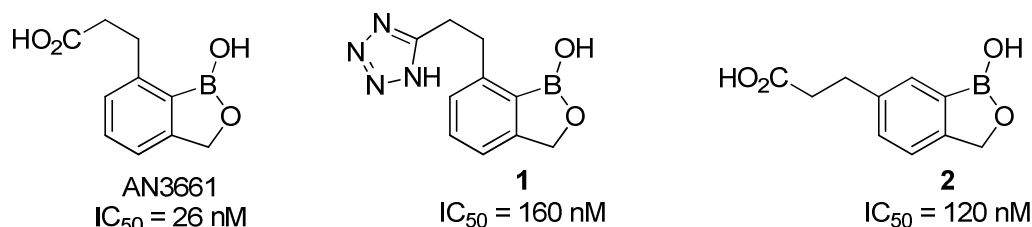


Figure 22 : Structures des meilleurs composés

La molécule AN3661 ayant la meilleure activité possède une faible cytotoxicité sur les lignées humaines (HeLa IC_{50} > 100 μ M) et de bons paramètres « drug-like » : faible masse molaire (206 g/mol), faible clogP (0,86) et une bonne solubilité aqueuse (750 μ g/mL à pH 7).⁶⁵ Ces bonnes propriétés ont permis à ce composé d'être sélectionné pour des études précliniques en partenariat avec Medecines for Malaria Venture (MMV).⁶⁶ MMV est une fondation basée à Genève (Suisse) résultant d'un partenariat public-privé à but non lucratif, et fonctionne selon un « partenariat pour le développement de produits » (PDP) dans le domaine de la recherche et de l'élaboration de médicaments antipaludiques.⁶⁷

L'action du composé AN3661 *in vivo* sur modèle murin infecté par *P. berghei* ou *P. falciparum* a montré une bonne réduction de la parasitémie après 4 jours de traitement avec des doses efficaces 90% (ED_{90}) de 0,34 mg/kg et 0,57 mg/kg respectivement.⁶⁸ Afin d'étudier le mécanisme d'action de l'AN3661, une sélection de parasites mutants résistants à l'AN3661 a été réalisée par mise en contact progressive de l'oxaborole avec les souches W2 et Dd2 de *P. falciparum*. Après 11 mois de contact avec AN3661, 3

⁶⁵ Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Freund, Y. R.; Easom, E. E.; Zhou, Y.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Waterson, D.; Gamo, F.-J.; Angulo-Barturen, I.; Ge, M.; Li, Z.; Li, L.; Jian, Y.; Cui, H.; Wang, H.; Yang, J. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Benzoxaboroles as a New Class of Antimalarial Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 644–651.

⁶⁶ Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Easom, E. E.; Liu, L.; Retz, D. M.; Ge, M.; Zhou, H.-H. Benzoxaborole Antimalarial Agents. Part 3: Design and Syntheses of (Carboxy-¹³C-3,3-²H₂)-Labeled and (3-¹⁴C)-Labeled 7-(2-Carboxyethyl)-1,3-Dihydro-1-Hydroxy-2,1-Benzoxaboroles. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 201–205.

⁶⁷ Medecines for Malaria Venture, Geneva [en ligne]. [consulté le 22 novembre 2017], <https://www.mmv.org/>

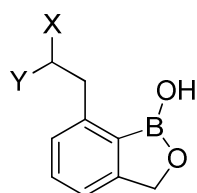
⁶⁸ Sonoiki, E.; Ng, C. L.; Lee, M. C. S.; Guo, D.; Zhang, Y.-K.; Zhou, Y.; Alley, M. R. K.; Ahyong, V.; Sanz, L. M.; Lafuente-Monasterio, M. J.; Dong, C.; Schupp, P. G.; Gut, J.; Legac, J.; Cooper, R. A.; Gamo, F.-J.; DeRisi, J.; Freund, Y. R.; Fidock, D. A.; Rosenthal, P. J. A Potent Antimalarial Benzoxaborole Targets a *Plasmodium falciparum* Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor Homologue. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14574.

lignées résistantes de W2 ont été sélectionnées avec des IC₅₀ de 0,7, 6,2 et 15,3 μM avec en parallèle une IC₅₀ de 31 nM pour la souche W2 non mutée. Une analyse génomique complète du parasite résistant à l'AN3661 a permis de mettre en évidence des mutations au niveau du gène *pfcpsf3* codant pour PfCPSF3, un homologue de la sous-unité 3 du CPSF (*Cleavage and polyadenylation specificity factor* ou complexe protéique de coupure) chez le mammifère. Le CPSF est impliqué dans le clivage de l'extrémité 3' de l'ARN pré-messager (pré-ARNm) nouvellement synthétisé dans le processus de transcription génique. C'est la première protéine à se lier à la région de signalisation près du site de clivage du pré-ARNm, à laquelle la queue de poly(A) sera ajoutée. Le CPSF joue donc un rôle essentiel dans la régulation de l'expression protéique chez le parasite. Des études cristallographiques ont démontré que l'atome de bore était indispensable dans l'établissement des interactions avec PfCPSF3 qui présente 2 atomes de zinc (comme la PDE4 qui présente un atome de zinc et un atome de magnésium impliqués dans l'interaction avec le crisaborole)⁵⁶.

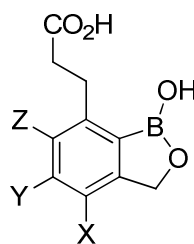
2.1.2.2 Pharmacomodulation du composé AN3661

La pharmacomodulation du composé AN3661 a été poursuivie avec l'étude d'autres fonctions bioisostères de l'acide carboxylique (acide phosphonique, acide hydroxamique), l'introduction d'atomes d'halogènes (fluor ou chlore) et de groupements en diverses positions (nitro, méthoxy, amino) et la rigidification de la chaîne latérale par adjonction d'un cycle. Enfin, un analogue sans bore de l'AN3661 a été synthétisé afin de s'assurer du caractère indispensable du bore à l'activité. De tous ces nouveaux dérivés, 20 au total, les seules qui ont montré une activité antiplasmodiale similaire à celle de l'AN3661 sont les composés fluorés sur la partie benzénique **11**, **13** et **16** (Figure 23).⁶⁹ L'analogue **23** dépourvu de bore est également dépourvu d'activité *in vitro* vis-à-vis de *P. falciparum*.

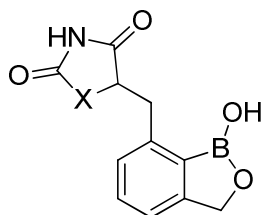
⁶⁹ Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Freund, Y. R.; Easom, E. E.; Zhou, Y.; Ye, L.; Zhou, H.; Waterson, D.; Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Ge, M.; Li, Z.; Li, L.; Wang, H.; Cui, H. Benzoxaborole Antimalarial Agents. Part 2: Discovery of Fluoro-Substituted. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1299–1307.



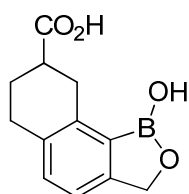
- 1:** X=COOH, Y=H **AN3661**
4: X=COOH, Y=F
5: X=P(O)(OH)₂, Y=H
6: X=C(O)NHOH, Y=H



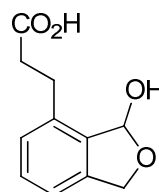
- 10:** Z=Cl, X=Y=H
11: Z=F, X=Y=H
12: Z=NO₂, X=Y=H
13: Y=OMe, X=Z=H
14: Y=Me, X=Z=H
15: Y=Cl, X=Z=H
16: Y=F, X=Z=H
17: X=Me, Y=Z=H
18: X=OMe, Y=Z=H
19: X=NH₂, Y=Z=H
20: X=NHAc, Y=Z=H
21: X=Cl, Y=Z=H
22: X=F, Y=Z=H



- 7:** X=S
8: X=NH



9



23

Figure 23 : Pharmacomodulation à partir du composé AN3661

Le composé AN3661 a permis de mettre ainsi en évidence une nouvelle cible de *Plasmodium*: PfCPSF3, qui permettra de concevoir des inhibiteurs de manière rationnelle et qui posséderont des paramètres ADME améliorés. Il conviendra de s'assurer que la résistance de souche de *P. falciparum* obtenue plutôt aisément ne sera pas délétère pour le développement futur de cette nouvelle cible thérapeutique.

2.1.2.3 Découverte d'un nouveau scaffold antipaludique

Toujours dans l'optique d'identifier des benzoxaboroles avec des activités *in vitro* mais surtout *in vivo* améliorées, un nouveau screening entrepris par Anacor a permis de découvrir un nouveau « scaffold » prometteur possédant une fonctionnalisation de type arylphénoxy en position 6 du noyau benzoxaborole. L'activité obtenue pour cette nouvelle molécule **24** est de 120 nM sur W2 *P. falciparum* (Figure 24).⁷⁰

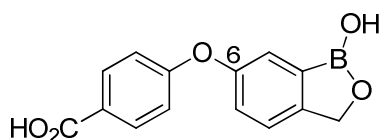


Figure 24 : Structure du nouveau composé **24** en série 6-arylphénoxybenzoxaborole

Les relations structure-activités (RSA) ont été étudiées en réalisant de nouvelles pharmacomodulations sur la base de ce « scaffold ». La partie aryloxy- a ainsi été étudiée en variant la nature du noyau aromatique (benzène, pyridine, pyrimidine, pyridazine et pyrazine) et la nature de la fonction chimique portée par ce noyau aromatique (acide carboxylique, ester, amide, et autres fonctions isostères). De cette manière, 34 nouveaux composés ont été synthétisés et testés (Figure 25).

⁷⁰ Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Easom, E. E.; Jacobs, R. T.; Guo, D.; Sanders, V.; Freund, Y. R.; Campo, B.; Rosenthal, P. J.; Bu, W.; Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Ge, M.; Li, L.; Ding, J.; Yang, Y. Benzoxaborole Antimalarial Agents. Part 4. Discovery of Potent 6-(2-(Alkoxy-carbonyl)Pyrazinyl-5-Oxy)-1,3-Dihydro-1-Hydroxy-2,1-Benzoxaboroles. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5344–5354.

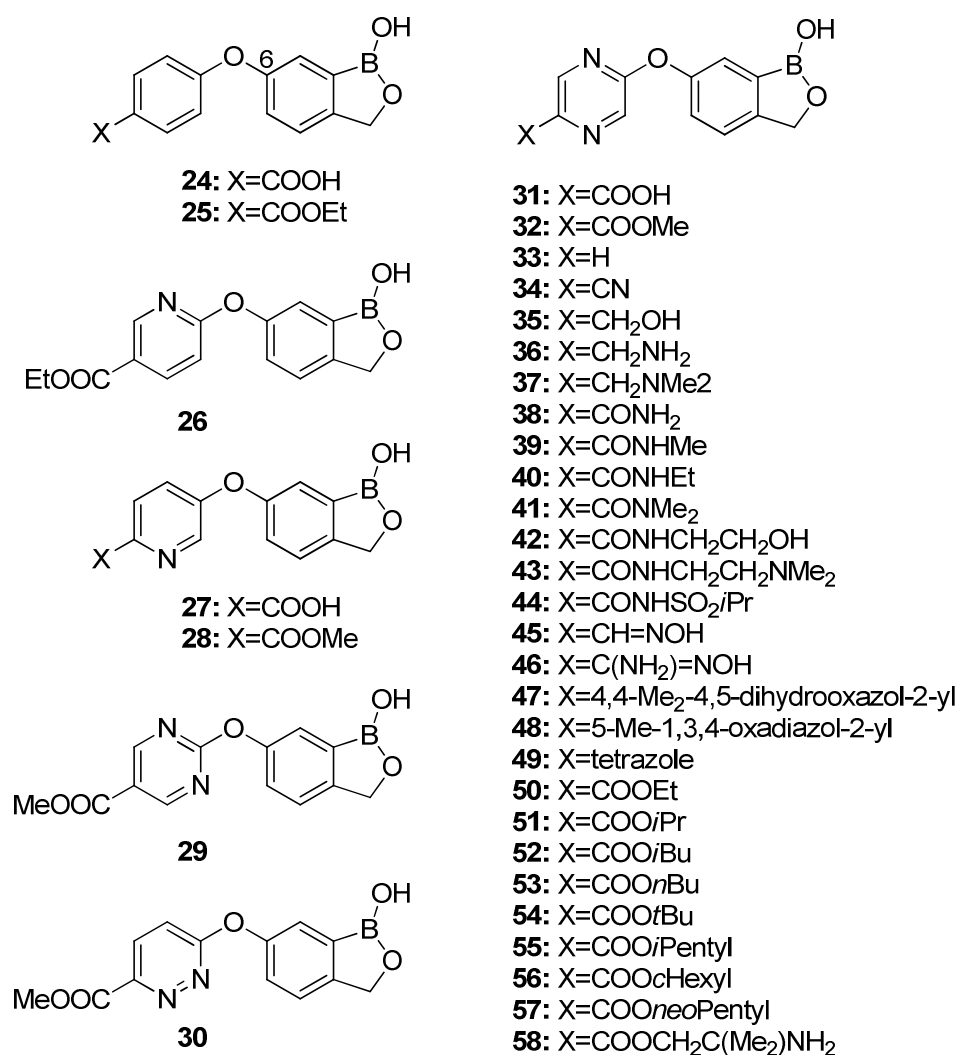


Figure 25 : Structures des composés issus des nouvelles pharmacomodulations en série 6-arylphénoxybenzoxaborole

Les RSA ont permis de montrer que le motif pyrazinyloxy associé à une fonction acide ou ester carboxylique était la combinaison la plus favorable en terme d'efficacité *in vitro* (Tableau 2).

| N° | IC ₅₀ Pf W2 (nM) | IC ₅₀ Pf 3D7 (nM) | CC ₅₀ Jurkat cells (μM) | Stabilité microsomale (% restant à 1h) | t _{1/2} per os (h) | t _{1/2} IV (h) |
|-----------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------|
| 31 | 150 ± 10 | 300 ± 40 | >100 | non réalisé | 0,23 | 1,1 |
| 32 | 1,4 ± 0.3 | 1,9 ± 0 | 7,59 | 0 | 1,0 | 0,3 |
| 38 | 210 ± 50 | 350 ± 130 | 48,2 | 87 | 2,1 | 0,4 |

Tableau 2 : Paramètres biologiques et pharmacocinétiques en série 6-arylphénoxybenzoxaborole

La stabilité sur microsomes hépatiques murin et humain a été évaluée pour les composés **31**, **32** et **38**. De manière assez prévisible, l'ester **32** possède une faible stabilité microsomale et génère principalement le métabolite acide **31** *in vivo*. Le composé **32** a néanmoins été retenu en raison de son activité particulièrement remarquable *in vitro*. L'amide **38** possède une stabilité microsomale bien plus élevée que l'ester **32** puisque la fonction amide est moins sensible à l'hydrolyse *in vivo* (Tableau 2). Parmi les 3 composés testés *in vivo* sur modèle murin infecté par *P. berghei*, l'ester **32** a montré la meilleure efficacité ($ED_{90} = 7,0$ mg/kg). En termes de survie, tous ont montré une augmentation par rapport au témoin sans traitement, la meilleure étant pour l'ester **32**, proche de la chloroquine. La valeur de la lipophilie calculée à pH 7,4 ($cLogD_{7,4}$) de l'acide **31** ($cLogD_{7,4} = -2,35$) indique que le groupe carboxylique est chargé négativement (COO^-) ce qui entraîne probablement une pénétration inefficace de la molécule dans les érythrocytes infectés par le parasite. L'amide **38** possède un bon profil pharmacocinétique et un $cLogD_{7,4} = 0,23$ mais son activité *in vitro* demeure moins bonne. L'ester **32**, extrêmement actif *in vitro*, suggère une bonne pénétration cellulaire ($cLogD_{7,4} = 1,13$), ce qui pourrait contribuer de manière importante à sa faible ED_{90} *in vivo*. Cependant, l'instabilité métabolique et les paramètres pharmacocinétiques moins favorables de **32** nécessitent encore l'amélioration de la structure avant de passer au stade des essais précliniques (Figure 26).

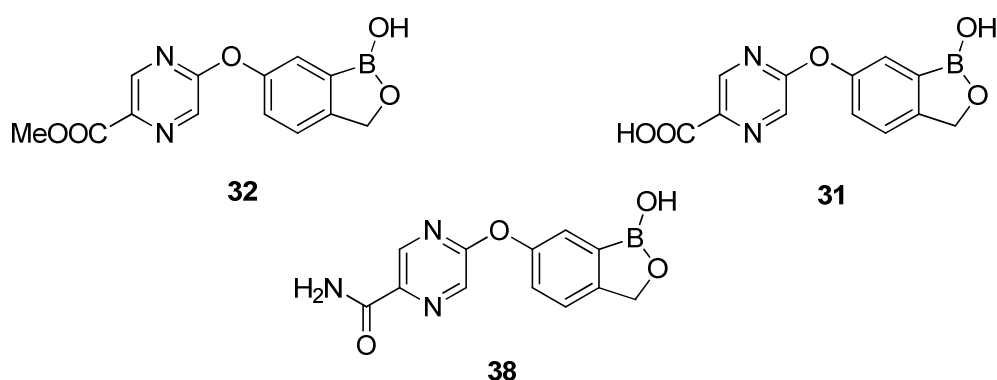


Figure 26 : Structures de l'ester **32**, son métabolite l'acide **31** et de l'amide **38**.

2.1.2.4 Amélioration des propriétés pharmacocinétiques du scaffold 6-aryl benzoxaborole

Nous avons vu que, bien que très actif *in vitro* et doté d'une bonne activité *in vivo* sur *P. berghei*, l'ester **32** est limité par ses paramètres pharmacocinétiques, illustrés par une faible demi-vie par voie orale ($t_{1/2} = 1$ h) et une faible biodisponibilité ($F=23\%$ chez la

souris). Ceci est notamment attribuable à la fonction ester méthylique sensible à l'hydrolyse *in vivo*. D'autre part, un analogue possédant une fonction amide (molécule **38**), bien que possédant une activité antiplasmodiale moindre, possède un bien meilleur profil pharmacocinétique : $t_{1/2} = 2,1$ h et $F=99\%$.

Afin d'améliorer le profil pharmacocinétique de cette série chimique, les nouvelles variations vont tirer parti de la meilleure résistance à la métabolisation de la fonction amide afin de maintenir une demi-vie acceptable, tout en améliorant l'activité. D'autre part, l'introduction d'un groupement méthyle en position 7 du noyau benzoxaborole a montré un impact positif en termes de pharmacocinétique. Ainsi les nouvelles modulations vont porter sur la partie pyrazinecarboxamide du « scaffold » 7-méthylbenzoxaborole (Figure 27).⁷¹

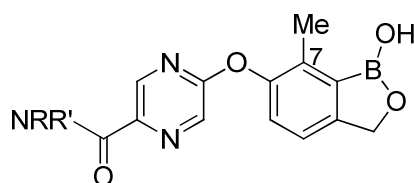


Figure 27 : Variations envisagées sur le nouveau « scaffold » 7-méthylbenzoxaborole.

Ainsi, 48 nouveaux composés ont été synthétisés avec pour unique variation la nature du carboxamide. Tous ces dérivés ont ensuite été évalués sur souches W2 (chloroquino-résistante) et 3D7 (chloroquino-sensible) de *P. falciparum*, leur $c\text{LogD}_{7,4}$ a été également calculé. Les dérivés d'amide secondaire possédant une chaîne latérale alkyle substituée par un alcool pour moduler la lipophilie ont montré des activités comprises entre 31 et 1990 nM, ceux possédant une configuration (*R*) sur la chaîne latérale possédant une meilleure activité comparée aux énantiomères (*S*). Les amides tertiaires *N,N*-disubstitués conçus pour avoir une meilleure stabilité métabolique possèdent une IC_{50} comprise entre 48 et 437 nM. Les composés *N,N*-disubstitués cycliques possédant également une fonction hydroxyle se sont montrés actifs, la taille du cycle a donc été modulée de 6 chaînons (pipérazinyle), à 5 (pyrrolidinyle) puis 4 (azétidinyle) fournissant ainsi des composés très actifs : $W2P_f \text{IC}_{50} = 33$ nM pour le dérivé azétidinyle. D'autres analogues possédant le même amide cyclique avec différentes chaînes alkyles

⁷¹ Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Easom, E. E.; Jacobs, R. T.; Guo, D.; Freund, Y. R.; Berry, P.; Ciaravino, V.; Erve, J. C. L.; Rosenthal, P. J.; Campo, B.; Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Cao, J. Benzoxaborole Antimalarial Agents. Part 5. Lead Optimization of Novel Amide Pyrazinyloxy Benzoxaboroles and Identification of a Preclinical Candidate. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5889–5908.

ont été synthétisés et possèdent également des activités de l'ordre de la dizaine de nanomolaires.

Une sélection en fonction du $c\text{LogD}_{7,4}$ de différentes amides possédant peu ou prou la même activité a été soumise à des tests pharmacocinétiques afin de déterminer la stabilité métabolique de ces composés. Douze d'entre eux ont finalement été choisis pour l'évaluation *in vivo* sur modèle murin infecté à *P. berghei* (Figure 28). Pour les meilleurs composés, l'évaluation a été réalisée sur un modèle de souris humanisée infectée par *P. falciparum*. Le composé **101** se démarque clairement tant au niveau des valeurs d'activités *in vitro* qu'en *in vivo* ainsi que pour être le meilleur compromis en termes de demi-vie (Tableau 3).

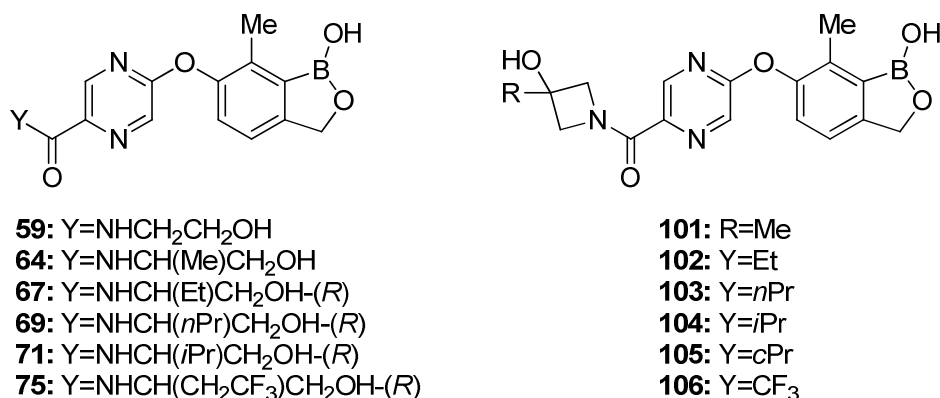


Figure 28 : Structures sélectionnées pour l'évaluation *in vivo*.

| N° | IC ₅₀ Pf W2 (nM) | IC ₅₀ Pf 3D7 (nM) | $c\text{LogD}_{7,4}$ | $t_{1/2}$ per os (h)* | $t_{1/2}$ IV (h)* | ED ₉₀ <i>P.b.</i> (mg/kg) | ED ₉₀ <i>P.f.</i> (mg/kg) |
|------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 59 | 372 | 1080 | 0,25 | 3,0 | 3,0 | 56,1 | n.r. |
| 64 | 342 | 994 | 0,66 | 2,7 | 3,1 | 44,3 | n.r. |
| 67 | 136 | 403 | 1,13 | n.r. | n.r. | 43,3 | n.r. |
| 69 | 161 | 201 | 1,53 | 4,5 | 4,2 | 11,7 | 2,5 |
| 71 | 149 | 466 | 1,54 | n.r. | n.r. | 26,7 | n.r. |
| 75 | 82,2 | 149 | 1,54 | 3,0 | 3,0 | 7,3 | n.r. |
| 101 | 32,6 | 43 | 0,47 | 6,8 | 7,1 | 1,9 | 0,85 |
| 102 | 28,9 | 55 | 0,94 | n.r. | n.r. | 4,8 | 0,84 |
| 103 | 15,9 | 54 | 1,33 | n.r. | n.r. | 3,3 | n.r. |
| 104 | 40,7 | 57 | 1,34 | n.r. | n.r. | 4,5 | <5 |
| 105 | 51,7 | 134 | 0,84 | n.r. | n.r. | 10,3 | <5 |
| 106 | 6,6 | 8 | 1,10 | n.r. | n.r. | 5,7 | <5 |

Tableau 3 : Paramètres biologiques et pharmacocinétiques en série 6-(carboxamido)pyrazinoxy-7-méthylbenzoxaborole (* : chez la souris ; n.r. : non réalisé ; IC₅₀ Pf W2 chloroquine = 21 nM)

Le composé **101** a donc été engagé dans des évaluations supplémentaires : l'activité a été testée et comparée à celles de l'atovaquone, la chloroquine et la pyriméthamine sur un panel de 11 souches différentes de *P. falciparum*. L'essai de mutation réverse sur les bactéries ou test d'Ames réalisé sur *Salmonella typhimurium* en absence ou présence d'agent d'activation métabolique (S9mix) montre que le composé **101** n'est pas génotoxique, de même que dans le test des micronoyaux réalisés *in vitro* et *in vivo* chez le rat. Le composé **101** possède donc toutes les caractéristiques requises pour son développement au stade préclinique par le consortium MMV (Figure 29).⁷¹

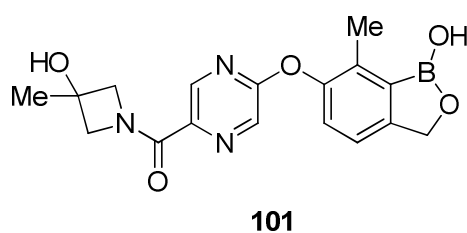


Figure 29 : Structure du composé **101** sélectionné pour l'évaluation préclinique.

2.1.2.5 Découverte de nouveaux inhibiteurs de leucyl-tARN synthétase

Chez *P. falciparum*, les aminoacyl-tARN synthétases sont connues comme cibles et quelques inhibiteurs ont déjà été décrits dans la littérature comme la borrelidine qui est un macrocycle.^{72,73} D'autre part, la cible de certains benzoxaboroles est la leucyl-tARN synthétase (LeuRS)^{74,75} comme le tavaborole (AN2690) et le composé AN3018 pour la LeuRS fongique⁷⁴ ou pour les composés AN3365 et AN3664/ZCL039 pour la LeuRS bactérienne^{75,76} (Figure 30).

⁷² Novoa, E. M.; Camacho, N.; Tor, A.; Wilkinson, B.; Moss, S.; Marín-García, P.; Azcárate, I. G.; Bautista, J. M.; Mirando, A. C.; Francklyn, C. S. Analogs of Natural Aminoacyl-TRNA Synthetase Inhibitors Clear Malaria in Vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111*, E5508–E5517.

⁷³ Otoguro, K.; Ui, H.; Ishiyama, A.; Kobayashi, M.; Togashi, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R.; Tanaka, H.; Tomoda, H.; Yamada, H.; Omura, S. In Vitro and in Vivo Antimalarial Activities of a Non-Glycosidic 18-Membered Macrolide Antibiotic, Borrelidin, against Drug-Resistant Strains of Plasmodia. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 727–729.

⁷⁴ Rock, F. L.; Mao, W.; Yaremchuk, A.; Tukalo, M.; Crépin, T.; Zhou, H.; Zhang, Y.-K.; Hernandez, V.; Akama, T.; Baker, S. J.; Plattner, J. J.; Shapiro, L.; Martinis, S. A.; Benkovic, S. J.; Cusack, S.; Alley, M. R. K. An Antifungal Agent Inhibits an Aminoacyl-TRNA Synthetase by Trapping TRNA in the Editing Site. *Science* **2007**, *316* (5832), 1759.

⁷⁵ Hu, Q.-H.; Liu, R.-J.; Fang, Z.-P.; Zhang, J.; Ding, Y.-Y.; Tan, M.; Wang, M.; Pan, W.; Zhou, H.-C.; Wang, E.-D. Discovery of a Potent Benzoxaborole-Based Anti-Pneumococcal Agent Targeting Leucyl-TRNA Synthetase. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 2475.

⁷⁶ Hernandez, V.; Crépin, T.; Palencia, A.; Cusack, S.; Akama, T.; Baker, S. J.; Bu, W.; Feng, L.; Freund, Y. R.; Liu, L.; Meewan, M.; Mohan, M.; Mao, W.; Rock, F. L.; Sexton, H.; Sheoran, A.; Zhang, Y.; Zhang, Y.-K.; Zhou, Y.; Nieman, J. A.; Anugula, M. R.; Keramane, E. M.; Savariraj, K.; Reddy, D. S.; Sharma, R.; Subedi, R.; Singh, R.; O'Leary, A.; Simon, N. L.; Marsh, P. L. D.; Mushtaq, S.; Warner, M.; Livermore, D. M.; Alley, M. R. K.; Plattner, J. J. Discovery of a Novel Class of Boron-Based Antibacterials with Activity against Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 1394–1403.

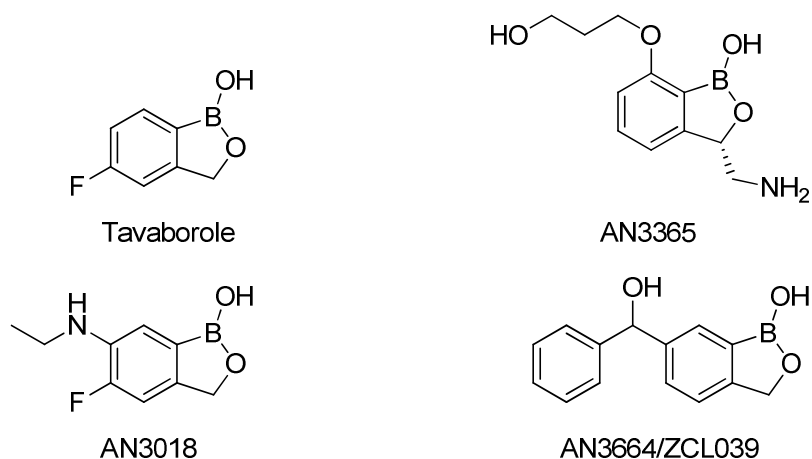


Figure 30 : Structures de benzoxaboroles ciblant les leucyl-tARN synthétases.

C'est donc naturellement qu'un screening de benzoxaboroles présentant des activités inhibitrices de LeuRS a été réalisé sur *P. falciparum*. Il en est ressorti que deux composés AN6426 et AN8432 présentaient des activités *in vitro* (IC₅₀) intéressantes respectivement de 310 et 490 nM sur la souche W2Pf et *in vivo* (ED₉₀) de 7,4 et 16,2 mg/kg chez la souris infectée par *P. berghei* (Figure 31).⁷⁷

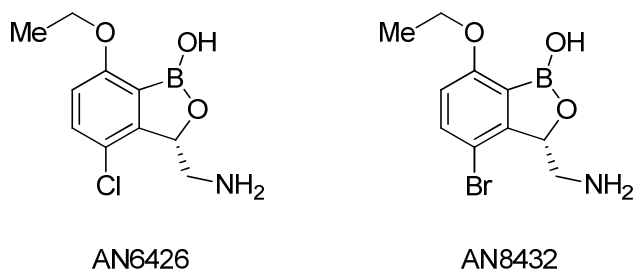


Figure 31 : Structures de benzoxaboroles ciblant *Pf*LeuRS

La confirmation du mécanisme d'action a été réalisée en sélectionnant une souche résistante à l'AN6426, par culture de parasites avec une concentration croissante du benzoxaborole. Un séquençage complet du génome de la souche résistante a été effectué et par comparaison à la souche sensible, il a montré un polymorphisme au niveau du gène codant pour la LeuRS ce qui ouvre ainsi la voie au développement de nouveaux inhibiteurs de ce type pour lutter contre *Plasmodium*.

⁷⁷ Sonoiki, E.; Palencia, A.; Guo, D.; Ahyong, V.; Dong, C.; Li, X.; Hernandez, V. S.; Zhang, Y.-K.; Choi, W.; Gut, J.; Legac, J.; Cooper, R.; Alley, M. R. K.; Freund, Y. R.; DeRisi, J.; Cusack, S.; Rosenthal, P. J. Antimalarial Benzoxaboroles Target *Plasmodium falciparum* Leucyl-TRNA Synthetase. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 4886–4895.

2.2 A visée anti-trypanosomiase humaine africaine (HAT)

2.2.1 Premier criblage de benzoxaboroles

Les benzoxaboroles ont fait l'objet de screening phénotypiques sur de nombreux parasites dont celui responsable de la maladie du sommeil ou trypanosomiase humaine africaine (HAT), le kinétoplastidé *Trypanosoma brucei*. Une collaboration entre Anacor et le laboratoire américain Scynexis, pour la partie évaluation biologique, a permis d'identifier le premier benzoxaborole avec une activité anti-trypanosomiase (Figure 32).⁷⁸ La pharmacomodulation à partir de ce hit AN2920 au niveau des substituants portés par le noyau aromatique à l'est du benzoxaborole et la nature du linker entre le noyau benzoxaborole et le phényle a fourni des éléments de RSA.

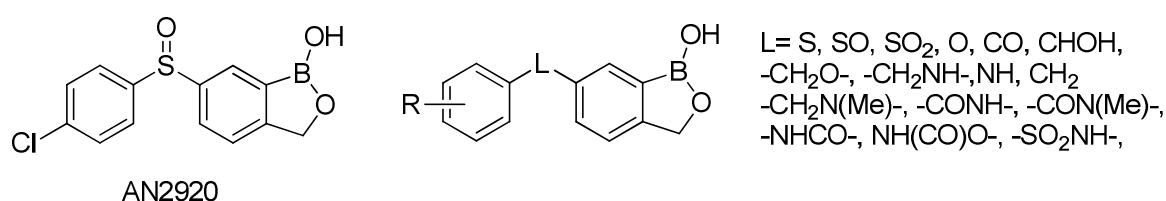


Figure 32 : Structure du premier benzoxaborole anti-HAT AN2920 et pharmacomodulations envisagées

Il ressort de cette étude l'obtention de deux nouveaux composés qui se distinguent par une meilleure activité. Bien que pour l'activité du sulfonamide **107** soit meilleure que celle du AN2920 (70 nM vs 410 nM respectivement), il s'avère que ce composé **107** est également légèrement cytotoxique sur lignée cellulaire L929 (CC₅₀ = 12 μM). Un linker de type amide pour le composé **108** apparaît donc comme étant le meilleur compromis activité / cytotoxicité (IC₅₀ = 160 nM, CC₅₀ > 40 μM) (Figure 33).

⁷⁸ Ding, D.; Zhao, Y.; Meng, Q.; Xie, D.; Nare, B.; Chen, D.; Bacchi, C. J.; Yarlett, N.; Zhang, Y.-K.; Hernandez, V.; Xia, Y.; Freund, Y.; Abdulla, M.; Ang, K.-H.; Ratnam, J.; McKerrow, J. H.; Jacobs, R. T.; Zhou, H.; Plattner, J. J. Discovery of Novel Benzoxaborole-Based Potent Antitrypanosomal Agents. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 165–169.

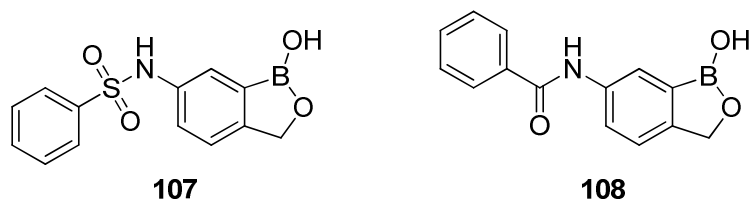


Figure 33 : Nouveaux composés issus de la pharmacomodulation de AN2920

Le composé AN2920 a été testé *in vivo* sur modèle murin infecté à *T.b. brucei* et *T.b. rhodesiense* sur la phase de contamination sanguine (phase 1) et a montré son efficacité à traiter les souris avec une parasitémie nulle à 60 jours. Le nouveau « scaffold » benzamide issu du composé **108** avec une activité *in vitro* prometteuse n'a pas été testé *in vivo* en attendant de poursuivre les pharmacomodulations.

2.2.2 Pharmacomodulation en série 6-benzamide

Suite aux résultats *in vitro* prometteurs pour le benzamide **108**, l'objectif a été de produire une molécule à la fois active par voie orale, peu toxique, possédant une lipophilie suffisante pour passer la barrière hémato-encéphalique (BHE) afin de pouvoir cibler la phase 2 de la maladie qui consiste en une infection du système nerveux central et qui est rapidement mortelle. Néanmoins, la lipophilie de la molécule ne devra pas conduire à un métabolisme hépatique trop intense engendrant une faible demi-vie de la substance et conduisant à multiplier les prises quotidiennes.

Deux molécules « Lead » ont été obtenues en poursuivant les pharmacomodulations au niveau du benzamide. L'ajout de motifs fluorés a permis d'améliorer sensiblement la lipophilie mais aussi de préserver ces composés (AN3520 et SCYX-6759) du métabolisme hépatique inactivant.⁷⁹ Elles possèdent un groupement trifluorométhyle en *ortho* de la liaison amide pour les deux, et un atome de fluor supplémentaire en *para* de l'amide pour SCYX-6759 (Figure 34). L'analogue non-boré de AN3520 ne possède pas d'activité anti-HAT.

⁷⁹ Nare, B.; Wring, S.; Bacchi, C.; Beaudet, B.; Bowling, T.; Brun, R.; Chen, D.; Ding, C.; Freund, Y.; Gaukel, E.; Hussain, A.; Jarnagin, K.; Jenks, M.; Kaiser, M.; Mercer, L.; Mejia, E.; Noe, A.; Orr, M.; Parham, R.; Plattner, J.; Randolph, R.; Rattendi, D.; Rewerts, C.; Sligar, J.; Yarett, N.; Don, R.; Jacobs, R. Discovery of Novel Orally Bioavailable Oxaborole 6-Carboxamides That Demonstrate Cure in a Murine Model of Late-Stage Central Nervous System African Trypanosomiasis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 4379–4388.

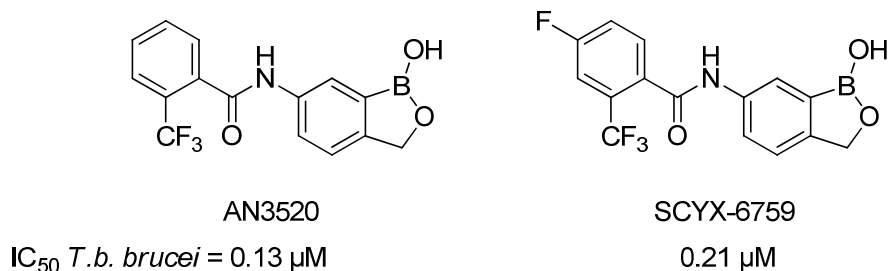


Figure 34 : Nouveaux composés « Lead »

Les taux de survie à 30 jours de souris infectées par *T.b. brucei* sur modèle d'HAT de stade 1 ont été de 100% ou 67% en fonction des doses retenues des composés administrés *per os*. Sans traitement, la mort des souris intervient au 4^{ème} jour. Sur modèle murin d'HAT de stade 2, à 50 mg/kg par voie intrapéritonéale (i.p.), l'AN3520 traite 78% des souris à 30 jours où le SCYX-6759 en traite la totalité. L'administration *per os* du SCYX-6759 à la même dose en traite 83%. La diminution des doses à 25 mg/kg diminue le taux de survie à 20% pour AN3520 i.p. et 20% pour le SCYX-6759 *per os*. L'activité sur le stade 2 de la maladie montre bien que les composés sont capables de franchir la BHE. L'étude de la perméabilité membranaire de ces deux composés a effectivement montré la capacité à franchir la BHE, et qu'ils n'étaient pas substrat de la glycoprotéine P (P-gp) ce qui permettra d'obtenir une meilleure biodisponibilité et limitera les interactions médicamenteuses. Des études poussées de pharmacocinétique ont également été conduites, montrant que ces deux composés ne sont pas non plus substrats des grandes familles de cytochromes P450 (3A4, 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2), limitant ainsi encore une fois les interactions médicamenteuses. La stabilité métabolique et la demi-vie de ces composés a été supérieure à 350 min sur microsomes hépatiques de souris et humains. La présence de S9mix de souris, rat, chien, singe crabier (*cynomolgus monkey*) et humain, mâle et femelle, n'a pas eu d'impact sur la demi-vie des molécules démontrant leur stabilité vis-à-vis du métabolisme de phase I et phase II.

Avec l'objectif de traiter la phase 2 de la maladie du sommeil localisée au niveau du SNC, il est également indispensable de connaître la stabilité de ces composés au niveau cérébral. Ainsi les deux molécules ont été mises en présence d'un lysat de cerveau de souris montrant que SCYX-6759 était plus stable que AN3520 : après une incubation de 5h d'une concentration de 0,5 μM, il reste 91% de SCYX-6759 contre seulement 49% d'AN3520.

Afin de sélectionner un des 2 composés, une étude pharmacocinétique a été réalisée en administrant une dose unique I.V. ou *per os* chez la souris. Face à la demi-vie nettement plus élevée de SCYX-6759 chez la souris, ce composé a également été évalué chez le rat et le singe (Tableau 4 et 5).

| Animal | Composé | Dose (mg/kg) | t _{1/2} (h) |
|--------|-----------|--------------|----------------------|
| Souris | AN3520 | 2,0 | 29 |
| | SCYX-6759 | 3,3 | 11,4 |
| Rat | SCYX-6759 | 13,4 | 13,8 |
| Singe | SCYX-6759 | 2,0 | 8,8 |

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques pour AN3520 et SCYX-6759 administrés I.V.

| Animal | Composé | Dose (mg/kg) | t _{1/2} (h) |
|--------|-----------|--------------|----------------------|
| Souris | AN3520 | 8,2 | 3,7 |
| | SCYX-6759 | 9,0 | 20,2 |
| | SCYX-6759 | 29,2 | 18,2 |
| Rat | SCYX-6759 | 23,5 | 8,1 |
| Singe | SCYX-6759 | 10,0 | 9,0 |

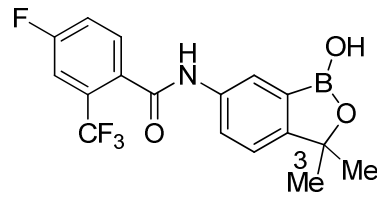
Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques pour AN3520 et SCYX-6759 administrés P.O.

Les paramètres pharmacocinétiques de SCYX-6759 se sont avérés nettement meilleurs que pour le composé AN3520, tant au niveau de la demi-vie par voie intraveineuse ou *per os*, mais aussi de la stabilité au niveau cérébral de la molécule. La biodisponibilité de SCYX-6759 est également meilleure, faisant de cette molécule un candidat intéressant pour le traitement de la phase 2 de la maladie du sommeil. Néanmoins, afin d'avoir une activité suffisante sur le stade 2, il est nécessaire d'administrer deux doses de ce dérivé par jour, la concentration de la molécule au niveau de cerveau chutant sous la dose minimale inhibitrice (MIC) en l'espace de 10 à 12 h. Il convient d'améliorer encore les paramètres ADME de cette molécule.

2.2.3 Découverte du SCYX-7158 (acoziborole)

Afin d'améliorer encore la pharmacocinétique en particulier l'exposition cérébrale de cette série du benzamide, notamment du SCYX-6759, l'introduction de petits groupements sur la position 3 du noyau benzoxaborole a permis de mettre en évidence le composé SCYX-7158 (Figure 35).⁸⁰

⁸⁰ Jacobs, R. T.; Nare, B.; Wring, S. A.; Orr, M. D.; Chen, D.; Sligar, J. M.; Jenks, M. X.; Noe, R. A.; Bowling, T. S.; Mercer, L. T.; Rewerts, C.; Gaukel, E.; Owens, J.; Parham, R.; Randolph, R.; Beudet, B.; Bacchi, C. J.;



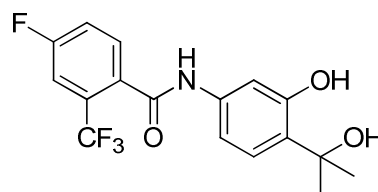
SCYX-7158
Acoziborole

IC_{50} *T.b. brucei* = 0.79 μ M

Figure 35 : Structure du SCYX-7158 ou acoziborole

L'activité *in vitro* de SCYX-7158 sur plusieurs souches de *T.b.* dont des isolats de terrain a montré son efficacité. L'évaluation *in vivo* sur modèle murin de HAT de stade 1 s'est avéré particulièrement satisfaisant puisque 4 jours de traitement à la dose de 5 mg/kg/j *per os* a traité 100% des souris infectée à 30 jours. Sur modèle de stade 2, une dose *per os* de 12.5 mg/kg/j sur 7 jours engendre une survie de 80% des souris tandis que la dose de 25 mg/kg/j traite 100% des souris infectées à 180 jours.

Une étude complète de pharmacocinétique⁸¹ a également été conduite montrant tout d'abord une excellente stabilité métabolique sur microsomes hépatiques de rongeurs, chien (Beagle), singe crabier et humains avec ou sans S9mix : la demi-vie est supérieure à 350 min. Deux métabolites inactifs ont été observés lors d'un contact prolongé de SCYX-7158 avec des hépatocytes de rat ou de chien : le premier SCXY-3109 est un diol correspondant à la déboration de la molécule parent, le second métabolite est le glucuroconjugué de SCXY-3109 (figure 36).



SCYX-3109

Figure 36 : Structure du métabolite inactif SCYX-3109

Yarlett, N.; Plattner, J. J.; Freund, Y.; Ding, C.; Akama, T.; Zhang, Y.-K.; Brun, R.; Kaiser, M.; Scandale, I.; Don, R. SCYX-7158, an Orally-Active Benzoxaborole for the Treatment of Stage 2 Human African Trypanosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis* **2011**, *5*, e1151.

⁸¹ Wring, S.; Gaukel, E.; Nare, B.; Jacobs, R.; Beaudet, B.; Bowling, T.; Mercer, L.; Bacchi, C.; Yarlett, N.; Randolph, R.; Parham, R.; Rewerts, C.; Plattner, J.; Don, R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Utilizing Unbound Target Tissue Exposure as Part of a Disposition-Based Rationale for Lead Optimization of Benzoxaboroles in the Treatment of Stage 2 Human African Trypanosomiasis. *Parasitology* **2014**, *141*, 104-118.

Le SCYX-7158 n'inhibe pas les CYP450 ($IC_{50} > 10 \mu M$), et présente donc un faible risque d'interaction médicamenteuse à ce niveau. Une bonne perméabilité de la molécule a été mesurée et ce dérivé n'est pas substrat de la P-gp, diminuant de même les risques d'interactions médicamenteuses. L'implication des canaux hERG dans la cardiotoxicité (allongement de l'espace QT) de nombreux composés est souvent un motif d'arrêt de développement de candidats médicaments. Le SCYX-7158 ne montre pas de fixation aux canaux hERG. La molécule est stable dans le plasma ou le lysat de cerveau. La cible de cette molécule n'étant pas encore connue, un test sur un panel de plus de 100 cibles biochimiques à $10 \mu M$ n'a pas montré d'inhibition, diminuant ainsi les risques de toxicité. Afin de démontrer l'innocuité de la molécule, 100 mg/kg administrés 2 fois par jour (BID) chez la souris n'ont pas montré de toxicité. En mesurant la concentration *in vivo* chez la souris et le rat du métabolite SCXY-3109, une estimation de la concentration d'acide borique généré par la métabolisation de SCYX-7158 a montré un maximum de 0,05 et 0,09 $\mu g/mL$ respectivement, ce qui est bien en dessous de la dose sans effet nocif observable (NOAEL).^{82,83} Enfin, le test d'Ames s'est montré négatif.

Le composé SCYX-7158 ou acoziborole, de par toutes ses caractéristiques, a donc été sélectionné pour passer en étude clinique de phase 1 avec le concours du consortium DNDi : Drug for neglected disease initiative.⁸⁴ DNDi est une organisation de recherche indépendante, à but non lucratif, basée à Genève, ayant pour objectif le développement de médicaments sur les maladies tropicales négligées, par exemple la leishmaniose, la maladie du sommeil, la maladie de Chagas ou les helminthiases. La première administration chez l'homme sur 6 volontaires sains a eu lieu en France.⁸⁵ L'étude complétée en 2015 a ouvert la voie en 2017 à une étude de phase 2b/3 portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce composé.⁸⁶ L'acoziborole sera administré sous forme de comprimés de 320 mg, administrés par voie orale à des patients en état de

⁸² Murray, F. J. A Comparative Review of the Pharmacokinetics of Boric Acid in Rodents and Humans. *Biol. Trace Elem. Res.* **1998**, *66*, 331–341.

⁸³ Price, C. J.; Strong, P. L.; Murray, F. J.; Goldberg, M. M. Blood Boron Concentrations in Pregnant Rats Fed Boric Acid throughout Gestation. *Reprod. Toxicol.* **1997**, *11*, 833–842.

⁸⁴ Drug for neglected disease *initiative*. [En ligne] [consulté le 09 décembre 2017], <https://www.dndi.org/>

⁸⁵ ClinicalTrials.gov. Human African Trypanosomiasis: First in Man Clinical Trial of a New Medicinal Product, the SCYX-7158. NCT01533961. [En ligne] 18 septembre 2015, [consulté le 08 décembre 2017], <https://clinicaltrials.gov>

⁸⁶ ClinicalTrials.gov. Prospective Study on Efficacy and Safety of SCYX-7158 in Patients Infected by Human African Trypanosomiasis Due to *T.b. Gambiense*. NCT03087955. [En ligne] 4 décembre 2017, [consulté le 08 décembre 2017], <https://clinicaltrials.gov>

jeûne selon le schéma posologique suivant: 960 mg (3 comprimés) en une prise unique à J1. L'étude portera sur au moins 350 patients infectés qui seront recrutés en République Démocratique du Congo (RDC).

2.2.5 Autres benzoxaboroles à visée anti-HAT

2.2.5.1 Hybrides chalcone-benzoxaborole

En parallèle du développement des benzoxaborol-6-ylbenzamides, d'autres dérivés centrés sur le noyau benzoxaborole ont également vu le jour. Les dérivés de chalcones d'autre part ont toujours été attentivement étudiés pour leurs nombreuses propriétés biologiques notamment anticancéreuses et antiprotozoaires.^{87,88} Parmi ceux-ci, certains sont actifs contre *Trypanosoma*.^{89,90} Afin de tirer parti des chalcones et des benzoxaboroles, des molécules hybrides associant ces 2 motifs ont été synthétisées et testées sur *T.b. brucei in vitro* et *in vivo* pour les meilleurs dérivés.⁹¹ Le motif le plus simple révèle déjà une activité de 337 nM démontrant ainsi la synergie d'action des deux motifs (Figure 37).

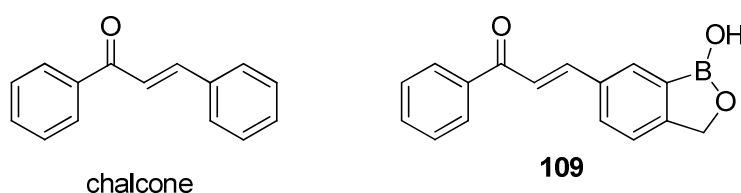


Figure 37 : Structure d'une chalcone et du composé hybride **109**

De nombreuses pharmacomodulations sur la nature et la substitution du noyau aromatique sur la partie Est de la structure **109** ont été réalisées. Les molécules **110** et **111** possèdent les meilleures activités avec respectivement 86 nM pour **111** avec une

⁸⁷ Kumar, S. K.; Hager, E.; Pettit, C.; Gurulingappa, H.; Davidson, N. E.; Khan, S. R. Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Boronic-Chalcone Derivatives as Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2813–2815.

⁸⁸ Nowakowska, Z. A Review of Anti-Infective and Anti-Inflammatory Chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125–137.

⁸⁹ Troeberg, L.; Chen, X.; Flaherty, T. M.; Morty, R. E.; Cheng, M.; Hua, H.; Springer, C.; McKerrow, J. H.; Kenyon, G. L.; Lonsdale-Eccles, J. D.; Coetzer, T. H.; Cohen, F. E. Chalcone, Acyl Hydrazide, and Related Amides Kill Cultured *Trypanosoma brucei brucei*. *Mol. Med.* **2000**, *6*, 660–669.

⁹⁰ Aponte, J. C.; Verástegui, M.; Málaga, E.; Zimic, M.; Quiliano, M.; Vaisberg, A. J.; Gilman, R. H.; Hammond, G. B. Synthesis, Cytotoxicity, and Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity of New Chalcones. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6230–6234.

⁹¹ Qiao, Z.; Wang, Q.; Zhang, F.; Wang, Z.; Bowling, T.; Nare, B.; Jacobs, R. T.; Zhang, J.; Ding, D.; Liu, Y.; Zhou, H. Chalcone-Benzoxaborole Hybrid Molecules as Potent Antitrypanosomal Agents. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3553–3557.

fonction amine en *para*, et 75 nM pour **111** avec un groupement méthoxy en *mé*ta. La combinaison de ces 2 substitutions a conduit à un effet synergique puisque la molécule **112** possède une IC₅₀ *in vitro* sur *T.b. brucei* de 32 nM (Figure 38). Le composé **112** est actif *in vivo* sur modèle murin du stade 1 de HAT après une dose de 50 mg/kg BID par voie intrapéritonéale pendant 5 jours avec un taux de survie à 30 jours de 100%.

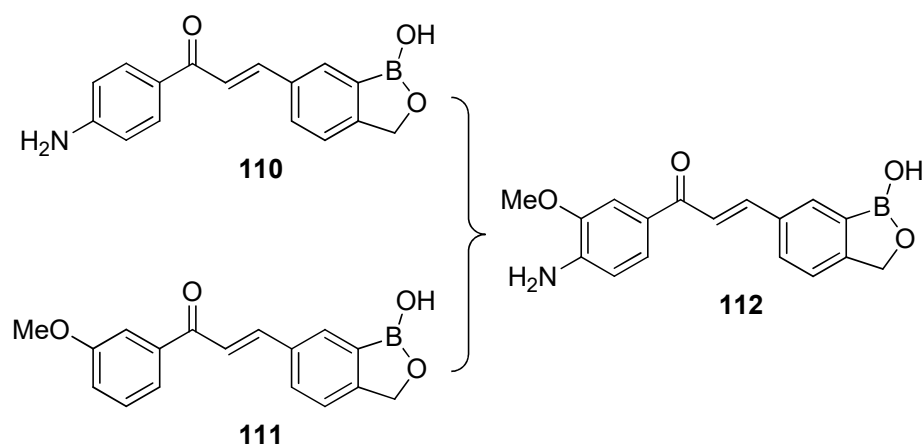


Figure 38 : Structures des meilleurs composés issus des pharmacomodulations de **109**

2.2.5.2 Pyrrolobenzoxaboroles

A partir d'un screening de 6-indolylbenzoxaboroles, un seul dérivé a montré une légère activité contre les trypanosomes (Figure 39).

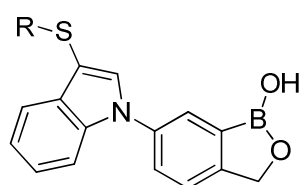


Figure 39 : Structures des 6-indolylbenzoxaboroles

Le remplacement du motif indole par un noyau pyrrole substitué en 3' s'est montré bénéfique pour l'activité. D'autres pharmacomodulations ont permis d'obtenir 3 nouvelles molécules en série pyrrolobenzoxaborole et possédant des activités significatives sur *T.b. brucei* *in vitro* et *in vivo* (Figure 40).⁹² Le composé **114** est le plus actif (IC₅₀ = 94 nM mais légèrement cytotoxique sur L929 CC₅₀ = 12 μM), les deux autres composés possèdent des activités sensiblement identiques (297 nM pour **113** et 216

⁹² Wu, P.; Zhang, J.; Meng, Q.; Nare, B.; Jacobs, R. T.; Zhou, H. Novel Pyrrolobenzoxaboroles: Design, Synthesis, and Biological Evaluation against *Trypanosoma Brucei*. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 59–75.

nM pour **115** avec $CC_{50} > 33 \mu\text{M}$). Les trois composés sont actifs *in vivo* sur modèle murin du stade 1 de HAT après une dose de 50 mg/kg BID par voie intrapéritonéale pendant 5 jours avec un taux de survie à 30 jours de 100%.

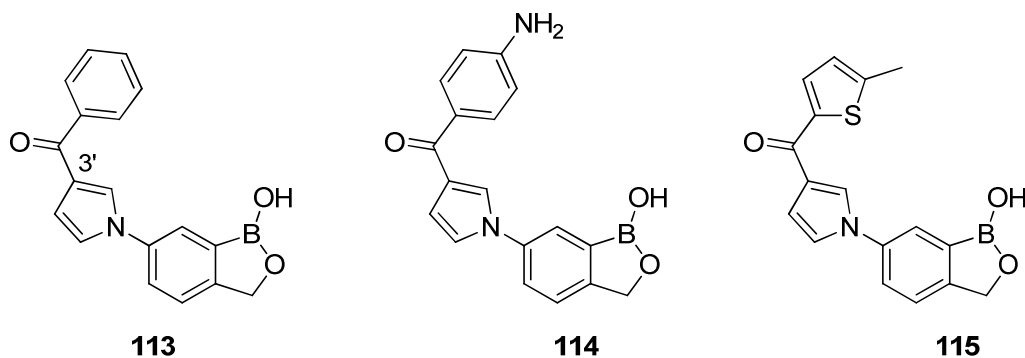


Figure 40 : Structures des composés actifs en série pyrrolobenzoxaborole

2.2.5.3 Autres molécules en phase de développement par DNDi

Deux molécules en série benzoxaborol-6-ylbenzamide, AN7973⁹³ et 7119⁹⁴, avaient été sélectionnées par le DNDi en phase d'étude préclinique (Figure 41). Depuis le succès de l'acoziborole, le développement de ces composés a été mis en veille et ne sera réactivé qu'en cas d'échec de l'acoziborole en étude clinique de phase 2/3 actuellement en cours.⁸⁶ Les deux composés sont actifs *in vivo* sur modèles murins de HAT de stade 1 (à la dose de 10 mg/kg pendant 4 jours) et de stade 2 (aux doses de 25 mg/kg et 50 mg/kg BID pendant 4 jours pour AN7979 et AN7119 respectivement). Les demi-vies sont de 3,6 et 2,3 h chez la souris pour AN7979 et AN7119 respectivement, à comparer à 26,6 h pour l'acoziborole.

⁹³ Akama, T.; Easom, E.; Freund, Y.; Plattner, J.; Sligar, J.; Chen, D.; Freeman, J.; Perales, J. Boron-Containing Small Molecules as Antiprotozoal Agents. Brevet. WO2014121124, August 7, 2014.

⁹⁴ Jacobs, R. T.; Plattner, J. J.; Nare, B.; Wring, S. A.; Chen, D.; Freund, Y.; Gaukel, E. G.; Orr, M. D.; Perales, J. B.; Jenks, M.; Noe, R. A.; Sligar, J. M.; Zhang, Y.-K.; Bacchi, C. J.; Yarlett, N.; Don, R. Benzoxaboroles: A New Class of Potential Drugs for Human African Trypanosomiasis. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1259–1278.

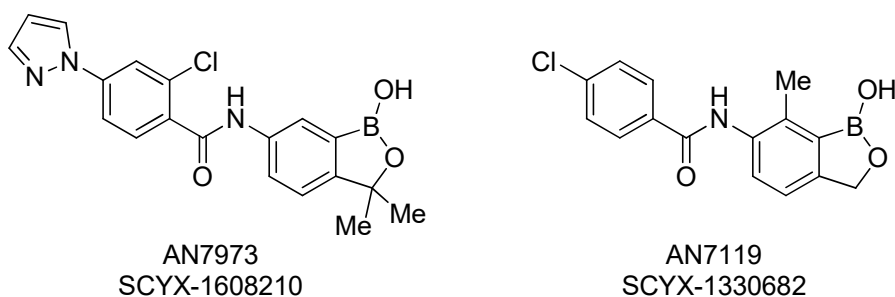


Figure 41 : Structures des benzoxaborol-6-ylbenzamidés sélectionnés par le DNDi et au développement mis en veille

2.2.4. Mécanisme d'action des benzoxaboroles

Afin de mieux comprendre l'activité des benzoxaboroles et notamment de l'acoziborole en étude clinique, la détermination du mécanisme d'action de ces dérivés serait utile pour anticiper l'apparition de résistances et pour poursuivre le développement rationnel des trypanocides. Plusieurs techniques ont donc été mises à profit : la chémo-protéomique avec la chromatographie d'affinité sur support immobilisé, et le séquençage génomique de souches rendues résistantes aux benzoxaboroles comparativement à des souches naïves.⁹⁵

La chromatographie d'affinité sur support immobilisé consiste à fixer le composé à étudier *via* un linker sur une résine spécifique ou *via* l'utilisation d'un résidu biotine sur une résine greffée à la streptavidine. Il est nécessaire que le composé avec le linker possède toujours une activité sur la cible, prouvant ainsi que le greffage n'altère pas l'interaction molécule-cible. La fixation de la biotine directement sur le noyau 6-aminobenzoxaborole **116** conduit à la perte d'activité (composé **117**, Figure 42). L'utilisation d'un linker de type PEG greffé sur un benzoxaborol-6-ylbenzamide conserve quant à lui une très bonne activité (composé **118**, Figure 42). L'ensemble molécule-linker est alors fixé sur support solide *via* le carbamate à l'extrémité du linker PEG par liaison covalente ou par l'intermédiaire biotine-linker-molécule et d'une résine greffée à la streptavidine. Une matrice possédant une molécule semblable mais inactive (contrôle) est utilisée comme contrôle. Ici, le contrôle est réalisé avec un analogue non boré.

⁹⁵ Jones, D. C.; Foth, B. J.; Urbaniak, M. D.; Patterson, S.; Ong, H. B.; Berriman, M.; Fairlamb, A. H. Genomic and Proteomic Studies on the Mode of Action of Oxaboroles against the African Trypanosome. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2015**, *9* (12), e0004299.

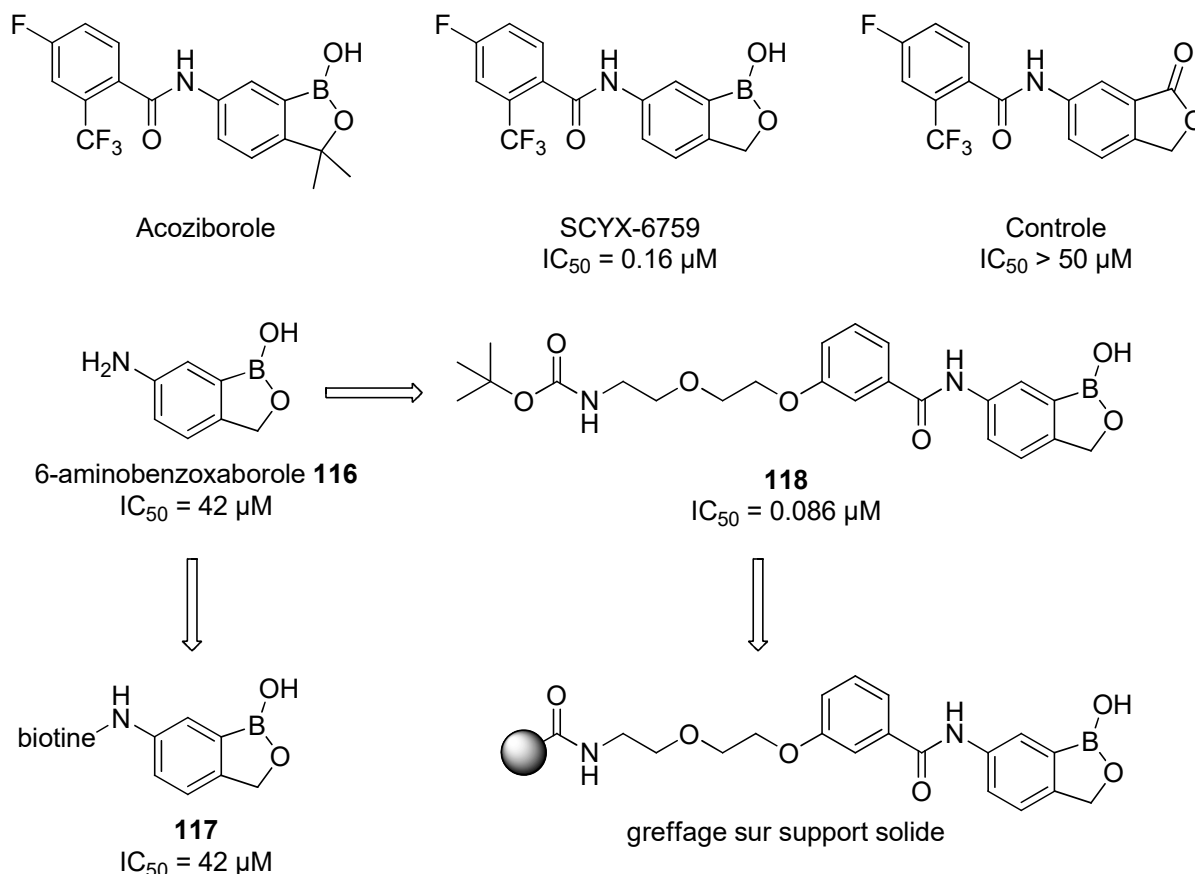


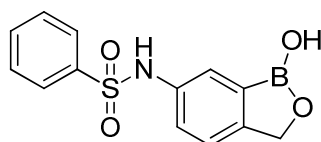
Figure 42 : Structure des benzoxaboroles et préparation des matrices pour la chromatographie d'affinité

L'utilisation du système conjugué à la biotine – résine streptavidine n'étant pas satisfaisant, l'autre système par liaison covalente a donc été utilisé.

Après mise en contact d'un lysat parasitaire de *T. brucei* et de la molécule immobilisée, des rinçages successifs sont effectués afin d'éliminer les liaisons non-spécifiques. Une électrophorèse sur gel polyacrylamide est ensuite réalisée afin de séparer les protéines retenues par le benzoxaborole et qui sont digérées par la trypsine. Les fragments protéiques sont ensuite analysés par LC-MS/MS et les résultats comparés à une base de données contenant les séquences protéiques de *T.b. brucei*. Le profil chémo protéomique obtenu révèle 14 protéines dont la liaison est 4 fois plus sélective que le contrôle. La grande variabilité obtenue parmi ces protéines ainsi que le manque de points communs entre elles suggèrent que les benzoxaboroles agissent sur plusieurs cibles en même temps : on parle alors de polypharmacologie.

La production de souches résistantes vis-à-vis du benzoxaborole **107** (Figure 43) a été longue (180 jours). Une perte de résistance est observée après culture de la souche

en l'absence du composé **107** pendant 2 semaines. Le séquençage complet du génome et sa comparaison ont montré un nombre très important de modifications portant sur 66 gènes, bien trop pour pouvoir les analyser de manière systématique. Le point positif est que les benzoxaboroles ne semblent pas induire facilement de résistances chez *Trypanosoma brucei*, ces dernières n'étant de surcroît pas stable dans le temps.



107
IC₅₀ = 0.064 μM

Figure 43 : Structure du benzoxaborole **107** utilisée pour générer la souche résistante

2.3 A visée anti-chagasique

Le défi dans le développement de nouveaux médicaments pour traiter la maladie de Chagas réside dans la démonstration de son efficacité dans la forme chronique de la maladie, une condition difficile à modéliser dans les études précliniques et une tâche également difficile à interpréter dans les essais cliniques. L'agent causal de la maladie de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, envahi les cardiomyocytes et/ou les cellules du tractus gastrointestinal causant d'importantes lésions organiques au fur et à mesure de l'infection chronique.⁹⁶ Un screening *in vitro* sur *T. cruzi* de plus de 1000 benzoxaboroles a permis d'identifier le « scaffold » 6-amidobenzoxaborole comme étant le plus prometteur. C'est également sur ce « scaffold » qu'ont été élaborées les meilleures molécules à visée anti-HAT. Contrairement à la maladie du sommeil où la meilleure molécule en essai clinique de phase 2) est l'acoziborole (SCYX-7158), l'AN4169 (SCYX-6759) possède ici une meilleure activité sur *T. cruzi in vitro* (8,42 μM contre 1,15 μM respectivement) (Figure 44).

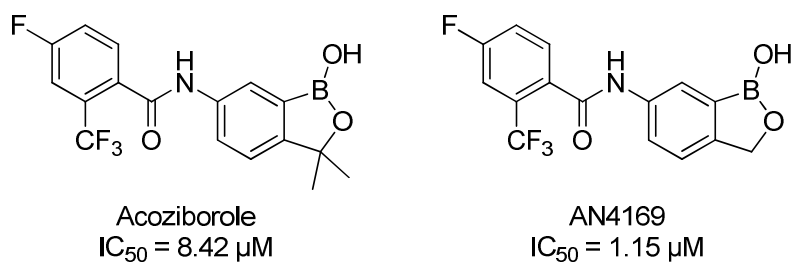


Figure 44 : Structures des benzoxaboroles antichagasiques

⁹⁶ Prata, A. Clinical and Epidemiological Aspects of Chagas Disease. *Lancet Infect. Dis.* **2001**, *1*, 92–100.

Après une administration d'une dose sub-létale de parasites, les souris ont été traitées avec 10 mg/kg/j du composé AN4169 par voie orale en une prise pendant 5 jours, entraînant une suppression totale de la parasitémie sanguine. Ces résultats préliminaires intéressants ont été suivis par l'évaluation sur modèle d'infection chronique, plus rigoureux, qui teste la capacité des composés à éliminer les parasites des réservoirs de tissus profonds. Dans ce modèle, le traitement est suivi de 10 jours de surveillance afin d'observer un éventuel regain de la parasitémie et le suivi se poursuit à travers trois cycles d'immunosuppression (induit par le cyclophosphamide) et de récupération.⁹⁷ Les souris traitées avec AN4169 ont vu un rebond de parasitémie avant la dernière série d'immunosuppression. Des doses du composé AN4169 plus élevées et des durées de traitement plus longues n'ont pas amélioré ce résultat. Bien qu'il s'agisse d'un modèle *in vivo* particulièrement contraignant, d'autres composés en évaluation sur la maladie de Chagas tel que le posaconazole, ont montré une suppression complète de la parasitémie.⁶³ Un effet trypanocide prononcé de AN4169 est observé durant les premières 24 h réduisant la charge parasitaire de 10% par rapport au témoin. Curieusement des doses sub-efficaces provoquent également un effet similaire mais moindre sur la réduction de la parasitémie, suggérant un effet concentration et temps dépendant du composé AN4169.⁹⁸ D'autres études avec des modèles *in vivo* légèrement différents ont quant à eux montré une efficacité totale après un traitement pendant 40 jours avec AN4169, suivi de 5 cures d'immunosuppression et sacrifice à 120 jours des souris pour observer les lésions sur les organes cibles (Figure 45).⁹⁹ Il faut noter que le même traitement intermittent en 13 administrations sur 40 jours n'est pas curatif.

⁹⁷ Khong, A.; Kerfoot, M.; Botero, A. A stringent *in vivo* assay for evaluating the efficacy of novel compounds against *Trypanosoma cruzi* in mice. In: Proceedings of the 12th International Conference on Parasitology (ICOPAXII); Melbourne, Australia; **2010**.

⁹⁸ Moraes, C. B.; Giardini, M. A.; Kim, H.; Franco, C. H.; Araujo-Junior, A. M.; Schenkman, S.; Chatelain, E.; Freitas-Junior, L. H. Nitroheterocyclic Compounds Are More Efficacious than CYP51 Inhibitors against *Trypanosoma Cruzi*: Implications for Chagas Disease Drug Discovery and Development. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 4703.

⁹⁹ Bustamante, J. M.; Craft, J. M.; Crowe, B. D.; Ketchie, S. A.; Tarleton, R. L. New, Combined, and Reduced Dosing Treatment Protocols Cure *Trypanosoma Cruzi* Infection in Mice. *J. Infect. Dis.* **2014**, *209*, 150–162.

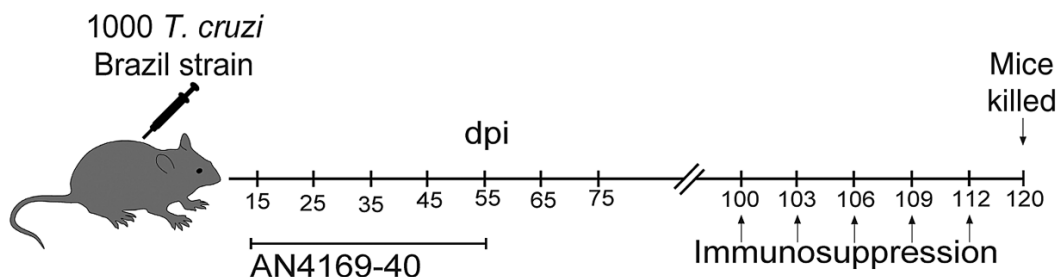


Figure 45 : Schéma du protocole d'administration de AN4169 sur 40 jours, cure immunosuppressive et sacrifice de la souris à 120 j.⁹⁹

D'autres optimisations du « scaffold » 6-amidobenzoxaborole avec des propriétés ADME optimisées mais aussi de meilleures activité *in vitro* ont permis de mettre en évidence un nouveau composé Lead **119** (Figure 46).⁶³

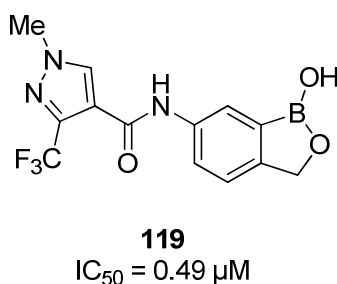


Figure 46 : Structures du nouveau Lead antichagastique

Bien que visiblement pas encore efficaces totalement sur modèle animal, les benzoxaboroles ont montré une remarquable et constante efficacité sur de nombreuses souches de *T. cruzi* ce qui révèle que les benzoxaboroles sont une classe de composés potentiels très prometteuse pour leur activité antichagastique. Le développement de ces composés est actuellement en cours sous l'égide du DNDi mais les structures des Leads en développement ne sont pas divulgués.⁸⁴ Le mode d'action de ces composés demeure pour le moment inconnu.

2.4 A visée anti-leishmanienne

Nous avons déjà vu que les benzoxaboroles possèdent des activités très intéressantes sur les parasites de la famille des trypanosomatidés comme *T. brucei* ou *T. cruzi*. Il apparaît donc logique que cette famille d'organoborés ait été testée sur un autre représentant des trypanosomatidés responsable lui aussi de maladies dites négligées : le genre *Leishmania*.

La série des benzoxaborol-6-ylbenzamide (Figure 47) est particulièrement active sur les parasites du genre *Trypanosoma*, donc il est probable que des représentants de cette même série soient actifs sur *Leishmania*.

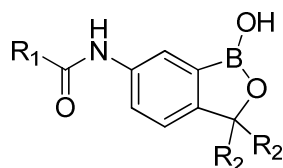


Figure 47 : Structure de la série benzoxaborol-6-ylbenzamide active sur trypanosomatidés

Plusieurs molécules sont en effet en phase développement sous la houlette du DNDi. Parmi eux, le benzoxaborole DNDI-6148. En janvier 2016, le DNDI-6148, a été désigné comme candidat préclinique pour le traitement de la leishmaniose viscérale à *L. donovani*, forme clinique la plus grave des leishmanioses, et mortelle en l'absence de traitement. L'amélioration des paramètres ADME a permis de débiter le développement pharmaceutique de la molécule. Ainsi les études préliminaires de toxicité et innocuité permettront d'apprécier le profil d'efficacité et de sécurité de DNDI-6148 afin d'assurer une transition en douceur de la phase préclinique à l'étude clinique de phase I, ce qui devrait se produire au cours de 2017-2018.⁸⁴ La structure du composé Lead DNDI-6148 n'a pas été divulguée néanmoins son IC₅₀ *in vitro* sur *L. donovani* amastigote intramacrophagique est de 1,62 µM et la dose efficace *in vivo* chez la souris est 25 mg/kg BID pendant 10 jours.¹⁰⁰

Cinq autres benzoxaboroles potentiels ont été identifiés pour leur profil d'action sur la leishmaniose viscérale. En cas d'échec lors du développement du DNDI-6148, deux autres dérivés DNDI-5421 et DNDI-5610, sont les plus avancés et sont maintenus prêts en tant qu'option de secours viable.

Malheureusement toutes les structures de ces composés sont pour le moment confidentielles.

2.5 A visée anti-cryptosporidium

Nous avons précédemment vu que de nombreux benzoxaboroles possédaient des activités antiplasmodiales. *Cryptosporidium parvum* est une espèce de protozoaire, du genre *Cryptosporidium*, de l'embranchement Apicomplexa, tout comme *Plasmodium*, capable de provoquer des diarrhées appelées cryptosporidioses chez plusieurs espèces

¹⁰⁰ Gil, C. *Drug Discovery for Leishmaniasis*; Royal Society of Chemistry, 2017. 402 pp.

de vertébrés dont l'homme. Ce parasite peut se transmettre par l'eau de boisson contaminée du fait de sa résistance aux traitements désinfectant tels que la chloration.¹⁰¹ Le nitazoxanide est le traitement de choix actuel, mais présente une faible efficacité chez les sujets immunodéprimés tels que les patients atteints du VIH ou les patients dénutris.¹⁰²

Les benzoxaboroles AN6426 et AN8432 sont déjà connus pour leurs activités antiplasmodiales s'exerçant via l'inhibition de la leucyl-tARN synthétase (LeuRS).⁷⁷ Il s'avère qu'ils possèdent également une activité sur *C. parvum* comparable au nitazoxanide (Figure 48).¹⁰³

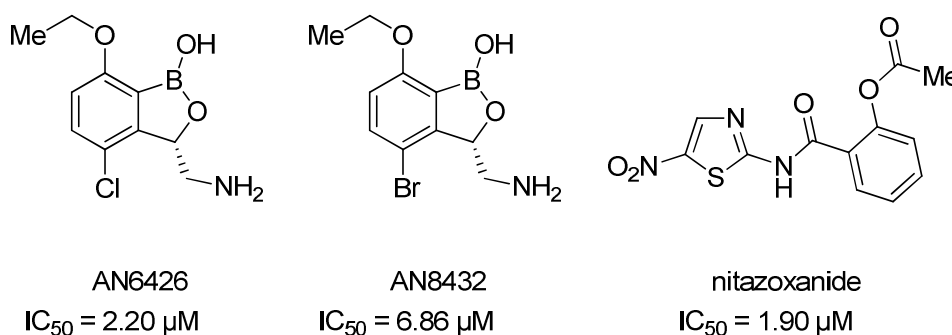


Figure 48 : Structures de benzoxaboroles et du traitement de référence nitazoxanide et leurs activités anti-cryptosporidium

La production de *C. muris* LeuRS a été effectuée, et la mise en contact avec le composé AN6426 a montré l'existence d'une interaction par titration microcalorimétrique confirmant ainsi la cible supposée. La co-cristallisation de la protéine *C. muris* LeuRS avec AN6426 a permis de clairement établir les interactions au sein de la cible et notamment la formation d'un adduit entre l'adénosine monophosphate (AMP) et le benzoxaborole, dans lequel le bore se trouve dans une configuration tétraédrique (Figure 49).¹⁰³ Les benzoxaboroles ont une fois de plus mis en évidence une cible permettant le développement de nouveaux candidats médicaments.

¹⁰¹ Rossignol, J.-F. *Cryptosporidium* and *Giardia*: Treatment Options and Prospects for New Drugs. *Exp. Parasitol.* **2010**, *124*, 45–53.

¹⁰² Checkley, W.; White, A. C.; Jaganath, D.; Arrowood, M. J.; Chalmers, R. M.; Chen, X.-M.; Fayer, R.; Griffiths, J. K.; Guerrant, R. L.; Hedstrom, L.; Huston, C. D.; Kotloff, K. L.; Kang, G.; Mead, J. R.; Miller, M.; Petri, W. A.; Priest, J. W.; Roos, D. S.; Striepen, B.; Thompson, R. C. A.; Ward, H. D.; Van Voorhis, W. A.; Xiao, L.; Zhu, G.; Houpt, E. R. A Review of the Global Burden, Novel Diagnostics, Therapeutics, and Vaccine Targets for *Cryptosporidium*. *Lancet Infect. Dis.* **2015**, *15*, 85–94.

¹⁰³ Palencia, A.; Liu, R.-J.; Lukarska, M.; Gut, J.; Bougdour, A.; Touquet, B.; Wang, E.-D.; Li, X.; Alley, M. R. K.; Freund, Y. R.; Rosenthal, P. J.; Hakimi, M.-A.; Cusack, S. *Cryptosporidium* and *Toxoplasma* Parasites Are Inhibited by a Benzoxaborole Targeting Leucyl-TRNA Synthetase. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 5817–5827.

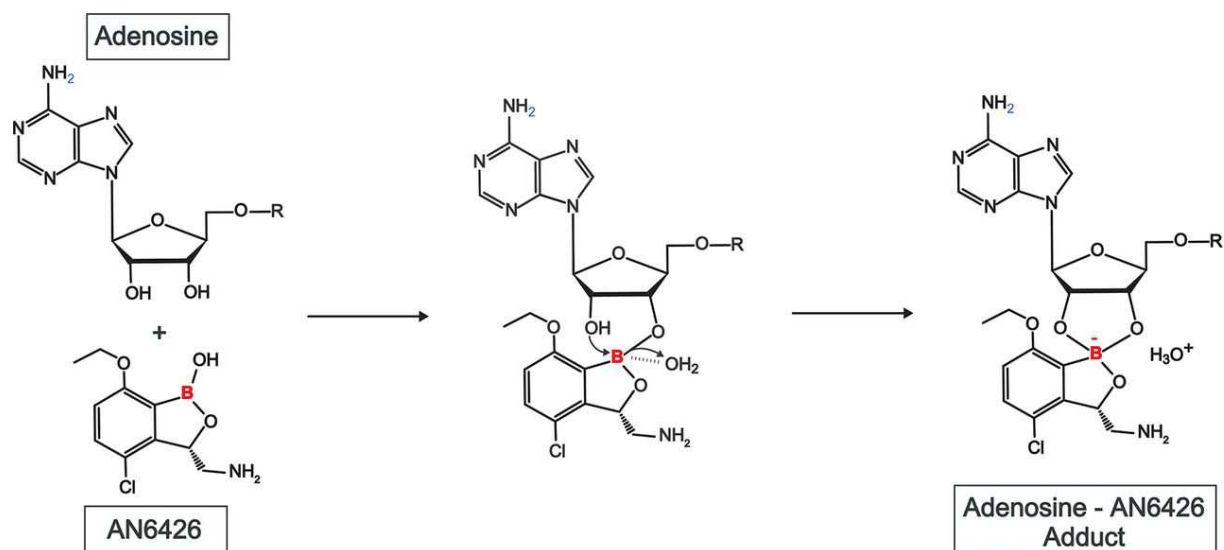


Figure 49 : Formation de l'adduit AN6426-AMP au sein de la LeuRS¹⁰³

2.6 A visée anti-toxoplasme

La toxoplasmose est causée par *Toxoplasma gondii*, un parasite de l'espèce des Apicomplexes tout comme *Plasmodium*. Bien que bénigne dans la plupart des cas, il est néanmoins responsable d'infections fœtales (toxoplasmose congénitale) pouvant causer fausses couches, ictère, crises convulsives ou infection oculaire sévère (toxoplasmose oculaire) chez le nouveau-né. Il infecte aussi les sujets immunodéprimés (patients SIDA) provoquant des encéphalites pouvant être fatales. Le manque de traitements visant les formes kystiques de la maladie dans les tissus profonds rend la recherche de nouvelles molécules actives indispensable. Afin d'étendre le champ d'action des benzoxaboroles sur les maladies parasitaires et notamment celles pour lesquelles peu de traitements sont disponibles ou en cours d'essais cliniques, un screening de benzoxaboroles possédant des activités inhibitrices de la leucyl-tARN synthétase (LeuRS) ou du complexe protéique de coupure (PCF3) a été effectué sur *T. gondii*.

Les composés AN6426 et AN8432 (Figure 48) sont déjà connus pour inhiber la LeuRS de *Plasmodium*⁷⁷ et exercent une activité modérée contre *T. gondii*.¹⁰³ En revanche, le benzoxaborole AN3661 (Figure 50), également connu pour son activité

antiplasmodiale,⁶⁵ a montré une activité *in vitro* avec un IC₅₀ = 0,9 µM, comparable à la pyriméthamine qui est le traitement de référence (IC₅₀ = 0,6 µM).¹⁰⁴

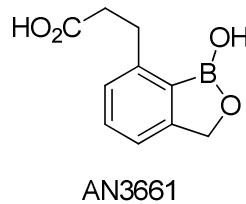


Figure 50 : Structure du benzoxaborole AN3661

Afin de déterminer le mécanisme d'action du benzoxaborole AN3661 envers *T. gondii*, des parasites résistants ont été générés, montrant des mutations sur le gène *TgCPSF3* encodant pour la sous-unité 3 du complexe protéique de coupure (CPSF). Il s'agit du même type de cible qui avait été identifié pour AN3661 chez *Plasmodium*.⁶⁸ Une étude *in vivo* chez la souris a été menée sur *T. gondii* de type I, souche virulente et létale agissant comme modèle aigu, et sur *T. gondii* de type II, souche moins virulente mais permettant de modéliser l'infection chronique. Les souris du groupe de type I, modèle aigu, non traitées meurent rapidement. L'administration quotidienne d'AN3661 à 20 mg/kg *per os* pendant 7 jours n'a pas montré de signe de la maladie comme la léthargie et la prostration. En revanche, les souris infectées par la souche résistante *TgCPSF3* et traitée de la même manière par AN3661 ont toutes succombé démontrant ainsi que le mécanisme d'action du benzoxaborole est bien le *TgCPSF3*. L'évaluation d'AN3661 sur modèle chronique de type II de la maladie a montré son efficacité dès le 2^{ème} jour post-infection et ce pendant 7 jours. De plus, une analyse sérologique des souris traitées par AN3661 à 30 jours a montré une augmentation des anticorps spécifiques anti-toxoplasmes suggérant l'induction de l'immunité. Afin de confirmer cette hypothèse, l'administration de doses létales de souches hyper virulentes de *T. gondii* (souches RH et GT1) à des souris préalablement infectées puis traitées par AN3661 n'a pas provoqué leur mort due à la stimulation de leur immunité.

Toutes ces données font du benzoxaborole AN3661 un candidat médicament très prometteur pour la prise en charge de la toxoplasmose.

¹⁰⁴ Palencia, A.; Bougdour, A.; Brenier-Pinchart, M.-P.; Touquet, B.; Bertini, R.-L.; Sensi, C.; Gay, G.; Vollaire, J.; Josserand, V.; Easom, E.; Freund, Y. R.; Pelloux, H.; Rosenthal, P. J.; Cusack, S.; Hakimi, M.-A. Targeting *Toxoplasma gondii* CPSF3 as a New Approach to Control Toxoplasmosis. *EMBO Mol. Med.* **2017**, *9*, 385–394.

2.7 A visée anti-schistosomes

Les bilharzioses ou schistosomiasés sont des maladies parasitaires dues à un ver hématophage, le schistosome. Elles sont présentes dans les zones tropicales et subtropicales : en Afrique, en Amérique du Sud, en Asie et dans le bassin méditerranéen. C'est la seconde endémie parasitaire mondiale après le paludisme avec une prévalence de 180 millions d'individus affectés, pour environ 280 000 décès chaque année. La morbidité observée chez les populations humaines infectées est essentiellement liée à l'étonnante fécondité du parasite femelle dont les œufs, pondus par centaines chaque jour, sont piégés dans de nombreuses muqueuses et tissus formant des granulomes. L'évolution en fibrose cicatricielle génère une hypertension portale responsable de l'hépatomégalie. Une circulation collatérale peut se développer, avec formation de varices œsophagiennes, dont la rupture peut provoquer des hémorragies mortelles. Le seul médicament disponible sur le marché depuis 35 ans est le praziquantel,¹⁰⁵ présentant une diminution de son activité et exposant ainsi à l'apparition de résistances.¹⁰⁶ Sa faible demi-vie nécessitant de fortes doses¹⁰⁷ ainsi que son goût très désagréable,¹⁰⁸ surtout pour les enfants qui constituent la population cible rendent nécessaire le développement d'alternatives.

Un screening phénotypique de 1085 benzoxaboroles a été réalisé sur *Schistosoma mansoni* et a permis d'identifier un sous-ensemble d'inhibiteurs de la phosphodiesterase humaine 4 (huPDE4) qui provoquent l'hypermotilité et la dégénérescence des parasites. Les molécules qui montraient la meilleure activité sur huPDE4 appartiennent au « scaffold » 5-(3-cyanopyridyl-6-oxy)benzoxaborole (Figure 51).¹⁰⁹

¹⁰⁵ Thétiot-Laurent, S. A.-L.; Boissier, J.; Robert, A.; Meunier, B. Schistosomiasis Chemotherapy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7936–7956.

¹⁰⁶ Wang, W.; Wang, L.; Liang, Y.-S. Susceptibility or Resistance of Praziquantel in Human Schistosomiasis: A Review. *Parasitol. Res.* **2012**, *111*, 1871–1877.

¹⁰⁷ Bustinduy, A. L.; Waterhouse, D.; de Sousa-Figueiredo, J. C.; Roberts, S. A.; Atuhaire, A.; Van Dam, G. J.; Corstjens, P. L. A. M.; Scott, J. T.; Stanton, M. C.; Kabatereine, N. B.; Ward, S.; Hope, W. W.; Stothard, J. R. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Praziquantel in Ugandan Children with Intestinal Schistosomiasis: Higher Dosages Are Required for Maximal Efficacy. *MBio* **2016**, *7*, e00227-16.

¹⁰⁸ Meyer, T.; Sekljic, H.; Fuchs, S.; Bothe, H.; Schollmeyer, D.; Miculka, C. Taste, A New Incentive to Switch to (R)-Praziquantel in Schistosomiasis Treatment. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2009**, *3*, e357.

¹⁰⁹ Long, T.; Rojo-Arreola, L.; Shi, D.; El-Sakkary, N.; Jarnagin, K.; Rock, F.; Meewan, M.; Rascón, A. A.; Lin, L.; Cunningham, K. A.; Lemieux, G. A.; Podust, L.; Abagyan, R.; Ashrafi, K.; McKerrow, J. H.; Caffrey, C. R. Phenotypic, Chemical and Functional Characterization of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase 4 (PDE4) as a Potential Anthelmintic Drug Target. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, e0005680.

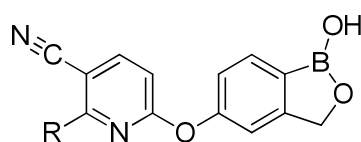
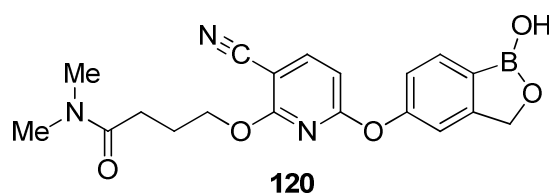


Figure 51 : Structure du « scaffold » 5-(3-cyanopyridyl-6-oxy)benzoxaborole

Quatre gènes PDE4 ont été identifiés dans le génome du parasite et exprimés par recombinaison pour l'un d'entre eux (SmPDE4A). Cette enzyme a ensuite été utilisée pour découvrir une relation entre le degré d'inhibition de l'enzyme PDE4 et la génération de l'hypermotilité et de la dégénérescence du parasite. Pour comprendre si l'enzyme SmPDE4A est la cible des benzoxaboroles dans le parasite, de l'ADN codant pour SmPDE4A a été incorporé dans un modèle utilisant le nématode *Caenorhabditis elegans* dépourvu de PDE4 fonctionnelle et, par conséquent, hypermotile. Ces vers «transgéniques» présentaient une motilité normale qui pouvait être augmentée par administration des plus puissants benzoxaboroles inhibiteurs de huPDE4 comme le composé **120** (Tableau 6).¹⁰⁹



| IC ₅₀ SmPDE4A (nM) | IC ₅₀ HuPDE4A (nM) | Dégénérescence vers adulte (10 μM 3 jours) |
|----------------------------------|----------------------------------|---|
| 14,7 | 30,0 | 100% |

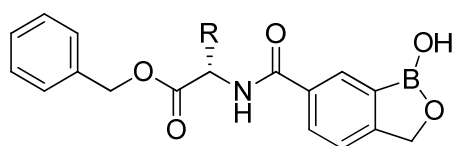
Tableau 6 : Valeurs d'activité du benzoxaborole **120** sur PDE4 humaine et du ver et quantification de la dégénérescence des vers adultes

Les benzoxaboroles ont permis d'identifier SmPDE4A comme une cible médicamenteuse potentielle pour le traitement de la schistosomiase du fait de sa différence suffisante par rapport à PDE4 humaine (huPDE4) et l'utilisation de *C. elegans* comme outil pour tester et optimiser de nouveaux inhibiteurs de PDE4 à visée anti-schistosomes. Il reste maintenant à découvrir des molécules inhibitrices sélectives de SmPDE4A.

2.8 A visée anti-trypanosomiase animale africaine (AAT)

Parmi les parasitoses, celles touchant les humains sont responsables de très nombreux morts, et ont un retentissement important en termes de développement. Il ne faut cependant pas oublier que l'homme ne constitue pas le seul réservoir parasitaire, et que de nombreux animaux, bétail ou animaux de compagnie, payent aussi un lourd tribut face aux parasitoses. L'impact sur le bétail est également dramatique en zone endémique, limitant aussi le développement des pays touchés dus aux problèmes économiques et sanitaire. Parmi ces parasitoses animales, le nagana ou trypanosomiase animale africaine est causé par *Trypanosoma vivax* ou *Trypanosoma congolense*, transmis par la pique de glossine infectée (mouche tsé-tsé), et cause la mort d'environ 3 millions d'animaux de bétail accentuant d'autant la malnutrition de la population, voir provoquant des famines¹¹⁰ Les traitements actuels, comme le diminazène acétacurate (Béridil®), souffrent de l'apparition de résistances.¹¹¹

Un screening à partir d'une chimiothèque de benzoxaborole a mis en avant un composé **121** possédant une activité inhibitrice $IC_{50} = 5$ nM contre *T. congolense* et 69 nM contre *T. vivax*. Une simple modification de la chaîne latérale a permis d'obtenir un dérivé **122** avec une activité nettement améliorée notamment sur *T. vivax* ($IC_{50} = 2$ nM) (Figure 52).¹¹²



121: R=Me

122: R=iPr

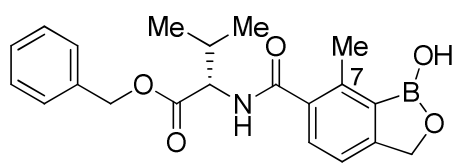
Figure 52 : Structures des premiers hits anti-AAT en série benzoxaborole

¹¹⁰ Shaw, A. P. M.; Cecchi, G.; Wint, G. R. W.; Mattioli, R. C.; Robinson, T. P. Mapping the Economic Benefits to Livestock Keepers from Intervening against Bovine Trypanosomiasis in Eastern Africa. *Prev. Vet. Med.* **2014**, *113*, 197–210.

¹¹¹ Giordani, F.; Morrison, L. J.; Rowan, T. G.; De Koning, H. P.; Barrett, M. P. The Animal Trypanosomiasis and Their Chemotherapy: A Review. *Parasitology* **2016**, *143*, 1862–1889.

¹¹² Akama, T.; Zhang, Y.-K.; Freund, Y. R.; Berry, P.; Lee, J.; Easom, E. E.; Jacobs, R. T.; Plattner, J. J.; Witty, M. J.; Peter, R.; Rowan, T. G.; Gillingwater, K.; Brun, R.; Nare, B.; Mercer, L.; Xu, M.; Wang, J.; Liang, H. Identification of a 4-Fluorobenzyl L-Valinate Amide Benzoxaborole (AN11736) as a Potential Development Candidate for the Treatment of Animal African Trypanosomiasis (AAT). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 6–10.

Suite à ces premiers résultats préliminaires encourageants, une étude de pharmacomodulation visant à déterminer les RSA et à obtenir des composés « drug-like » a été envisagée et a conduit à la synthèse de 68 nouveaux composés. L'introduction de deux groupements méthyles en position 3 sur le noyau oxaborole provoque la perte d'activité. En revanche, l'introduction d'un groupement méthyle en position 7 est bénéfique pour l'activité comme le montre les activités du composé **123** (Figure 53): $IC_{50} T. c. = 0,46 \text{ nM}$; $IC_{50} T. v. = 0,79 \text{ nM}$.



123

Figure 53 : Structures du composé **123** possédant un groupement méthyle en position 7.

Le développement a donc été poursuivi avec des 7-méthylbenzoxaboroles. La partie benzylique a fait l'objet de nombreuses modulations, avec l'étude de la substitution du noyau aromatique, la nature du substituant en position 7 a été étudiée de même que la nature de la chaîne latérale ou le remplacement du benzyle terminal par des hétérocycles ou des fonctions permettant d'apporter de l'hydrosolubilité. Enfin, le même benzyle terminal a été remplacé par des substituants aliphatiques ou hétéroaromatiques saturés. Tous les composés ont été testés *in vitro* sur les 2 parasites responsables du nagana, certaines molécules possédant des activités sub-nanomolaire. Parmi eux, une sélection de 36 composés a été soumise à un test de stabilité métabolique *in vitro* sur micromomes hépatiques de souris et de bovin (avec S9mix souris ou bovin). Parmi les 36 composés, 27 possèdent des clairances intrinsèques $< 10 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ de protéine pour les 2 espèces, indiquant de bonnes, voire excellentes stabilités métaboliques. Ces composés ont ensuite été testés *in vivo* sur modèle murin infecté à *T. c.* et à *T. v.* par administration intrapéritonéale pendant 1, 2 ou 4 jours consécutifs. La parasitémie a ensuite été contrôlée pendant 60 jours après traitement. Le modèle à *T. congolense* a d'abord été testé, et pour les composés les plus intéressants sur modèle à *T. vivax*. Les deux meilleures molécules, **124** et **125**, ont montré une cure totale sur les deux modèles après administration d'une dose unique de 10 mg/kg (Figure 54).

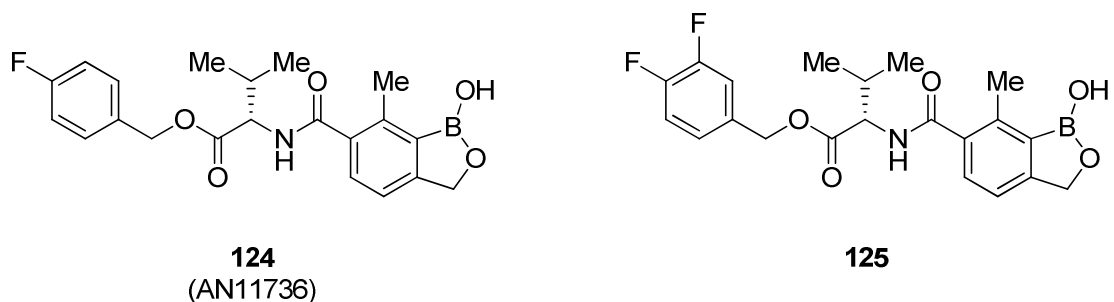


Figure 54 : Structures des deux composés Lead **124** (AN11736) et **125**

Le benzoxaborole **124** (AN11736) a été choisi pour une étude préliminaire de son efficacité et sa sécurité d'emploi sur le bétail infecté à *T. c.* et à *T. v.* par des souches résistantes aux traitements classiques. Ce composé a montré une efficacité totale par une injection unique en intramusculaire d'une dose de 10 mg/kg. Ces résultats encourageants ont permis de sélectionner AN11736 comme une nouvelle entité chimique pour le développement de candidats médicaments contre la trypanosomiase animale africaine.

Conclusion

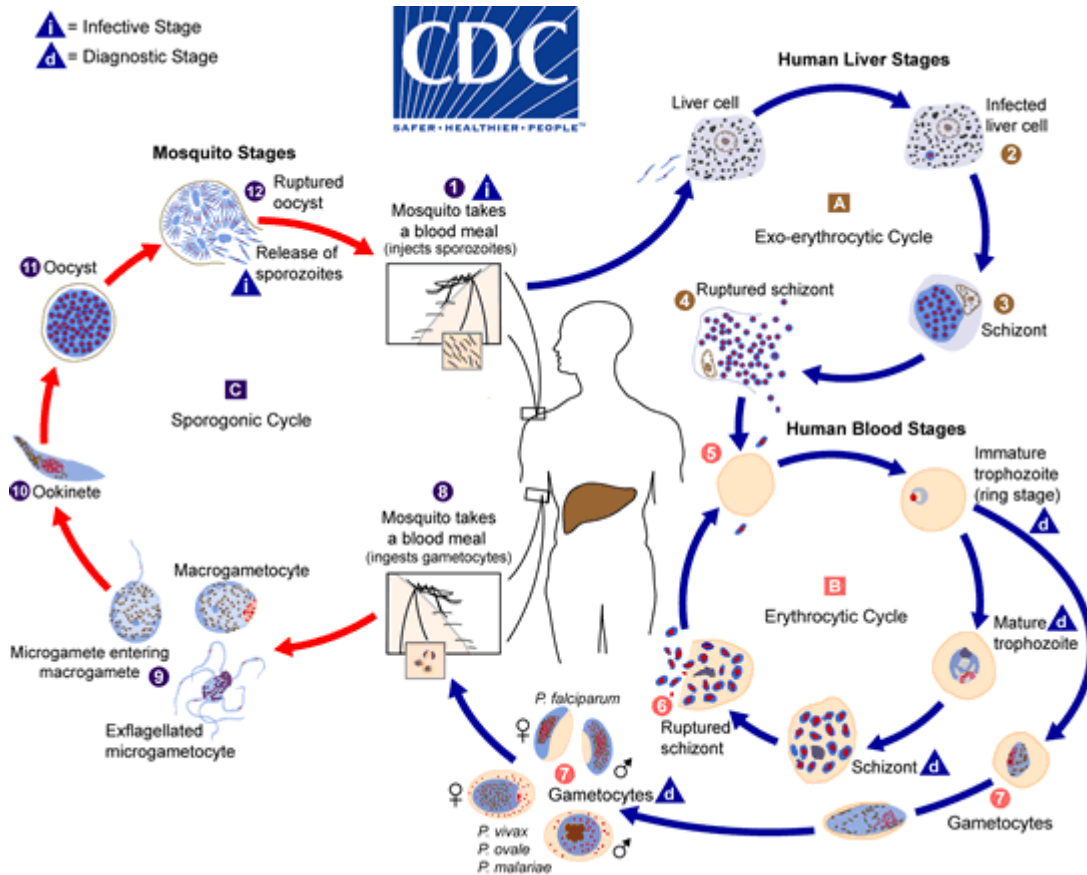
Nous avons vu au cours de ce manuscrit la découverte puis l'isolation de l'élément bore il y a plus de deux siècles. La découverte du premier organoboré naturel en 1967 est assez récente, de même que la découverte à la même époque des premières propriétés biologiques de ces dérivés organiques du bore. Avec la connaissance des propriétés physico-chimiques uniques du bore, son intérêt en thérapeutique s'est grandement développé au cours de ces 15 dernières années avec la commercialisation du premier médicament organoboré en 2003, le bortezomib, un acide boronique. Depuis d'autres molécules et notamment des benzoxaboroles ont suivi le même chemin.

Les pathologies parasitaires, grande cause de morbi-mortalité à travers la monde sont considérées pour certaines comme négligées par les grands laboratoires pharmaceutiques. Le laboratoire Anacor s'est spécialisé dans la chimie des benzoxaboroles dans le but de les évaluer sur un grand nombre de criblages phénotypiques. Des activités remarquables ont été observées, et le développement de nombreux hits à visée antiparasitaire est d'actualité, soutenu par des organisations à but non lucratif comme le DNDi ou MMV. La compréhension des mécanismes d'action liés au caractère unique du bore et aux nombreuses pharmacomodulations ont permis d'avoir des molécules au stade d'essai clinique contre le paludisme ou la trypanosomiase humaine africaine, et de très nombreux hits ou leads sur d'autres parasitoses comme la leishmaniose ou la maladie de Chagas. Nul ne doute que le développement des organoborés n'en est qu'à son début, et il reste encore beaucoup de choses passionnantes à découvrir sur ces remarquables molécules contenant l'élément bore. La preuve de l'intérêt suscité par ces molécules est le rachat récent d'Anacor par le géant pharmaceutique Pfizer.

Alors oui, les organoborés sont en train de se faire une place incontournable dans l'arsenal thérapeutique en développement contre les maladies parasitaires, et ce, dans l'intérêt des patients.

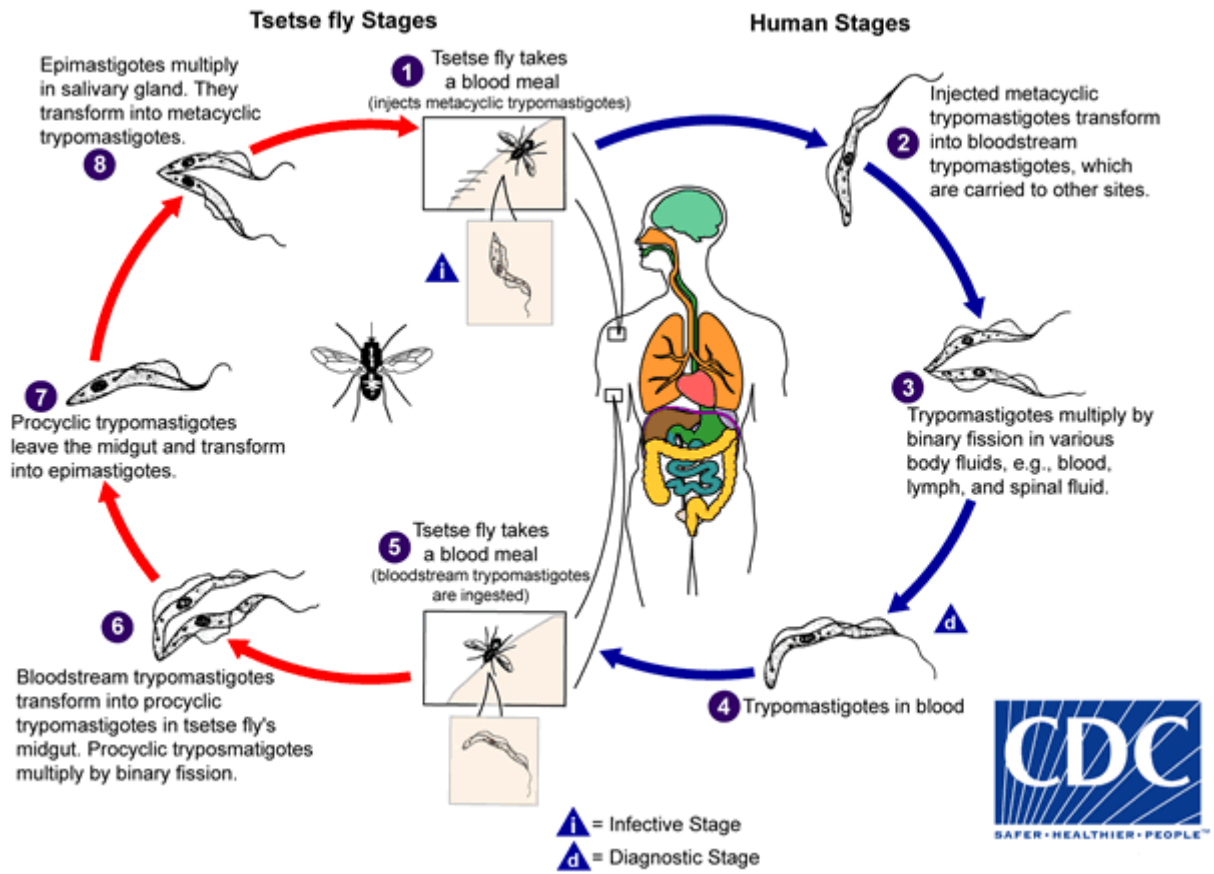
Annexes : cycles parasites¹¹³

Cycle parasite de *Plasmodium* (Paludisme)

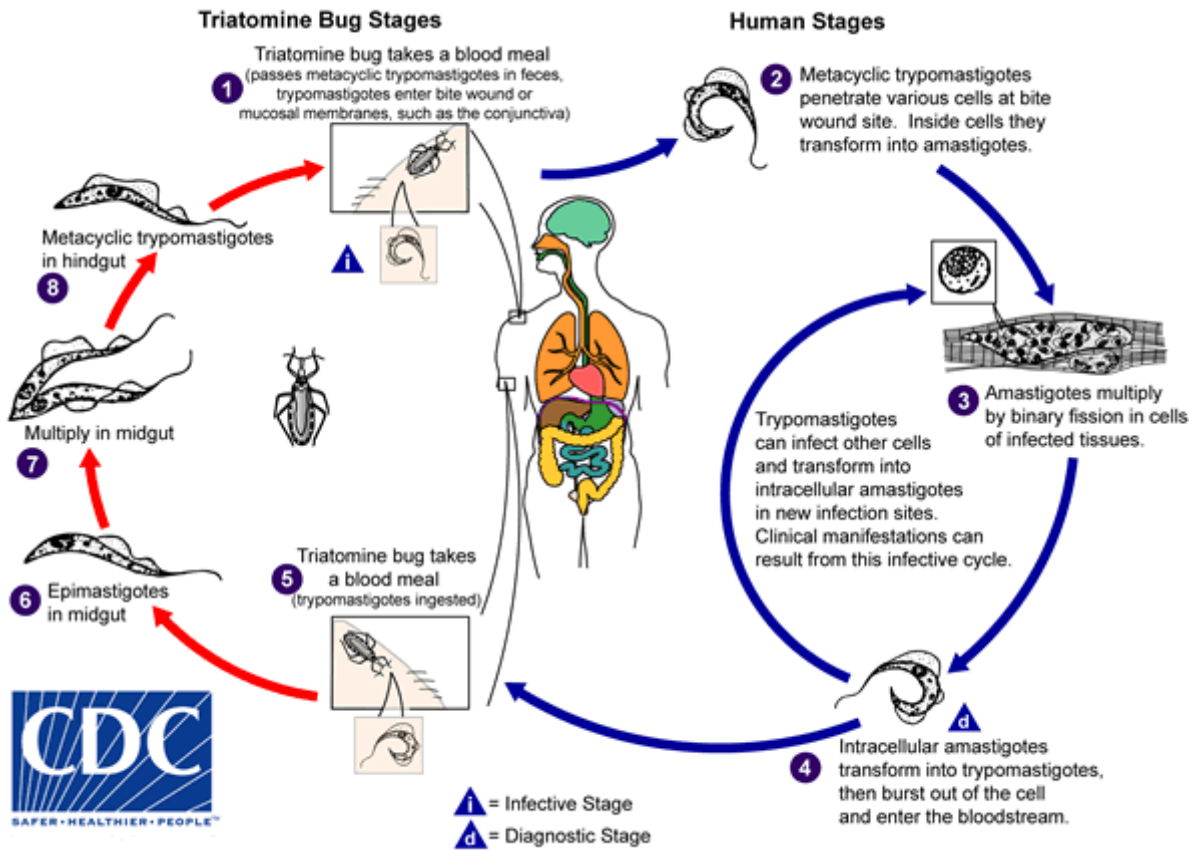


¹¹³ Center for diseases control and prevention. [en ligne]. 29 septembre 2017, [consulté le 09 décembre 2017], <https://www.cdc.gov/dpdx/az.html>

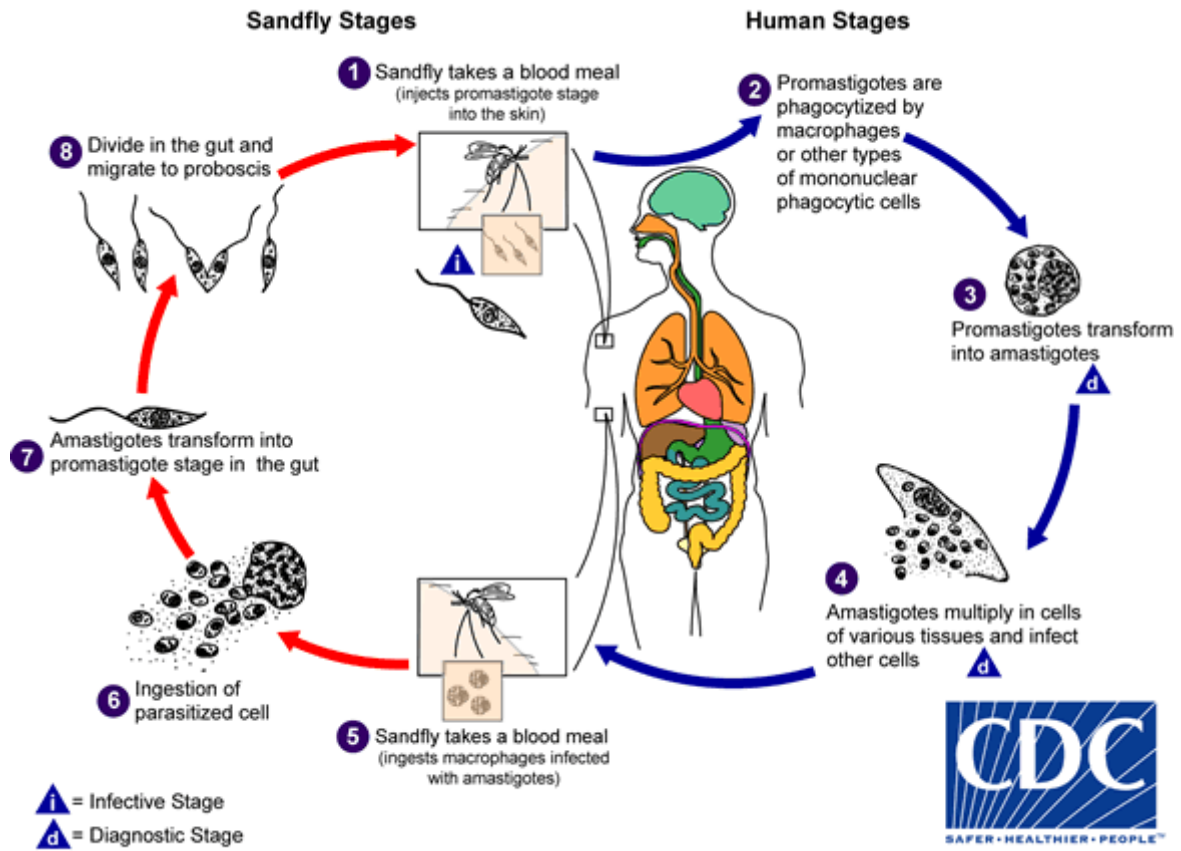
Cycle parasitaire de *Trypanosoma brucei* (Trypanosomiase africaine)



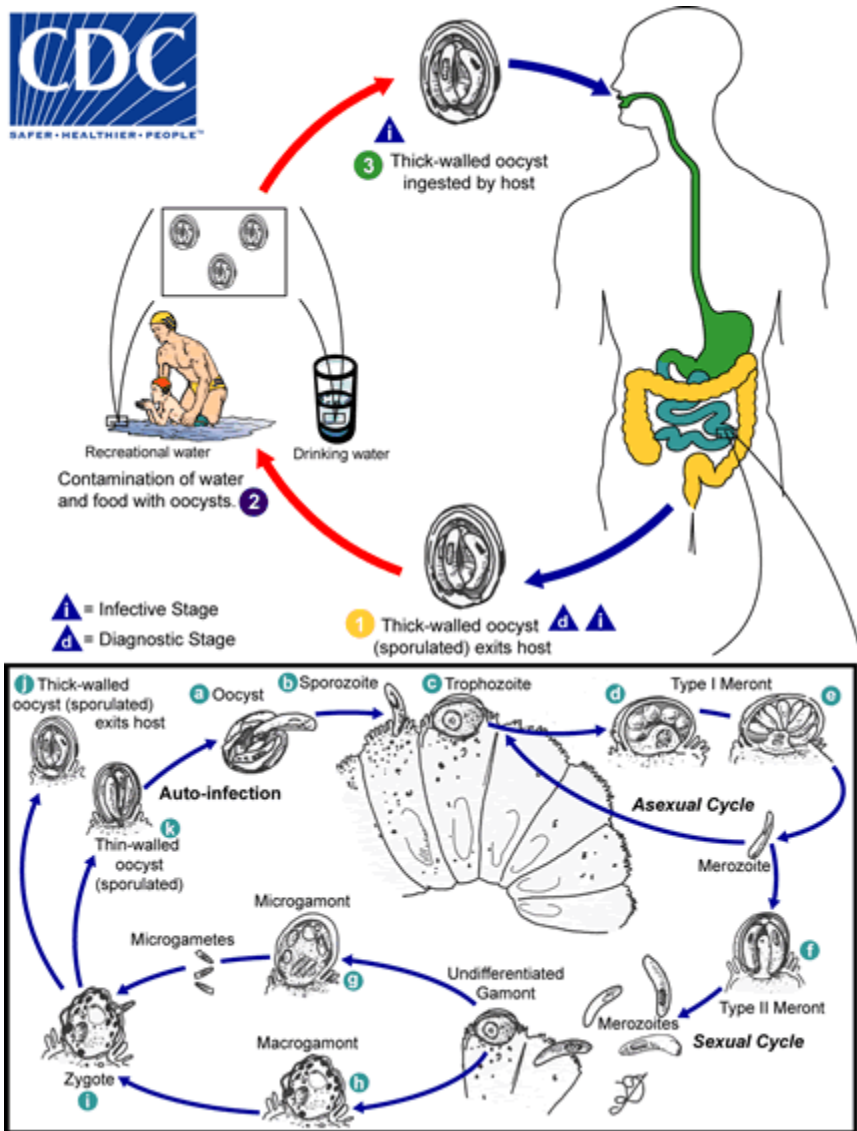
Cycle parasitaire de *Trypanosoma cruzi* (Maladie de Chagas)



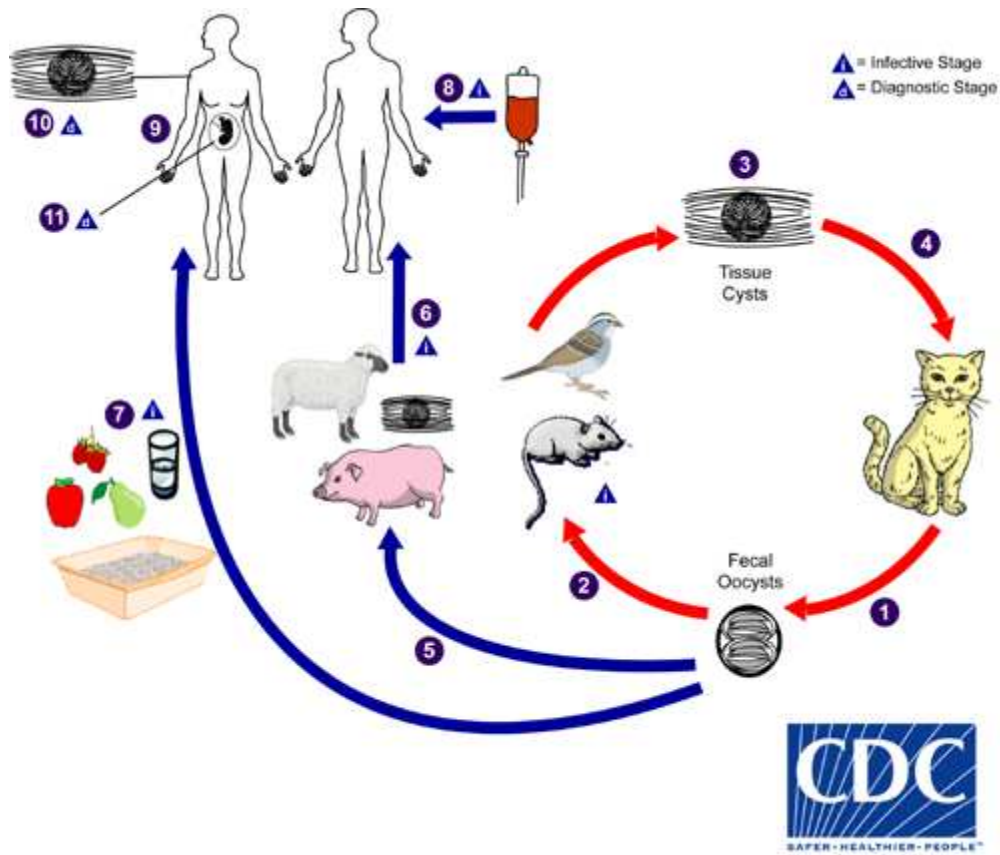
Cycle parasitaire de *Leishmania* (Leishmaniose)



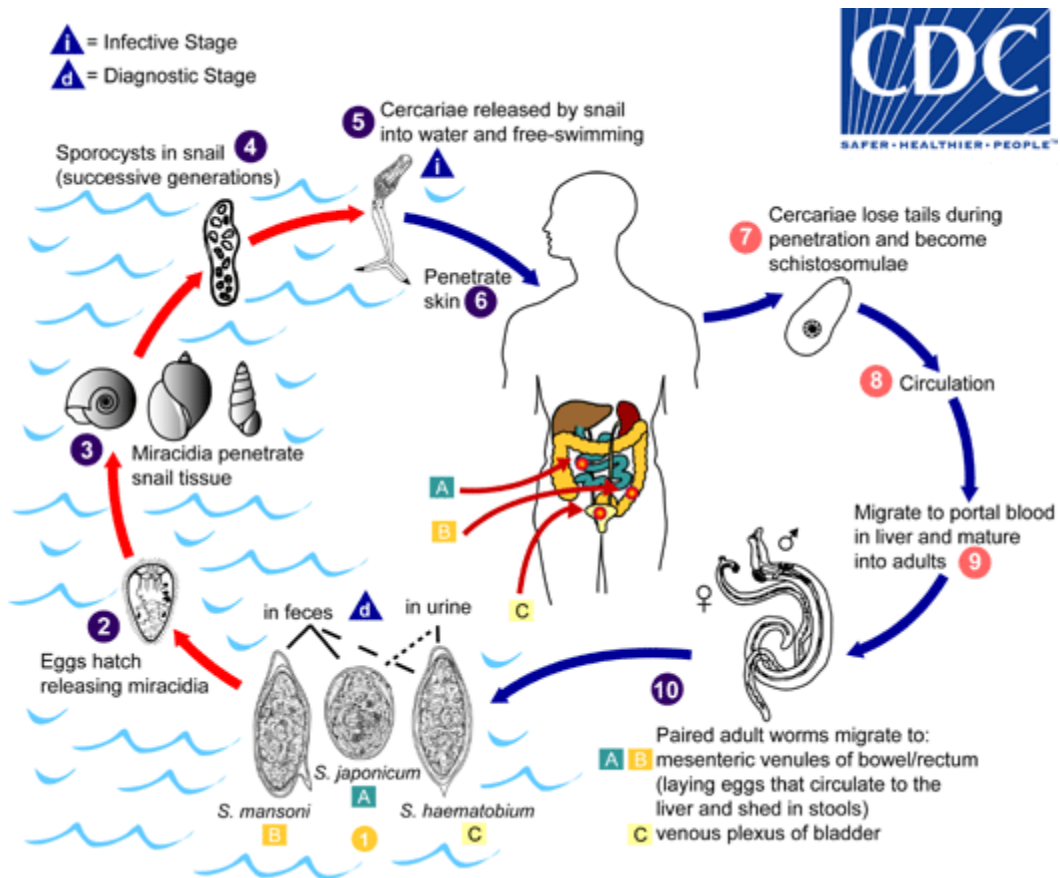
Cycle parasitaire de *Cryptosporidium* (Cryptosporidiose)



Cycle parasitaire de *Toxoplasma* (Toxoplasmose)



Cycle parasitaire de *Schistosoma* (Bilharzioses ou schistosomoses)



Bibliographie

1. Bernard MEUNIER, « “Biopharmaceutiques” versus “petites molécules” », *La lettre du Collège de France* [En ligne], 40 | août 2015, consulté le 23 novembre 2017. URL : <http://lettre-cdf.revues.org/2073>
2. Reymond, J.-L.; Awale, M. Exploring Chemical Space for Drug Discovery Using the Chemical Universe Database. *ACS Chem Neurosci.* **2012**, *3*, 649–657.
3. Ramesh, R.; Reddy, D. S. Quest for Novel Chemical Entities through Incorporation of Silicon in Drug Scaffolds. *J. Med. Chem.* **2017**. Article ASAP. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00718
4. Carland, M.; Fenner, T. ³⁴Se The Use of Selenium-Based Drugs in Medicine. In *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents*; John Wiley & Sons, Ltd, 2005; pp 313–332.
5. Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; **2017**. WHO/HTM/NTD/2017.01. URL: http://www.who.int/neglected_diseases/resources9789241565448/en/
6. Humphry, D. III. The Bakerian Lecture. An Account of Some New Analytical Researches on the Nature of Certain Bodies, Particularly the Alkalies, Phosphorus, Sulphur, Carbonaceous Matter, and the Acids Hitherto Undecomposed; with Some General Observations on Chemical Theory. *Philos. Trans. R. Soc.* **1809**, *99*, 39–104.
7. Gay Lussac, J. L.; Thenard, L. J. Sur La Décomposition et La Recomposition de L'acide Boracique. *Ann. Chim.-Sci. Mat.* **1808**, *68*, 169–174.
8. Berzelius, J. J. Untersuchungen Über Die Flusspathsäure Und Deren Merkwürdigsten Verbindungen. *Ann. Phys.* **1824**, *78*, 113–150.
9. Weintraub, E. Preparation and Properties of Pure Boron. *Trans. Am. Electrochem. Soc.* **1910**, *16*, 165–184.
10. Oganov, A. R.; Chen, J.; Gatti, C.; Ma, Y.; Ma, Y.; Glass, C. W.; Liu, Z.; Yu, T.; Kurakevych, O. O.; Solozhenko, V. L. Ionic High-Pressure Form of Elemental Boron. *Nature* **2009**, *457*, 863.
11. Images of elements. Chemical element – a virtual museum [en ligne]. 05 mars 2016, [consulté le 22 novembre 2017], <http://images-of-elements.com/boron.php>
12. Audi, G.; Bersillon, O.; Blachot, J.; Wapstra, A. H. The Nubase Evaluation of Nuclear and Decay Properties. *Nuclear Physics A* **2003**, *729*, 3–128.
13. **VSEPR** : sigle de l'anglais *Valence Shell Electron Pair Repulsion*, en français **RPECV** : répulsion des paires électroniques de la couche de valence.
14. Hütter, R.; Keller-Schien, W.; Knüsel, F.; Prelog, V.; Rodgers, G. C.; Suter, P.; Vogel, G.; Voser, W.; Zähler, H. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. 57. Mitteilung. Boromycin. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1533–1539.

15. Kohno, J.; Kawahata, T.; Otake, T.; Morimoto, M.; Mori, H.; Ueba, N.; Nishio, M.; Kinumaki, A.; Komatsubara, S.; Kawashima, K. Boromycin, an Anti-HIV Antibiotic. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 1036–1037.
16. Hemscheidt, T.; Puglisi, M. P.; Larsen, L. K.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E.; Rios, J. L.; Clardy, J. Structure and Biosynthesis of Borophycin, a New Boeseken Complex of Boric Acid from a Marine Strain of the Blue-Green Alga *Nostoc Linckia*. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3467–3471.
17. Banker, R.; Carmeli, S. Tenuocyclamides A-D, Cyclic Hexapeptides from the Cyanobacterium *Nostoc Spongiaeforme* Var. *Tenue*. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1248–1251.
18. Okami, Y.; Okazaki, T.; Kitahara, T.; Umezawa, H. Studies on Marine Microorganisms. V. A New Antibiotic, Aplasmomycin, Produced by a Streptomyces Isolated from Shallow Sea Mud. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1019–1025.
19. Nakamura, H.; Iitaka, Y.; Kitahara, T.; Okazaki, T.; Okami, Y. Structure of Aplasmomycin. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 714–719.
20. Avery, M. A.; Choudhry, S. C.; Dhingra, O. P.; Gray, B. D.; Kang, M.; Kuo, S.; Vedananda, T. R.; White, J. D.; Whittle, A. J. Total Synthesis of Macrodilide Ionophores Aplasmomycin A and Boromycin via Double Ring Contraction. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9116–9132.
21. Irschik, H.; Schummer, D.; Gerth, K.; Hofle, G.; Reichenbach, H. The Tartrolons, New Boron-Containing Antibiotics from a Myxobacterium, *Sorangium Cellulosum*. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 26–30.
22. Elshahawi, S. I.; Trindade-Silva, A. E.; Hanora, A.; Han, A. W.; Flores, M. S.; Vizzoni, V.; Schrago, C. G.; Soares, C. A.; Concepcion, G. P.; Distel, D. L.; Schmidt, E. W.; Haygood, M. G. Boronated Tartrolon Antibiotic Produced by Symbiotic Cellulose-Degrading Bacteria in Shipworm Gills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110*, E295-304.
23. Schummer, D.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. Antibiotics from Gliding Bacteria, LVII. Tartrolons: New Boron-Containing Macrodilides from *Sorangium Cellulosum*. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *3*, 283–289.
24. Lewer, P.; Chapin, E. L.; Graupner, P. R.; Gilbert, J. R.; Peacock, C. Tartrolone C: A Novel Insecticidal Macrodilide Produced by *Streptomyces* Sp. CP1130. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 143–145.
25. Chen, X.; Schauder, S.; Potier, N.; Van Dorsselaer, A.; Pelczer, I.; Bassler, B. L.; Hughson, F. M. Structural Identification of a Bacterial Quorum-Sensing Signal Containing Boron. *Nature* **2002**, *415*, 545–549.
26. Dembitsky, V. M.; Al Quntar, A. A. A.; Srebnik, M. Natural and Synthetic Small Boron-Containing Molecules as Potential Inhibitors of Bacterial and Fungal Quorum Sensing. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 209–237.
27. Baker, S. J.; Ding, C. Z.; Akama, T.; Zhang, Y.-K.; Hernandez, V.; Xia, Y. Therapeutic Potential of Boron-Containing Compounds. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 1275–1288.
28. Dewar, M. J. S.; Dougherty, R. C. New Heteroaromatic Compounds. XX.1 Derivatives of 4,3-Borazaroisoquinoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 433–436.

29. Gronowitz, S.; Dahlgren, T.; Namtvedt, J.; Roos, C.; Sjoberg, B.; Forsgren, U. Antibacterial Borazaro Derivatives. I. *Acta Pharm. Suec.* **1971**, *8*, 377–390.
30. Gronowitz, S.; Dahlgren, T.; Namtvedt, J.; Roos, C.; Rosen, G.; Sjoberg, B.; Forsgren, U. Antibacterial Borazaro Derivatives. II. Effect of Substituents on the Antibacterial Activity of. *Acta Pharm Suec* **1971**, *8*, 623–638.
31. Grassberger, M. A.; Turnowsky, F.; Hildebrandt, J. Preparation and Antibacterial Activities of New 1,2,3-Diazaborine Derivatives and Analogs. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 947–953.
32. Högenauer, G.; Woisetschläger, M. A Diazaborine Derivative Inhibits Lipopolysaccharide Biosynthesis. *Nature* **1981**, *293*, 662.
33. Baldock, C.; Rafferty, J. B.; Sedelnikova, S. E.; Baker, P. J.; Stuitje, A. R.; Slabas, A. R.; Hawkes, T. R.; Rice, D. W. A Mechanism of Drug Action Revealed by Structural Studies of Enoyl Reductase. *Science* **1996**, *274*, 2107.
34. Forbes D, Davies G. Antibacterial activity of ICI 78,911 and a metabolite, ICI 79,489. *Curr. Chemother. Proc. Int. Congr. Chemother.* **1978**, *10*, 572–574.
35. Baldock, C.; de Boert, G.-J.; Rafferty, J. B.; Stuitje, A. R.; Rice, D. W. Mechanism of Action of Diazaborines. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 1541–1550.
36. Koehler, K. A.; Lienhard, G. E. 2-Phenylethaneboronic Acid, a Possible Transition-State Analog for Chymotrypsin. *Biochemistry* **1971**, *10*, 2477–2483.
37. Kiener, P. A.; Waley, S. G. Reversible Inhibitors of Penicillinases. *Biochem. J.* **1978**, *169*, 197–204.
38. Bush, K.; Jacoby, G. A.; Medeiros, A. A. A Functional Classification Scheme for Beta-Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 1211–1233.
39. Morandi, S.; Morandi, F.; Caselli, E.; Shoichet, B. K.; Prati, F. Structure-Based Optimization of Cephalothin-Analogue Boronic Acids as Beta-Lactamase Inhibitors. *Bioorg Med Chem* **2008**, *16*, 1195–1205.
40. Hecker, S. J.; Reddy, K. R.; Totrov, M.; Hirst, G. C.; Lomovskaya, O.; Griffith, D. C.; King, P.; Tsivkovski, R.; Sun, D.; Sabet, M.; Tarazi, Z.; Clifton, M. C.; Atkins, K.; Raymond, A.; Potts, K. T.; Abendroth, J.; Boyer, S. H.; Loutit, J. S.; Morgan, E. E.; Durso, S.; Dudley, M. N. Discovery of a Cyclic Boronic Acid Beta-Lactamase Inhibitor (RPX7009) with Utility vs Class A Serine Carbapenemases. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3682–3692.
41. Castanheira, M.; Rhomberg, P. R.; Flamm, R. K.; Jones, R. N. Effect of the β -Lactamase Inhibitor Vaborbactam Combined with Meropenem against Serine Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 5454–5458.
42. Deacon, C. F.; Hughes, T. E.; Holst, J. J. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibition Potentiates the Insulinotropic Effect of Glucagon-like Peptide 1 in the Anesthetized Pig. *Diabetes* **1998**, *47*, 764–769.
43. Gellwitz B. Sitagliptin: profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of Type 2 diabetes. *Drugs Today* **2007**, *43*, 801–814.
44. Flentke, G. R.; Munoz, E.; Huber, B. T.; Plaut, A. G.; Kettner, C. A.; Bachovchin, W. W. Inhibition of Dipeptidyl Aminopeptidase IV (DP-IV) by Xaa-BoroPro Dipeptides and

- Use of These Inhibitors to Examine the Role of DP-IV in T-Cell Function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 1556–1559.
45. Coutts, S. J.; Kelly, T. A.; Snow, R. J.; Kennedy, C. A.; Barton, R. W.; Adams, J.; Krolkowski, D. A.; Freeman, D. M.; Campbell, S. J.; Ksiazek, J. F.; Bachovchin, W. W. Structure–Activity Relationships of Boronic Acid Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. 1. Variation of the P2 Position of Xaa-BoroPro Dipeptides. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2087–2094.
 46. Pattzi, H. M. R.; Pitale, S.; Alpizar, M.; Bennett, C.; O’Farrell, A. M.; Li, J.; Cherrington, J. M.; Guler, H.-P. Dutogliptin, a Selective DPP4 Inhibitor, Improves Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A 12-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *Diabetes Obes. Metab.* **2010**, *12*, 348–355
 47. Li, J.; Klemm, K.; O’Farrell, A. M.; Guler, H.-P.; Cherrington, J. M.; Schwartz, S.; Boyea, T. Evaluation of the Potential for Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions between Dutogliptin, a Novel DPP4 Inhibitor, and Metformin, in Type 2 Diabetic Patients. *Curr. Med. Res. Opin.* **2010**, *26*, 2003–2010.
 48. Adams, J.; Kauffman, M. Development of the Proteasome Inhibitor Velcade™ (Bortezomib). *Cancer Invest.* **2004**, *22*, 304–311.
 49. Adams, J. The Proteasome: Structure, Function, and Role in the Cell. *Cancer Treat. Rev.* **2003**, *29 Suppl 1*, 3–9.
 50. Brayer, J.; Baz, R. The Potential of Ixazomib, a Second-Generation Proteasome Inhibitor, in the Treatment of Multiple Myeloma. *Ther. Adv. Hematol.* **2017**, *8*, 209–220.
 51. Vogl, D. T.; Martin, T. G.; Vij, R.; Hari, P.; Mikhael, J. R.; Siegel, D.; Wu, K. L.; Delforge, M.; Gasparetto, C. Phase I/II Study of the Novel Proteasome Inhibitor Delanzomib (CEP-18770) for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Leuk. Lymphoma* **2017**, *58*, 1872–1879.
 52. Torssell, K. Zur Kenntnis Der Arylborsauren 0.3. Bromierung Der Tolylborsauren Nach Wohl-Ziegler. *Arkiv. Kemi.* **1957**, *10*, 507–511.
 53. Jinna, S.; Finch, J. Spotlight on Tavaborole for the Treatment of Onychomycosis. *Drug. Des. Devel. Ther.* **2015**, *9*, 6185–6190.
 54. Zhao, H.; Palencia, A.; Seiradake, E.; Ghaemi, Z.; Cusack, S.; Luthey-Schulten, Z.; Martinis, S. Analysis of the Resistance Mechanism of a Benzoxaborole Inhibitor Reveals Insight into the Leucyl-tRNA Synthetase Editing Mechanism. *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 2277–2285.
 55. Akama, T.; Baker, S. J.; Zhang, Y.-K.; Hernandez, V.; Zhou, H.; Sanders, V.; Freund, Y.; Kimura, R.; Maples, K. R.; Plattner, J. J. Discovery and Structure-Activity Study of a Novel Benzoxaborole Anti-Inflammatory Agent (AN2728) for the Potential Topical Treatment of Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2129–2132.
 56. Freund, Y. R.; Akama, T.; Alley, M. R. K.; Antunes, J.; Dong, C.; Jarnagin, K.; Kimura, R.; Nieman, J. A.; Maples, K. R.; Plattner, J. J.; Rock, F.; Sharma, R.; Singh, R.; Sanders, V.; Zhou, Y. Boron-Based Phosphodiesterase Inhibitors Show Novel Binding of Boron to PDE4 Bimetal Center. *FEBS Lett.* **2012**, *586*, 3410–3414.

57. Lindenthal, C.; Weich, N.; Chia, Y. S.; Heussler, V.; Klinkert, M. Q. The Proteasome Inhibitor MLN-273 Blocks Exoerythrocytic and Erythrocytic Development of Plasmodium Parasites. *Parasitology* **2005**, *131*, 37–44.
58. Kisselev, A. F.; Goldberg, A. L. Proteasome Inhibitors: From Research Tools to Drug Candidates. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 739–758.
59. Reynolds, J. M.; El Bissati, K.; Brandenburg, J.; Günzl, A.; Mamoun, C. B. Antimalarial Activity of the Anticancer and Proteasome Inhibitor Bortezomib and Its Analog ZL3B. *BMC Clin. Pharmacol.* **2007**, *7*, 13.
60. Li, H.; O'Donoghue, A. J.; van der Linden, W. A.; Xie, S. C.; Yoo, E.; Foe, I. T.; Tilley, L.; Craik, C. S.; da Fonseca, P. C. A.; Bogyo, M. Structure- and Function-Based Design of Plasmodium-Selective Proteasome Inhibitors. *Nature* **2016**, *530*, 233.
61. LaMonte, G. M.; Almaliti, J.; Bibo-Verdugo, B.; Keller, L.; Zou, B. Y.; Yang, J.; Antonova-Koch, Y.; Orjuela-Sanchez, P.; Boyle, C. A.; Vigil, E.; Wang, L.; Goldgof, G. M.; Gerwick, L.; O'Donoghue, A. J.; Winzeler, E. A.; Gerwick, W. H.; Otilie, S. Development of a Potent Inhibitor of the Plasmodium Proteasome with Reduced Mammalian Toxicity. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6721–6732.
62. Baker, S. J.; Zhang, Y.-K.; Akama, T.; Lau, A.; Zhou, H.; Hernandez, V.; Mao, W.; Alley, M. R. K.; Sanders, V.; Plattner, J. J. Discovery of a New Boron-Containing Antifungal Agent. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4447–4450.
63. Jacobs, R. T.; Plattner, J. J.; Keenan, M. Boron-Based Drugs as Antiprotozoals. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2011**, *24*, 586–592.
64. Lipinski, C. A. Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2000**, *44*, 235–249.
65. Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Freund, Y. R.; Easom, E. E.; Zhou, Y.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Waterson, D.; Gamo, F.-J.; Angulo-Barturen, I.; Ge, M.; Li, Z.; Li, L.; Jian, Y.; Cui, H.; Wang, H.; Yang, J. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Benzoxaboroles as a New Class of Antimalarial Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 644–651.
66. Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Easom, E. E.; Liu, L.; Retz, D. M.; Ge, M.; Zhou, H.-H. Benzoxaborole Antimalarial Agents. Part 3: Design and Syntheses of (Carboxy-¹³C-3,3-²H₂)-Labeled and (3-¹⁴C)-Labeled 7-(2-Carboxyethyl)-1,3-Dihydro-1-Hydroxy-2,1-Benzoxaboroles. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 201–205.
67. Medecines for Malaria Venture, Geneva [en ligne]. [consulté le 22 novembre 2017], <https://www.mmv.org/>
68. Sonoiki, E.; Ng, C. L.; Lee, M. C. S.; Guo, D.; Zhang, Y.-K.; Zhou, Y.; Alley, M. R. K.; Ahyong, V.; Sanz, L. M.; Lafuente-Monasterio, M. J.; Dong, C.; Schupp, P. G.; Gut, J.; Legac, J.; Cooper, R. A.; Gamo, F.-J.; DeRisi, J.; Freund, Y. R.; Fidock, D. A.; Rosenthal, P. J. A Potent Antimalarial Benzoxaborole Targets a Plasmodium falciparum Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor Homologue. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14574.
69. Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Freund, Y. R.; Easom, E. E.; Zhou, Y.; Ye, L.; Zhou, H.; Waterson, D.; Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Ge, M.; Li, Z.; Li, L.; Wang, H.; Cui, H.

- Benzoxaborole Antimalarial Agents. Part 2: Discovery of Fluoro-Substituted. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1299–1307.
70. Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Easom, E. E.; Jacobs, R. T.; Guo, D.; Sanders, V.; Freund, Y. R.; Campo, B.; Rosenthal, P. J.; Bu, W.; Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Ge, M.; Li, L.; Ding, J.; Yang, Y. Benzoxaborole Antimalarial Agents. Part 4. Discovery of Potent 6-(2-(Alkoxy carbonyl)Pyrazinyl-5-Oxy)-1,3-Dihydro-1-Hydroxy-2,1-Benzoxaboroles. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5344–5354.
71. Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Easom, E. E.; Jacobs, R. T.; Guo, D.; Freund, Y. R.; Berry, P.; Ciaravino, V.; Erve, J. C. L.; Rosenthal, P. J.; Campo, B.; Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Cao, J. Benzoxaborole Antimalarial Agents. Part 5. Lead Optimization of Novel Amide Pyrazinyloxy Benzoxaboroles and Identification of a Preclinical Candidate. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5889–5908.
72. Novoa, E. M.; Camacho, N.; Tor, A.; Wilkinson, B.; Moss, S.; Marín-García, P.; Azcárate, I. G.; Bautista, J. M.; Mirando, A. C.; Francklyn, C. S. Analogs of Natural Aminoacyl-TRNA Synthetase Inhibitors Clear Malaria in Vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111*, E5508–E5517.
73. Otoguro, K.; Ui, H.; Ishiyama, A.; Kobayashi, M.; Togashi, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R.; Tanaka, H.; Tomoda, H.; Yamada, H.; Omura, S. In Vitro and in Vivo Antimalarial Activities of a Non-Glycosidic 18-Membered Macrolide Antibiotic, Borrelidin, against Drug-Resistant Strains of Plasmodia. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 727–729.
74. Rock, F. L.; Mao, W.; Yaremchuk, A.; Tukalo, M.; Crépin, T.; Zhou, H.; Zhang, Y.-K.; Hernandez, V.; Akama, T.; Baker, S. J.; Plattner, J. J.; Shapiro, L.; Martinis, S. A.; Benkovic, S. J.; Cusack, S.; Alley, M. R. K. An Antifungal Agent Inhibits an Aminoacyl-TRNA Synthetase by Trapping TRNA in the Editing Site. *Science* **2007**, *316* (5832), 1759.
75. Hu, Q.-H.; Liu, R.-J.; Fang, Z.-P.; Zhang, J.; Ding, Y.-Y.; Tan, M.; Wang, M.; Pan, W.; Zhou, H.-C.; Wang, E.-D. Discovery of a Potent Benzoxaborole-Based Anti-Pneumococcal Agent Targeting Leucyl-TRNA Synthetase. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 2475.
76. Hernandez, V.; Crépin, T.; Palencia, A.; Cusack, S.; Akama, T.; Baker, S. J.; Bu, W.; Feng, L.; Freund, Y. R.; Liu, L.; Meewan, M.; Mohan, M.; Mao, W.; Rock, F. L.; Sexton, H.; Sheoran, A.; Zhang, Y.; Zhang, Y.-K.; Zhou, Y.; Nieman, J. A.; Anugula, M. R.; Keramane, E. M.; Savariraj, K.; Reddy, D. S.; Sharma, R.; Subedi, R.; Singh, R.; O’Leary, A.; Simon, N. L.; Marsh, P. L. D.; Mushtaq, S.; Warner, M.; Livermore, D. M.; Alley, M. R. K.; Plattner, J. J. Discovery of a Novel Class of Boron-Based Antibacterials with Activity against Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 1394–1403.
77. Sonoiki, E.; Palencia, A.; Guo, D.; Ahyong, V.; Dong, C.; Li, X.; Hernandez, V. S.; Zhang, Y.-K.; Choi, W.; Gut, J.; Legac, J.; Cooper, R.; Alley, M. R. K.; Freund, Y. R.; DeRisi, J.; Cusack, S.; Rosenthal, P. J. Antimalarial Benzoxaboroles Target *Plasmodium falciparum* Leucyl-TRNA Synthetase. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 4886–4895.
78. Ding, D.; Zhao, Y.; Meng, Q.; Xie, D.; Nare, B.; Chen, D.; Bacchi, C. J.; Yarlett, N.; Zhang, Y.-K.; Hernandez, V.; Xia, Y.; Freund, Y.; Abdulla, M.; Ang, K.-H.; Ratnam, J.

- McKerrow, J. H.; Jacobs, R. T.; Zhou, H.; Plattner, J. J. Discovery of Novel Benzoxaborole-Based Potent Antitrypanosomal Agents. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 165–169.
79. Nare, B.; Wring, S.; Bacchi, C.; Beaudet, B.; Bowling, T.; Brun, R.; Chen, D.; Ding, C.; Freund, Y.; Gaukel, E.; Hussain, A.; Jarnagin, K.; Jenks, M.; Kaiser, M.; Mercer, L.; Mejia, E.; Noe, A.; Orr, M.; Parham, R.; Plattner, J.; Randolph, R.; Rattendi, D.; Rewerts, C.; Sligar, J.; Yarlett, N.; Don, R.; Jacobs, R. Discovery of Novel Orally Bioavailable Oxaborole 6-Carboxamides That Demonstrate Cure in a Murine Model of Late-Stage Central Nervous System African Trypanosomiasis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 4379–4388.
80. Jacobs, R. T.; Nare, B.; Wring, S. A.; Orr, M. D.; Chen, D.; Sligar, J. M.; Jenks, M. X.; Noe, R. A.; Bowling, T. S.; Mercer, L. T.; Rewerts, C.; Gaukel, E.; Owens, J.; Parham, R.; Randolph, R.; Beaudet, B.; Bacchi, C. J.; Yarlett, N.; Plattner, J. J.; Freund, Y.; Ding, C.; Akama, T.; Zhang, Y.-K.; Brun, R.; Kaiser, M.; Scandale, I.; Don, R. SCYX-7158, an Orally-Active Benzoxaborole for the Treatment of Stage 2 Human African Trypanosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis* **2011**, *5*, e1151.
81. Wring, S.; Gaukel, E.; Nare, B.; Jacobs, R.; Beaudet, B.; Bowling, T.; Mercer, L.; Bacchi, C.; Yarlett, N.; Randolph, R.; Parham, R.; Rewerts, C.; Plattner, J.; Don, R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Utilizing Unbound Target Tissue Exposure as Part of a Disposition-Based Rationale for Lead Optimization of Benzoxaboroles in the Treatment of Stage 2 Human African Trypanosomiasis. *Parasitology* **2014**, *141*, 104–118.
82. Murray, F. J. A Comparative Review of the Pharmacokinetics of Boric Acid in Rodents and Humans. *Biol. Trace Elem. Res.* **1998**, *66*, 331–341.
83. Price, C. J.; Strong, P. L.; Murray, F. J.; Goldberg, M. M. Blood Boron Concentrations in Pregnant Rats Fed Boric Acid throughout Gestation. *Reprod. Toxicol.* **1997**, *11*, 833–842.
84. Drug for neglected disease *initiative*. [En ligne] [consulté le 09 décembre 2017], <https://www.dndi.org/>
85. ClinicalTrials.gov. Human African Trypanosomiasis: First in Man Clinical Trial of a New Medicinal Product, the SCYX-7158. NCT01533961. [En ligne] 18 septembre 2015, [consulté le 08 décembre 2017], <https://clinicaltrials.gov>
86. ClinicalTrials.gov. Prospective Study on Efficacy and Safety of SCYX-7158 in Patients Infected by Human African Trypanosomiasis Due to *T.b. Gambiense*. NCT03087955. [En ligne] 4 décembre 2017, [consulté le 08 décembre 2017], <https://clinicaltrials.gov>
87. Kumar, S. K.; Hager, E.; Pettit, C.; Gurulingappa, H.; Davidson, N. E.; Khan, S. R. Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Boronic-Chalcone Derivatives as Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2813–2815.
88. Nowakowska, Z. A Review of Anti-Infective and Anti-Inflammatory Chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125–137.
89. Troeberg, L.; Chen, X.; Flaherty, T. M.; Morty, R. E.; Cheng, M.; Hua, H.; Springer, C.; McKerrow, J. H.; Kenyon, G. L.; Lonsdale-Eccles, J. D.; Coetzer, T. H.; Cohen, F. E.

- Chalcone, Acyl Hydrazide, and Related Amides Kill Cultured *Trypanosoma brucei brucei*. *Mol. Med.* **2000**, *6*, 660–669.
90. Aponte, J. C.; Verástegui, M.; Málaga, E.; Zimic, M.; Quiliano, M.; Vaisberg, A. J.; Gilman, R. H.; Hammond, G. B. Synthesis, Cytotoxicity, and Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity of New Chalcones. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6230–6234.
 91. Qiao, Z.; Wang, Q.; Zhang, F.; Wang, Z.; Bowling, T.; Nare, B.; Jacobs, R. T.; Zhang, J.; Ding, D.; Liu, Y.; Zhou, H. Chalcone-Benzoxaborole Hybrid Molecules as Potent Antitrypanosomal Agents. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3553–3557.
 92. Wu, P.; Zhang, J.; Meng, Q.; Nare, B.; Jacobs, R. T.; Zhou, H. Novel Pyrrolobenzoxaboroles: Design, Synthesis, and Biological Evaluation against *Trypanosoma Brucei*. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 59–75.
 93. Akama, T.; Easom, E.; Freund, Y.; Plattner, J.; Sligar, J.; Chen, D.; Freeman, J.; Perales, J. Boron-Containing Small Molecules as Antiprotozoal Agents. Brevet. WO2014121124, August 7, 2014.
 94. Jacobs, R. T.; Plattner, J. J.; Nare, B.; Wring, S. A.; Chen, D.; Freund, Y.; Gaukel, E. G.; Orr, M. D.; Perales, J. B.; Jenks, M.; Noe, R. A.; Sligar, J. M.; Zhang, Y.-K.; Bacchi, C. J.; Yarett, N.; Don, R. Benzoxaboroles: A New Class of Potential Drugs for Human African Trypanosomiasis. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1259–1278.
 95. Jones, D. C.; Foth, B. J.; Urbaniak, M. D.; Patterson, S.; Ong, H. B.; Berriman, M.; Fairlamb, A. H. Genomic and Proteomic Studies on the Mode of Action of Oxaboroles against the African Trypanosome. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2015**, *9* (12), e0004299.
 96. Prata, A. Clinical and Epidemiological Aspects of Chagas Disease. *Lancet Infect. Dis.* **2001**, *1*, 92–100.
 97. Khong, A.; Kerfoot, M.; Botero, A. A stringent *in vivo* assay for evaluating the efficacy of novel compounds against *Trypanosoma cruzi* in mice. In: Proceedings of the 12th International Conference on Parasitology (ICOPAXII); Melbourne, Australia; **2010**.
 98. Moraes, C. B.; Giardini, M. A.; Kim, H.; Franco, C. H.; Araujo-Junior, A. M.; Schenkman, S.; Chatelain, E.; Freitas-Junior, L. H. Nitroheterocyclic Compounds Are More Efficacious than CYP51 Inhibitors against *Trypanosoma Cruzi*: Implications for Chagas Disease Drug Discovery and Development. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 4703.
 99. Bustamante, J. M.; Craft, J. M.; Crowe, B. D.; Ketchie, S. A.; Tarleton, R. L. New, Combined, and Reduced Dosing Treatment Protocols Cure *Trypanosoma Cruzi* Infection in Mice. *J. Infect. Dis.* **2014**, *209*, 150–162.
 100. Gil, C. *Drug Discovery for Leishmaniasis*; Royal Society of Chemistry, **2017**. 402 pp.
 101. Rossignol, J.-F. *Cryptosporidium* and *Giardia*: Treatment Options and Prospects for New Drugs. *Exp. Parasitol.* **2010**, *124*, 45–53.
 102. Checkley, W.; White, A. C.; Jaganath, D.; Arrowood, M. J.; Chalmers, R. M.; Chen, X.-M.; Fayer, R.; Griffiths, J. K.; Guerrant, R. L.; Hedstrom, L.; Huston, C. D.; Kotloff, K. L.; Kang, G.; Mead, J. R.; Miller, M.; Petri, W. A.; Priest, J. W.; Roos, D. S.; Striepen, B.; Thompson, R. C. A.; Ward, H. D.; Van Voorhis, W. A.; Xiao, L.; Zhu, G.; Houpt, E. R. A Review of the Global Burden, Novel Diagnostics, Therapeutics, and Vaccine Targets for *Cryptosporidium*. *Lancet Infect. Dis.* **2015**, *15*, 85–94.

103. Palencia, A.; Liu, R.-J.; Lukarska, M.; Gut, J.; Bougdour, A.; Touquet, B.; Wang, E.-D.; Li, X.; Alley, M. R. K.; Freund, Y. R.; Rosenthal, P. J.; Hakimi, M.-A.; Cusack, S. Cryptosporidium and Toxoplasma Parasites Are Inhibited by a Benzoxaborole Targeting Leucyl-TRNA Synthetase. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 5817–5827.
104. Palencia, A.; Bougdour, A.; Brenier-Pinchart, M.-P.; Touquet, B.; Bertini, R.-L.; Sensi, C.; Gay, G.; Vollaire, J.; Josserand, V.; Easom, E.; Freund, Y. R.; Pelloux, H.; Rosenthal, P. J.; Cusack, S.; Hakimi, M.-A. Targeting *Toxoplasma gondii* CPSF3 as a New Approach to Control Toxoplasmosis. *EMBO Mol. Med.* **2017**, *9*, 385–394.
105. Thétiot-Laurent, S. A.-L.; Boissier, J.; Robert, A.; Meunier, B. Schistosomiasis Chemotherapy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7936–7956.
106. Wang, W.; Wang, L.; Liang, Y.-S. Susceptibility or Resistance of Praziquantel in Human Schistosomiasis: A Review. *Parasitol. Res.* **2012**, *111*, 1871–1877.
107. Bustinduy, A. L.; Waterhouse, D.; de Sousa-Figueiredo, J. C.; Roberts, S. A.; Atuhaire, A.; Van Dam, G. J.; Corstjens, P. L. A. M.; Scott, J. T.; Stanton, M. C.; Kabatereine, N. B.; Ward, S.; Hope, W. W.; Stothard, J. R. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Praziquantel in Ugandan Children with Intestinal Schistosomiasis: Higher Dosages Are Required for Maximal Efficacy. *MBio* **2016**, *7*, e00227-16.
108. Meyer, T.; Sekljic, H.; Fuchs, S.; Bothe, H.; Schollmeyer, D.; Miculka, C. Taste, A New Incentive to Switch to (R)-Praziquantel in Schistosomiasis Treatment. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2009**, *3*, e357.
109. Long, T.; Rojo-Arreola, L.; Shi, D.; El-Sakkary, N.; Jarnagin, K.; Rock, F.; Meewan, M.; Rascón, A. A.; Lin, L.; Cunningham, K. A.; Lemieux, G. A.; Podust, L.; Abagyan, R.; Ashrafi, K.; McKerrow, J. H.; Caffrey, C. R. Phenotypic, Chemical and Functional Characterization of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase 4 (PDE4) as a Potential Anthelmintic Drug Target. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, e0005680.
110. Shaw, A. P. M.; Cecchi, G.; Wint, G. R. W.; Mattioli, R. C.; Robinson, T. P. Mapping the Economic Benefits to Livestock Keepers from Intervening against Bovine Trypanosomosis in Eastern Africa. *Prev. Vet. Med.* **2014**, *113*, 197–210.
111. Giordani, F.; Morrison, L. J.; Rowan, T. G.; De Koning, H. P.; Barrett, M. P. The Animal Trypanosomiasis and Their Chemotherapy: A Review. *Parasitology* **2016**, *143*, 1862–1889.
112. Akama, T.; Zhang, Y.-K.; Freund, Y. R.; Berry, P.; Lee, J.; Easom, E. E.; Jacobs, R. T.; Plattner, J. J.; Witty, M. J.; Peter, R.; Rowan, T. G.; Gillingwater, K.; Brun, R.; Nare, B.; Mercer, L.; Xu, M.; Wang, J.; Liang, H. Identification of a 4-Fluorobenzyl l-Valinate Amide Benzoxaborole (AN11736) as a Potential Development Candidate for the Treatment of Animal African Trypanosomiasis (AAT). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 6–10.
113. Center for diseases control and prevention. [en ligne]. 29 septembre 2017, [consulté le 09 décembre 2017], <https://www.cdc.gov/dpdx/az.html>

Serment de Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

Pendant plus d'un siècle, les « petites molécules », issues de la chimie thérapeutique se sont contentées, pour la majorité, de contenir uniquement comme éléments chimiques, carbone, hydrogène, azote, oxygène et halogènes.

Afin d'explorer de nouveaux espaces chimiques, les chimistes médicaux se sont tournés petit à petit vers des « niches chimiques » qui comprennent des éléments chimiques qui n'apparaissent pas dans la composition classique de ces « petites molécules » comme le silicium ou le sélénium. L'élément chimique bore en fait partie.

Dans ce manuscrit, nous allons nous intéresser au bore en rappelant ses propriétés physico-chimiques, sa découverte et ses utilisations, ainsi que ses applications en thérapeutique. La commercialisation du premier médicament organoboré en 2003, le bortezomib (Velcade®) à visée anticancéreuse (myélome multiple), a contribué à mettre en lumière l'intérêt du bore en particulier. Les maladies parasitaires, notamment celles appartenant aux maladies tropicales négligées, sont responsables d'un très lourd bilan en termes de morbi-mortalité mais sont également un frein au développement des pays situés en zone endémique. Une revue de la littérature concernant l'étude des organoborés à visée antiparasitaire nous montre que le développement de ces molécules, notamment de la famille des benzoxaboroles, est en plein essor, avec des candidats médicament en étude préclinique ou clinique.

Grâce à ces propriétés uniques, l'élément bore, contenu dans des « petites molécules » est sur le point de révolutionner l'arsenal thérapeutique à visée antiparasitaire, et ce, dans l'intérêt du patient.

Mots clés : Bore, acide boronique, benzoxaborole, antiparasitaire, maladies tropicales, inhibiteur enzymatique, pharmacomodulation