

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Et de la Recherche Scientifique  
Université Mouloud Mammeri  
FACULTE DE MEDECINE  
TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزوو

Département de Pharmacie  
N° D'ordre :

†.⊙∶∧∧.⊥ξ†∩∶∩∶∧.†∩∶∩∩∶∩

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**

**Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement  
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie**

Le : 02/07/2025

**THEME**

**Etude et développement d'une nouvelle série de molécules dérivées  
du pyrazole et prédiction in silico de leurs activités antibiotique,  
anti- inflammatoire et anticancéreuse.**

Réalisé par :

KEMITI Lydia Sara  
RATNI Samah Fatma Zohra

Encadrées par :

Dr K. LAHMEK

Membres du jury :

Pr N. HADHOUM

MCA en Chimie Thérapeutique

UMMTO

Présidente

Dr K. LAHMEK

MAHU en Chimie Thérapeutique

UMMTO

Rapporteur

Dr A. YAMANI

Assistant en Chimie Thérapeutique

UMMTO

Examinateur

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2024/2025



## Etude et développement d'une nouvelle série de molécules dérivées du pyrazole et prédiction in silico de leurs activités antibiotique, anti- inflammatoire et Anticancéreuse.

KEMITI Lydia Sara, RATNI Samah Fatma Zohra, LAHMEK Kahina\*

### Article info :

\*Laboratoire de chimie thérapeutique, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Algérie

**Mots-clés :** ADN Gyrase, Cox2, PDK1, docking, célécoxib, ADMET, antibiotique, anti-inflammatoire, anticancéreux.

**Keywords:** ADN Gyrase, Cox2, PDK1, docking, celecoxib, ADMET.

**Résumé :** Actuellement, la modélisation in silico de nouvelles entités chimiques représente une stratégie prometteuse dans le développement de médicaments. Dans ce travail, nous avons conçu une série de vingt-deux molécules (M1 à M22), analogues structuraux du célécoxib, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) sélectif de la COX-2, présentant également un potentiel antimicrobien et anticancéreux. Le célécoxib, l'un des dérivés pyrazolés les plus utilisés dans le monde, est toutefois associé à des effets indésirables notables, notamment des ulcères gastriques et des réactions allergiques.

Un docking moléculaire a été réalisé pour l'ensemble des molécules de la série à l'aide du logiciel AutoDock Vina, afin de prédire leurs énergies d'amarrage et leurs interactions avec trois cibles biologiques : l'ADN gyrase (3U2D), la COX-2 (4M11) et la PDK1 (5HO8). Par la suite, les propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et les paramètres toxicologiques ont été prédits via le serveur pkCSM.

Cette étude a permis d'identifier plusieurs candidats prometteurs, en particulier les molécules M1, M2 et M12, qui pourraient faire l'objet de futures synthèses chimiques. Il serait pertinent de compléter ce travail par des investigations in vitro et in vivo afin de confirmer leur potentiel biologique.

**Abstract:** Currently, in silico modeling of novel chemical entities represents a promising strategy in drug discovery and development. In this study, a series of twenty-two molecules (M1–M22) was designed as structural analogues of celecoxib, a selective COX-2 inhibitor belonging to the class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which also exhibits antimicrobial and anticancer potential. Despite its wide clinical use, celecoxib is associated with notable adverse effects such as gastric ulcers and allergic reactions. To assess the therapeutic potential of the designed compounds, molecular docking simulations were performed using AutoDock Vina against three biological targets: DNA gyrase (3U2D), COX-2 (4M11), and PDK1 (5HO8). Subsequently, physicochemical properties, pharmacokinetic parameters, and toxicity profiles were predicted using the pkCSM server. The findings highlighted several promising candidates—particularly M1, M2, and M12—based on their strong binding affinities and favorable ADMET profiles. These molecules may serve as potential leads for further development, warranting future in vitro and in vivo investigations to confirm their biological efficacy.

## 1. Introduction :

Le pyrazole est un composé hétérocyclique à cinq chaînons contenant deux atomes d'azote adjacents en positions 1 et 2. Il a été synthétisé pour la première fois à la fin du XIXe siècle en 1883 par Knorr et al (1) et constitue depuis une structure clé en chimie médicinale. Au cours des dernières décennies, plus de 40 médicaments contenant du pyrazole ont été approuvés par la FDA, et plus de 50 sont sur le marché mondial (2). Cependant, les composés pyrazolés sont rarement présents dans les produits naturels, ce qui est probablement lié à la difficulté de formation de liaisons N-N par les organismes vivants (3). Les agents pharmaceutiques et les produits naturels dont le noyau est le pyrazole présentent un large spectre d'activités biologiques grâce aux propriétés physicochimiques uniques du noyau pyrazole (2) notamment l'activité anti-inflammatoire, anticancéreuse, antimicrobienne, antivirale et antifongique (4), en plus de leurs utilisations dans de nombreux domaines citant comme exemple l'utilisation agricole comme fongicides, herbicides et insecticides (5), industrielles environnementales et biomédicales .

Au cours des dernières années, un nombre croissant de médicaments contenant un noyau pyrazole ont été développés et approuvés pour traiter diverses pathologies notant principalement le célécoxib également connu sous le nom de 4-[5-(4-méthylphényl) -3-(trifluorométhyl) -pyrazol-1-yl] benzène sulfonamide. Structurellement, le célécoxib contient un noyau pyrazole avec des groupes sulfonamides et trifluorométhyles, qui contribuent à son inhibition sélective de la COX-2 (6). Le médicament se classe au 93e rang selon la fréquence d'utilisation, avec un nombre estimé de 7 023 511 prescriptions et environ 2 410 924 patients exposés. Il est largement utilisé comme anti- inflammatoire non stéroïdien (AINS), en ciblant l'enzyme COX-2, et en réduisant la synthèse de médiateurs inflammatoires, ce qui soulage la douleur et l'inflammation (7) liées à l'arthrose, à la polyarthrite rhumatoïde, à la spondylarthrite ankylosante, à la polyarthrite rhumatoïde juvénile chez les personnes de plus de deux ans, aux douleurs menstruelles et aux douleurs aiguës chez l'adulte (8). Cependant, des études récentes ont également exploré son potentiel dans la lutte contre certains types de cancer notamment le colorectal, du sein et du poumon. Son mécanisme implique la voie de l'inhibition de la COX-2, l'induction de l'apoptose et la suppression de l'angiogenèse. Mais aussi, des voies indépendantes de la COX-2, telles que l'inhibition de la signalisation phosphoinositide 3-kinase (PI3K) /Akt (9)(10). Bien que le célécoxib soit l'un des anti-inflammatoires les mieux tolérés, il présente néanmoins un effet ulcérogène gastrique intrinsèque ainsi qu'un risque allergique, en raison de la présence d'un atome de soufre dans sa structure moléculaire.

En ce qui concerne l'activité antibiotique, bien que le célécoxib ne soit pas un antibiotique au sens traditionnel mais des études suggèrent que le célécoxib présente des effets antimicrobiens face aux

bactéries de Gram-positives et de Gram-négatives en perturbant les membranes cellulaires bactériennes et en interférant avec des enzymes essentielles (11).

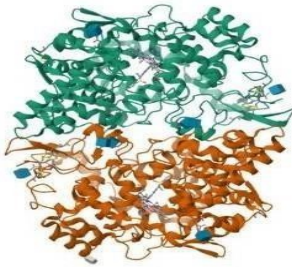
Comme le confirme l'ensemble des études et des données disponibles, le célécoxib trouve sa place dans la gamme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En outre, ses propriétés anticancéreuses et antibiotiques bien documentées renforcent son intérêt thérapeutique. À l'heure où les nouveaux traitements contre le cancer sont de plus en plus coûteux, leurs bénéfices thérapeutiques restent souvent modestes par rapport aux traitements plus anciens (6). À cela s'ajoute le fait que la marge actuelle de molécules antibiotiques se rétrécit progressivement, en raison de l'émergence croissante de mécanismes de résistance bactérienne. C'est là que s'introduit l'objectif principal de notre présent travail, qui consiste au développement in silico d'une série d'analogues structuraux du célécoxib et l'évaluation de leurs énergies d'interaction envers la COX-2, l'ADN Gyrase et la PDK1 c'est le docking moléculaire qui est une technique computationnelle utilisée pour prédire l'interaction entre de petites molécules et des cibles biologiques, ce qui est crucial pour la découverte de médicaments (6) en utilisant des logiciels tel que Auto dock Tools, Auto dock Vina, Biovia discovery studio chacun offrant des algorithmes distincts pour optimiser l'efficacité du docking (6,12) et qui sera suivi par une étude prédictive des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et de leur toxicité, pour aboutir à la fin à la proposition d'une ou de plusieurs nouvelles molécules qui présenteront moins d'effets indésirables et un effet anti-inflammatoire, antibiotique, anticancéreux amélioré.

## **2. Matériel et Méthodes**

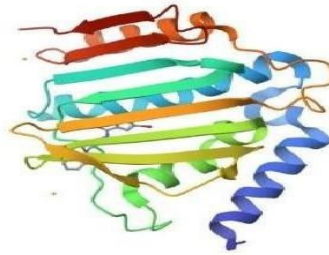
La première partie du docking moléculaire consiste à la préparation des ligands et des cibles biologiques. Cela donc impose la sélection d'une série de molécules susceptible de présenter l'activité biologique étudiée, et le téléchargement des structures tridimensionnelles des cibles biologiques sous format pdb à partir de la protéine data bank (13).

### **2.1. Les cibles**

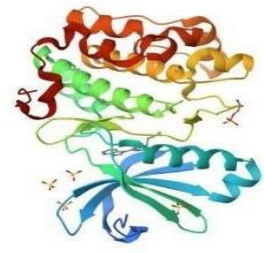
Cette étude a analysé 3 cibles biologiques qui sont l'ADN Gyrase (3U2D) (Figure1), la COX2 (4M11) (Figure2), la PDK1(5HO8) (Figure3) dont les structures cristallines ont été téléchargées à partir de la bank des protéines RCSB (<https://www.rcsb.org/>) ayant des résolutions respectives de 1.85Å, 2.45Å et 2.7Å.



**Figure1 :** Structure tridimensionnelle de l'ADN Gyrase avec son inhibiteur **3U2D**.



**Figure2 :** Structure tridimensionnelle du COX2 avec le meloxicame **4M11**.

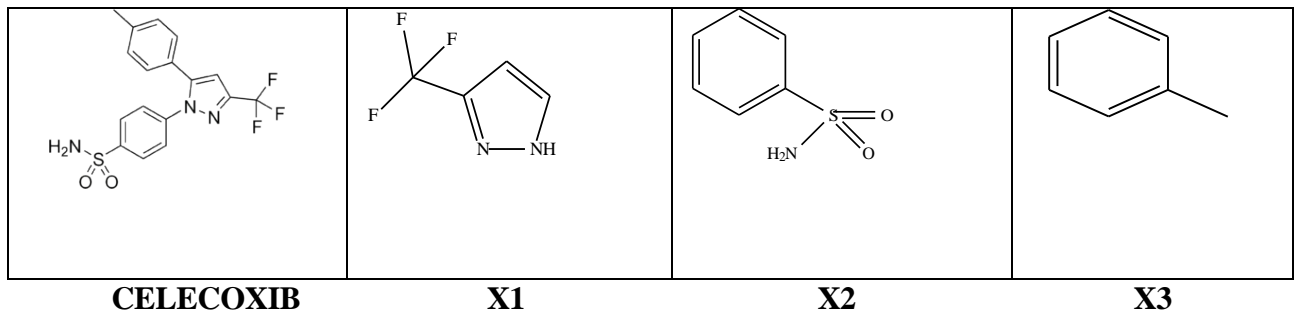


**Figure3 :** Structure tridimensionnelle du complexe PDK1 avec son inhibiteur **5H08**.

## 2.2. Les ligands

En modifiant les différents groupements de la structure chimique du CELECOXIB (Figure 4), une série d'analogues structuraux a été conçue et proposée.


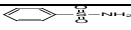
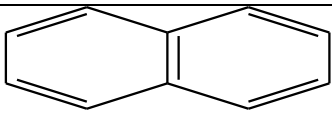


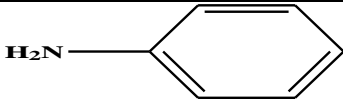
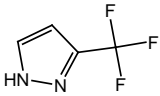
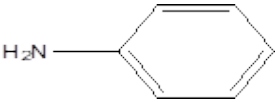
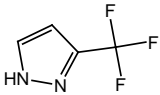
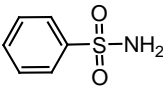
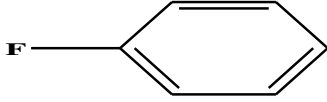
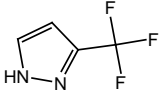
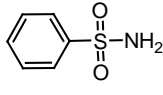
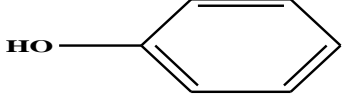
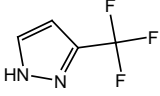
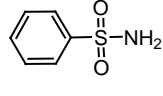
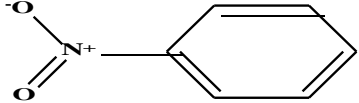
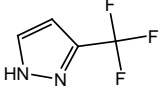
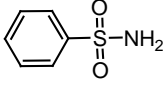
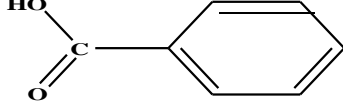
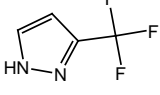
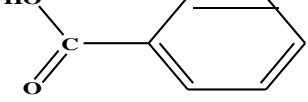
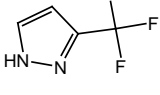
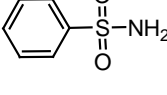
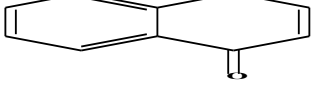
Les molécules proposées ont été dessinées en 2D, puis converties en structure 3D à l'aide du logiciel MolView. L'énergie de chaque structure a ensuite été optimisée à l'aide du logiciel Avogadro, avant d'être enregistrée sous format PDB (14).

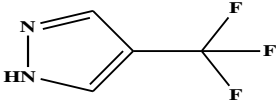
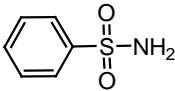
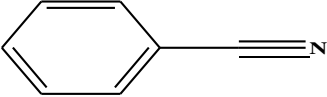
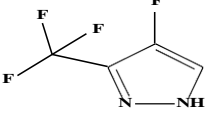
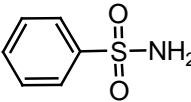
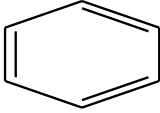
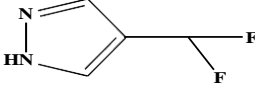
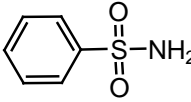
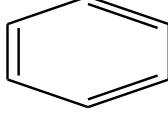
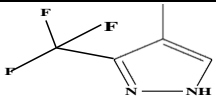
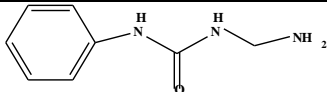
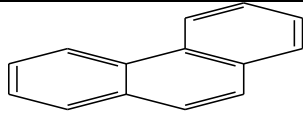
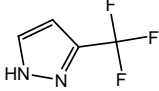
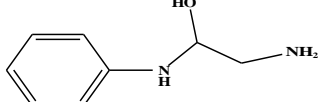
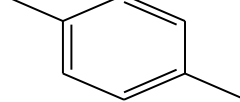
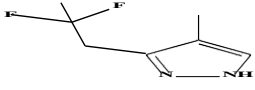
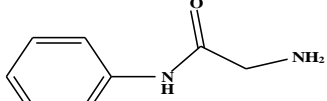
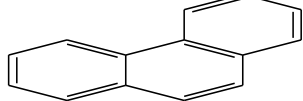
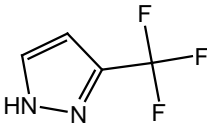
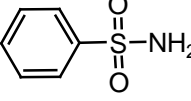
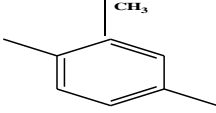
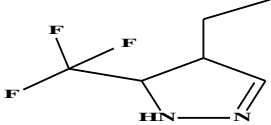
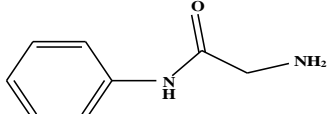
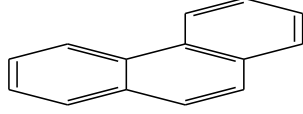


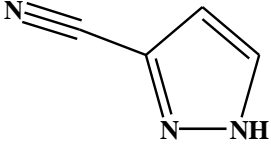
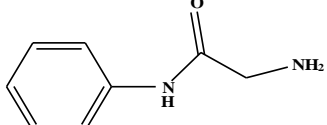
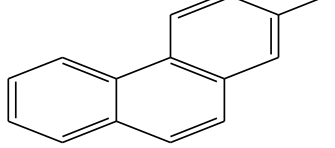
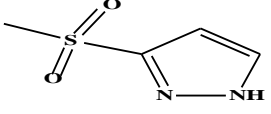
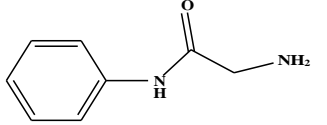
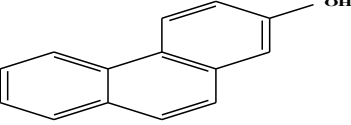
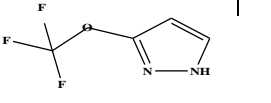
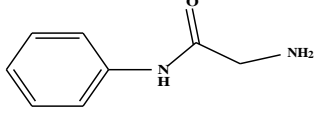
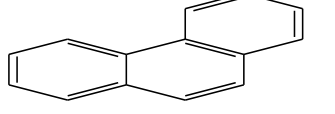
**Figure 4 :** Structure chimique du célécoxib avec les différents sites modifications (X1, X2, X3)

**Tableau I :** Représentation structurale des modifications apportées aux différents groupements de la structure du célécoxib.

Molécules	X1	X2	X3
<b>M1</b>			
<b>M2</b>			

<b>M3</b>			
<b>M4</b>			
<b>M5</b>			/
<b>M6</b>			
<b>M7</b>			
<b>M8</b>			
<b>M9</b>			
<b>M10</b>			/
<b>M11</b>			

M12			
M13			
M14			
M15			
M16			
M17			
M18			
M19			

M20			
M21			
M22			

## 2.3. Protocole du Docking moléculaire

A l'aide du logiciel Biovia Discovery studio les cibles ont été nettoyées en supprimant les molécules d'eau et les ligands ancrés dans le site actif , puis le docking moléculaire a été réalisé.

### 2.3.1. Docking des cibles avec les ligands proposés

Au moyen du logiciel Auto-dock Tools 1.5.7, les étapes suivantes ont été réalisées.

#### 2.3.1.1. Préparations des macromolécules

Les macromolécules sont d'abord importées sous format PDB, puis les atomes d'hydrogènes ainsi que les charges de kollman y sont ajoutés avant d'être enregistrés sous format PDBQT (15,16).

#### 2.3.1.2. Préparations des ligands :

Chaque ligand a été importé au format PDB, puis identifié avant d'être enregistré sous format PDBQT (15,16).

#### 2.3.1.3. Insertion de chaque molécule de la série dans la cible qui lui convient :

Le centre du grid box ainsi les dimensions pour chaque cible ont été déterminées comme c'est illustré dans le tableau ci-dessus.

**Tableau II :** Les centres et les dimensions de chaque grid box des 3 cibles étudiées (ADN Gyrase, la COX-2 et le PDK-1)

	Le centre			Les dimensions		
	X	Y	Z	X	Y	Z
L'ADN Gyrase	-0.439	1.815	25.231	38	36	26
La COX-2	8.774	53.339	72.207	34	34	32
La PDK-1	43.000	18.611	3.417	40	40	40

**NB :** Ce sont les valeurs approximatives des ligands Co-cristallisés (l'inhibiteur de l'ADN gyrase, le meloxicame et l'inhibiteur de PDK1) dans le site actif de nos cibles.

Les coordonnées du grid box de chaque cible sont enregistrées dans un fichier grid.txt, tandis que les paramètres nécessaires au Docking sont regroupés dans un autre fichier nommé config.txt. Le processus du Docking est ensuite exécuté via Auto-Dock Vina à l'aide de la commande CMD, et les résultats sont sauvegardés dans le fichier log.txt (17,18).

- **Validation du protocole du Docking :**

La validation du logiciel et du protocole de docking débute par le redocking, consiste à repositionner le ligand Co- cristallisé dans son site d'interaction à partir du complexe récepteur-ligand duquel il a été extrait.

Dans cette étude, ces trois ligand (l'inhibiteur de l'ADN gyrase, le meloxicame et l'inhibiteur de PDK1) extraits respectivement des trois complexes 4M11, 3U2D ,5HO8 ont été soumis à un Docking, suivi du calcul du RMSD entre les conformations initiales des trois ligands et celle obtenue après redocking, à l'aide du logiciel BIOVIA Discovery.

## 2.4. Prédiction in silico des paramètres ADMET

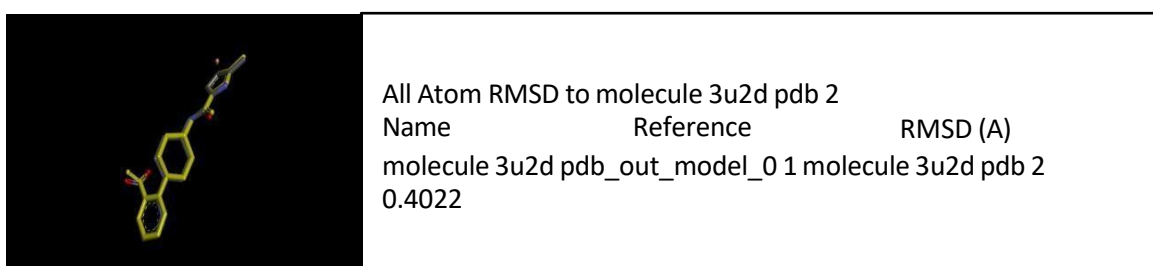
Aujourd'hui, la caractérisation d'un composé en fonction de ses propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques devient un élément indispensable dans les protocoles de conception des médicaments. Dans notre étude, le serveur web pkCSM a été utilisé pour prédire les propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et la toxicité pour les molécules proposées ensuite les comparer avec le célécoxib utilisé comme référence (19)

### 3. Résultat du docking

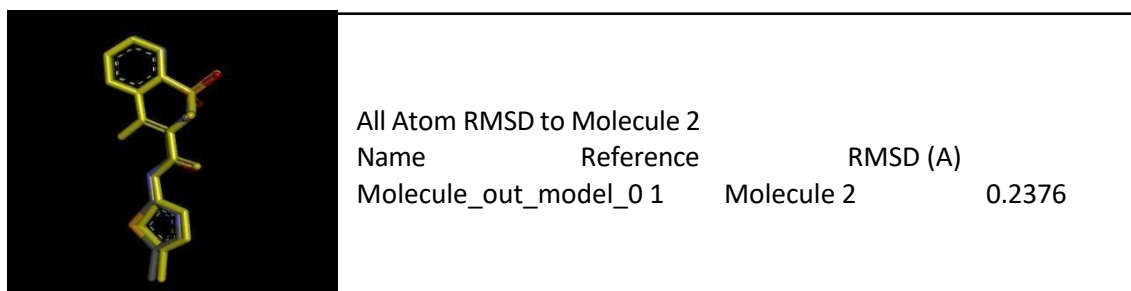
#### 3.1. Validation du protocole de docking moléculaire

Le reDocking des 3 ligands (l'inhibiteur de l'ADN Gyrase, le meloxicame et l'inhibiteur de la PDK1) respectivement dans les complexes 3U2D, 4M11 et 5HO8 après leurs extractions a montré la superposition de la conformation des 3 ligands reDockés avec celles ancrées dans les sites actifs (Figure1)

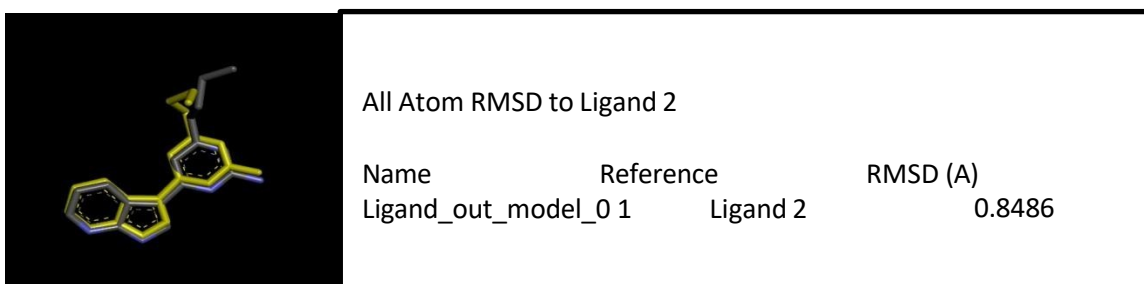
Le calcul du RMSD pour les 3 ligands (l'inhibiteur de l'ADN Gyrase, le meloxicame et l'inhibiteur de la PDK1) a abouti à des valeurs respectives de 0.4022 Å, 0.2376 Å et 0.8486 Å.



**Figure 5** : Superposition de la conformation du ligand redocké obtenu par Auto-Dock Vina (en jaune) avec le ligand expérimental de la 3U2D (en gris).



**Figure 6** : Superposition de la conformation du ligand redocké obtenu par Auto-Dock Vina (en jaune) avec le ligand expérimental de la 4M11(en gris).



**Figure 7** : Superposition de la conformation du ligand redocké obtenu par Auto-Dock Vina (en jaune) avec le ligand expérimental de la 5HO8(en gris)

### 3.2. Visualisation des interactions :

Les interactions ligand-protéine sont visualisées à l'aide de logiciel BIOVIA Discovery. Les distances et les énergies d'amarrage des ligands proposés ainsi que du ligand de référence (Célécoxib) avec les acides aminés des sites actifs de l'ADN Gyrase, la COX2 et la PDK1 sont représentées respectivement dans les tableaux I, II et III (Voir l'annexe 1). Pour chacune de ces cibles, les molécules testées ont montré différents types d'interactions majoritairement des liaisons hydrogènes, des liaisons halogènes ainsi que des liaisons Pi (Pi-Cation, Pi-Anion, Pi-Sigma, Pi-Alkyl...) (Voir l'annexe 1). Les acides aminés qui constituent les éléments clé des sites actifs de chacune des cibles étudiées (Voir l'annexe 1).

### 3.3. Prédiction des propriétés ADME/Toxicité in silico

**Tableau III** : Résultats de la prédiction in silico par pkCSM des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques des molécules proposées ayant des meilleures affinités et interaction.

Paramètres	M1	M2	M3	M12	M15	M16	M20	M21
PM(g/mol)	457.47 7	511.4 47	417.41 2	392.36 2	475.47 4	390.40 9	451.91 7	486.55 3
Log S	-6.43	-3.958	-3.908	-3.695	-4.664	-3.803	-4.976	-3.191
Log P	5.1809 2	5.891 3	4.3587	3.0771 8	5.9022	3.8639 4	5.2679 8	3.852
Perméabilité CaCO2	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
HAI (%)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Perméabilité cutanée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
Substrat p-glycoprotéine	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Inhibiteur p-glycoprotéine	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui
Vdss (log(L/Kg))	-0.31	-0.199	-0.097	-0.024	-0.393	0.633	-0.37	-1.321

<b>Fraction non liée</b>	0.183	0.285	0.239	0.139	0.288	0.169	0.303	0.276
<b>Perméabilité BHE</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>CYP1A2 Inhibition</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
<b>CYP2C19 Inhibition</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>CYP2C9 Inhibition</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
<b>CYP2D6 Substrat</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>CYP2D6 Inhibition</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>CYP3A4 Substrat</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
<b>CYP3A4 Inhibition</b>	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non
<b>Substrat de L'OCT2 rénal</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
<b>Inhibition hERG</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Hépatotoxicité</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Sensibilisation cutanée</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Test AMES</b>	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui

## 4. Discussion

### 4.1. Docking moléculaire

#### 4.1.1. Calcul du RMSD

L'analyse visuelle a montré que les conformations des ligands redockés (l'inhibiteur de l'ADN gyrase, le meloxicam, l'inhibiteur de la PDK1) respectivement avec les cibles 3U2D, 4M11 et 5H08 étaient parfaitement superposables avec celles initialement encrées dans les sites actifs, avec des valeurs de RMSD de 0.4022 Å, 0.2376 Å et 0.8486 Å, largement inférieures à la valeur seuil 2 Å (20), indiquant que notre

protocole est fiable et qu'il est applicable pour le reste de cette étude.

#### 4.1.2. Modifications structurales

Les modifications proposées sur la structure du célecoxib ont été faites en tenant compte de sa relation structure-activité, en introduisant des éléments et des groupements fonctionnels dans différentes positions afin d'améliorer les affinités et les interactions avec les cibles étudiées (ADN Gyrase, COX-2 et la PDK1).

Le remplacement du groupement toluène en position X3 avec un groupement hydrophobe dans les molécules **M1**, **M2** et **M3** renforce les interactions hydrophobes avec les poches actives de l'ADN Gyrase et améliore la pénétration dans la cellule bactérienne (21), ça augmente l'interaction avec le PDK1 en favorisant la liaison au PIF-Pocket, modulant ainsi l'affinité de la liaison, l'activité enzymatique et la spécificité du substrat (22,23).

De même pour l'ajout du groupement anthracène et de ses dérivés en position X3 dans les molécules **M15**, **M17**, **M19**, **M20**, **M21** et **M22** conduit à des molécules structurellement plus volumineuses ce qui augmente la sélectivité pour la COX-2 (24), en complément le groupement CF3 sur la molécule **M2** et l'atome de fluore sur la molécule **M6** accentue l'électronégativité et l'encombrement stérique ce qui est en faveur de la sélectivité pour la COX-2 (25), ça peut de même entraver l'accès des substrats au site de liaison de l'ATP au niveau du site actif de la PDK1 (26).

Les publications antérieures ont orienté notre choix vers le groupement aniline qui a été incorporé dans notre étude en position X2 et X3 respectivement sur les molécules **M5** et **M4** qui est un motif clé dans la conception des inhibiteurs de PDK1(27) en formant des liaisons hydrogène et des interactions hydrophobes avec les résidus spécifique de site actif de la cible renforçant ainsi l'affinité du ligand pour l'enzyme.

L'analyse approfondie de la littérature scientifique nous a inspiré d'introduire des groupements hydrophiles tel que le groupement hydroxyle, nitro, acide carboxylique en position X3 des molécules **M7**, **M8** et **M9** et en position X2 sur la molécule **M10** cela permet non seulement d'améliorer la solubilité et la biodisponibilité mais aussi de moduler l'activité du domaine PH (Pleckstrin Homology) de la PDK1.

En tenant compte des molécules connues comme ayant une activité plus marquée envers l'ADN Gyrase (28), nous avons remarqué l'utilisation courante du motif quinolone ce qui explique l'introduction du noyau quinolone sur la molécule **M11** en position X3.

La réduction de la substitution de CF<sub>3</sub> en CF<sub>2</sub>H sur le noyau pyrazole de la molécule **M14** permet une meilleure interaction avec la COX-2 (29), de même pour les modifications apportées à ce niveau dans les molécules **M13**, **M15**, **M17**, **M19** et **M22** en jouant sur l'électronégativité et l'encombrement stérique (30).

La revue bibliographique a mis en évidence l'intérêt du groupement nitrile dans la stabilisation du complexe ligand-ADN Gyrase en déplaçant les molécules d'eau du site de liaison établissant ainsi des interactions directes et indirectes avec l'enzyme (31). Les antibiotiques comportant un groupement nitrile montrent une activité améliorée et une résistance bactérienne réduite (32). Il peut influencer aussi l'interaction avec la PDK1 notamment au niveau du PIF-Pocket (33). Tout cela justifie son introduction en position X3 et X1 respectivement sur les molécules **M12** et **M20**.

Le remplacement du groupement Phényl-sulfonamide en position X2 par un groupement glycinamide sur les molécules **M16**, **M17**, **M19**, **M20**, **M21** et **M22** était orienté par des études précédemment rapportées par la littérature qui disent que, étant un fragment hydrophile de petite taille, il peut potentiellement interagir avec des résidus polaires ou former des liaisons hydrogènes au sein du PIF-Pocket de la PDK1(34). De plus il est optimal tout comme le fragment 1-(aminométhyl) urée sur la molécule **M15** cette entité chimique comportant à la fois un groupement amine primaire et une fonction urée pour la formation des liaisons hydrogènes avec les résidus clés du site actif de l'ADN Gyrase B inhibant efficacement l'activité ATPase de ce dernier (35,36).

### 4.1.3. Affinité et interactions

La diminution de l'énergie d'amarrage est corrélée à une augmentation de l'affinité du ligand pour sa cible. Les résultats présentés dans le tableau I de l'annexe 1 montrent que les composés proposés ont des énergies d'amarrage avec l'ADN Gyrase comprises dans l'intervalle [-6,8 à -10,2] kcal/mol. En comparaison avec le célécoxib (utilisé comme référence avec une énergie de -7,7 kcal/mol), on observe une amélioration seulement pour les molécules **M2**, **M3**, **M11**, **M12**, **M15**, **M17**, **M19**, **M20**, **M21** et **M22**, tandis que l'énergie la plus élevée est attribuée à la molécule **M5** (-6,7 kcal/mol). D'après le tableau II de l'annexe 1, les énergies de liaison avec la COX2 se situent principalement entre -8.9 et -12.0 kcal/mol, Uniquement la molécule M10 (-9.7) qui a une valeur égale à la référencé, cependant chacune des molécules **M4**, **M5**, **M6**, **M7**, **M8**, **M9**, **M12**, **M13**, **M14** et **M18** a présenté une énergie de liaison élevée en particulier la molécule M18 (-8.9kcal/mol). Concernant les résultats du tableau III de l'annexe 1 qui représente l'énergie d'amarrage avec la PDK1, on note que toutes les molécules ont été améliorées mis à part la molécule **M14** qui montre l'énergie de liaison la plus basse (6.8kcal/mol).

La littérature scientifique identifie les résidus SER530, ARG120, VAL523, TYR385 ET ARG513 comme composants essentiels du site actif de la COX-2. Nos analyses de modélisation moléculaire (BIOVIA Discovery Studio) ont confirmé l'interaction du célécoxib avec ces résidus critiques ainsi qu'avec d'autres acides aminés périphériques (LEU 359, LEU 117, MET 535, LEU5 31, MET 113, ILE 345, TYR 355, LEU 93, VAL 116, ALA 527, VAL 349, GLY 526) (37). Pour l'ADN gyrase, les principaux résidus qui forment le site actif sont : TYR 122, HIS 78, ARG 32, PHE 79, ASP 73, GLY 77, ILE 78, THR 165, ARG 136 . En ce qui concerne la PDK1, les résidus essentiels constituant le site actif sont LYS 111, GLU 130, ASP 223, THR 222, TYR 126, ASN 221 (38).

Selon les références la force de l'interaction est déterminée par la distance séparant les résidus de cible et le groupement fonctionnel du ligand ainsi, une distance comprise entre 2.5 et 3.1 traduit une interaction forte, entre 3.1 et 3.55 une interaction intermédiaire et au-delà de 3.55 une interaction faible. Il a été démontré dans plusieurs études que les liaisons hydrogène favorisent l'interaction entre le ligand et la protéine réceptrice en augmentant leur affinité mutuelle (39).

Selon les études publiées, les liaisons hydrogène sont très intéressantes pour l'augmentation de l'affinité du ligand envers la protéine réceptrice (40).

**Pour l'ADN gyrase (3U2D) :** 2 liaisons hydrogène fortes ont été établies par le célécoxib avec le résidu THR 173 ( $d=2,85 \text{ \AA}$  ;  $d=2,24 \text{ \AA}$ ), Cependant uniquement les 2 molécules **M6** et **M16** ont formé avec le même résidu une seule liaison hydrogène forte : **M6** ( $d=2.43 \text{ \AA}$ ) et **M16** ( $d=2.40 \text{ \AA}$ ), la molécule **M16** a formé aussi 3 liaisons hydrogène fortes avec ASP 81 ( $d=1.98 \text{ \AA}$ ,  $d=2.25 \text{ \AA}$ ,  $d=2.94 \text{ \AA}$ ). En outre les 2 molécules **M1** et **M18** ont formé 2 liaisons hydrogène fortes avec l'ARG84 : la molécule **M1** ( $d=2.81 \text{ \AA}$ ,  $d=2.88 \text{ \AA}$ ), **M18** ( $d=2.85 \text{ \AA}$ ,  $d=2.57 \text{ \AA}$ ), mais les molécules **M3**, **M4** et **M5** ont montré une liaison hydrogène forte avec ARG 84 : la molécule **M3** ( $d=2.56 \text{ \AA}$ ), **M4** ( $d=2.15 \text{ \AA}$ ), **M5** ( $d=2.75 \text{ \AA}$ ). Et seulement les molécules **M2**, **M11**, **M17** et **M19** ont présenté une liaison hydrogène forte avec l'acide aminé ASN 54 : la molécule **M2** ( $d=2.26 \text{ \AA}$ ), **M11** ( $d=2.73 \text{ \AA}$ ), **M17** ( $d=2.97 \text{ \AA}$ ), **M19** ( $d= 2.86 \text{ \AA}$ ). Et aucune liaison hydrogène n'a été observée avec les molécules **M7**, **M8**, **M9**, **M10**, **M12**, **M13**, **M14**, **M15** et **M21**.

On note que la molécule **M21** présente une liaison défavorable avec la cible étudiée, de ce fait, elle a été écartée de la série des molécules à activité antibactérienne.

Les molécules montrant les meilleures interactions mais aussi des énergies d'amarrage élevé vis-à-vis

de l'ADN gyrase sont respectivement : **M20, M3 et M2**.

**Pour la COX-2 (4M11) :** L'étude des profils de liaison a révélé des différences significatives entre le célécoxib et les nouvelles molécules testées. Le célécoxib a formé une liaison hydrogène forte avec ARG120 ( $d=2.53 \text{ \AA}$ ) tandis que les molécules **M3, M12, M15, M17, M18, M21 et M22** n'ont formé aucune liaison hydrogène. Les molécules **M5, M6, M7, M11 M13, M14 et M20** ont toutes montré une seule liaison hydrogène forte avec le même acide aminé que la référence : la molécule **M5** ( $d=2.31 \text{ \AA}$ ), **M6** ( $d=2.15 \text{ \AA}$ ), **M11** ( $d=2.41 \text{ \AA}$ ), **M13** ( $d=2.34 \text{ \AA}$ ), **M14** ( $d=2.63 \text{ \AA}$ ), **M20** ( $d=2.41 \text{ \AA}$ ) ; alors que les molécules **M4, M8, M9, M10 et M16** ont formé 2 liaisons fortes avec ce dernier, et la molécule **M1** a formé 3 liaisons hydrogène. En revanche uniquement la molécule **M2** a formé une seule liaison hydrogène forte avec SER 530 ( $d=2.81 \text{ \AA}$ ).

Et chacune des molécules **M11 et M16** a établi une liaison défavorable avec la COX2, en raison de cela, elles ont été exclues de la liste des molécules agissant sur cette cible.

En tenant compte des interactions et des affinités de liaison, les molécules qui présentent les meilleurs profils envers la COX2 sont : **M15, M2 et M1**.

**Pour la PDK1 :** le célécoxib n'a formé aucune liaison hydrogène avec la cible, cependant chacune des molécules **M2 et M19** ont établies 2 liaisons hydrogène fortes avec le résidu GLU 166 : la molécule **M2** ( $d=2.37 \text{ \AA}$ ,  $d=2.46 \text{ \AA}$ ), **M19** ( $d=2.77 \text{ \AA}$ ,  $d=1.81 \text{ \AA}$ ), alors que Les 2 molécules **M3 et M18** ont formé avec ce derniers une seule liaison hydrogène forte : **M3** ( $d=2.02 \text{ \AA}$ ), **M18** ( $d=3.04 \text{ \AA}$ ). Les molécules **M1, M4, M5, M6, M7, M8, M9, M10, M11, M12, M13, M14, M15, M16, M17, M20, M21 et M22** n'ont pas montré des liaisons hydrogènes avec les résidus de référence de la PDK1.

On note que la molécule **M4, M8 et M9** présentent chacune une liaison défavorable avec la PDK1, donc elles ont été écartées de l'ensemble des molécules identifiées comme actives sur la PDK1 dans le reste de notre étude.

En tenant compte des résultats obtenus, les molécules qui présentent les meilleurs profils Interactions envers la PDK1 sont respectivement : **M21, M12, M2 et M16**.

## 4.2. ADMET

La sélection d'un candidat médicament repose en grande partie sur la qualité de son profil ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité). Ainsi, afin de compléter l'analyse des

interactions moléculaires, une évaluation des propriétés pharmacocinétiques, physico-chimiques ainsi que des paramètres toxicologiques a été effectuée sur les composés ayant présenté les meilleures affinités vis-à-vis de l'ADN gyrase, la COX-2 et la PDK1 notamment **M1**, **M2**, **M3**, **M12**, **M15**, **M16**, **M20** et **M21** en utilisant le serveur pkCSM.

Selon les résultats obtenus, les valeurs de Log P sont comprises entre 3.07718 et 5.94992 suggèrent que les Molécules **M3**, **M12**, **M16** et **M21**, tout comme le célécoxib, présentent une lipophilie favorable conférant un bon profil ADME. En revanche, les molécules **M1**, **M2**, **M15** et **M20** dépassent la valeur seuil recommandée (>5) pour une absorption optimale, ce qui pourrait entraîner une faible solubilité aqueuse ainsi qu'une accumulation potentielle dans les tissus (41).

On note que toutes les molécules présentent une bonne absorption intestinale humaine (HAI), Cela facilite leur passage vers le site d'action en assurant une perméabilité intestinale optimale via les cellules CaCo-2 à l'exception des 3 molécules **M1**, **M20** et **M21** sachant que toutes les protéines d'efflux, les protéines de transport et les enzymes de conjugaison de phase 2 sont exprimées dans ces cellules (42).

Les 8 molécules garantissent une perméabilité cutanée modérée, ce qui les rendent adaptées à une administration transdermique contrôlée (43).

Les molécules **M1**, **M15**, **M16**, **M20** et **M21** sont substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) qui est un transporteur membranaire impliqué dans l'efflux des médicaments, ce qui peut réduire l'absorption intestinale et engendrer des interactions médicamenteuses complexes (44), et elles sont toutes inhibitrices de cette protéine tout comme la molécule de référence à l'exception de la molécule **M12** et **M16**. A noter que l'inhibition de la p glycoprotéine peut interférer avec la perméabilité, l'absorption et la rétention des médicaments (45), et que l'induction de la p- glycoprotéine est à l'origine de la réduction de la biodisponibilité du médicament (46).

Les volumes de la distribution obtenues montrent que les molécules **M1**, **M2**, **M15**, **M20** et **M21** présentent des volumes de distribution inférieurs à -0.15, cela suggère que ces molécules restent plutôt dans le plasma, et se caractérisent par une action rapide mais aussi élimination rapide. Tandis que les molécules **M3**, **M12** et **M16** ont des valeurs comprises entre -0.15 et 0.45 montrant une distribution modérée entre le sang et les tissus (47).

Comme le montre le tableau aucun des composés n'a démontré une capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique, ce qui pourrait restreindre leur usage dans le traitement des pathologies du

système nerveux central, tout en limitant le risque d'effets secondaires neurologiques (48).

L'inhibition de plusieurs iso-enzymes du cytochrome P450 notamment le CYP2C19 a été observée pour l'ensemble des composés étudiés, tandis qu'elles sont toutes inhibitrices des iso-enzymes CYP1A2 et CYP2C9 en exceptant respectivement les molécules **M20** et **M21** et la molécule **M16**. En revanche aucune de ces molécules inhibe le CYP2D6. Et elles le sont toutes sauf les molécules **M12** et **M21** pour le CYP3A4, ce qui peut engendrer des interactions médicamenteuses avec les médicaments substrats de ces iso-enzymes coadministrés. En outre, les molécules étudiées sont substrats de l'isoenzyme CYP3A4 à l'exception de la molécule **M16** qui est substrat de l'isoforme CYP2D6 d'où le risque des fluctuations des concentrations de ces derniers avec les inducteurs ou les inhibiteurs de ces isoenzymes (49).

Les molécules étudiées hormis la molécule **M21** ne sont pas substrat de L'OCT2, qui est un transporteur actif situé au niveau du tubule rénale et joue un rôle important dans l'excrétion des ions organiques (50), ce qui signifie que ces molécules sont éliminées par d'autres voies que la voie rénale, à l'exception de la molécule substrat qui peut s'accumuler dans les cellules rénales d'où le risque de néphrotoxicité.

Il s'avère que les molécules testées ne sont pas des inhibiteurs du canal HERG, ce qui exclut un risque d'arythmie cardiaque ou de cardiotoxicité (51), présentant de même un très faible potentiel allergisant ou irritant pour la peau. Cependant elles sont toutes hépatotoxiques ce qui nécessite une surveillance hépatique en cas d'utilisation (52).

Par ailleurs, la positivité au test Ames pour les molécules **M3**, **M15**, **M20** et **M21** indique qu'elles présentent un éventuel risque de mutagénicité (53), de ce fait, elles ont été écartées des étapes ultérieures de notre étude.

## 5. Conclusion

L'objectif de notre travail était de développer de nouvelles molécules dotées d'activités antibactérienne, anti-inflammatoire et anticancéreuse, tout en minimisant leurs effets indésirables potentiels. Ces molécules ont été développées dans le but d'inhiber spécifiquement et sélectivement l'ADN Gyrase, la COX2 et la PDK1, puis leur potentiel thérapeutique a été évalué par des approches de modélisation in silico. Pour cela, nous avons proposé une série d'analogues du célécoxib. Puis nous avons effectué le docking moléculaire pour les ligands afin d'évaluer leur affinité et prédire les interactions envers les trois cibles. Les résultats obtenus montrent que les molécules **M2**, **M3**, et **M20** présentent les meilleures

Affinités et interactions pour l'ADN Gyrase, et les molécules **M15**, **M2** et **M1** présentent les meilleures affinités et interactions envers la COX2 et que les molécules **M2**, **M12**, **M16** et **M21** présentent le meilleur profil d'interaction envers la PDK1 comparant au célécoxib. Quant aux propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologique évaluées par pkCSM, toutes les molécules présentent des profils adéquats et améliorés mis à part les molécules **M3**, **M15**, **M20** et **M21** qui sont exclus du reste de l'étude en raison de leur mutagénicité prouvé par le test AMES.

Les résultats obtenus de cette étude sont satisfaisants et peuvent être exploités pour la conception de nouvelles molécules antibiotique, anti-inflammatoire et anticancéreuse. La molécule **M2** se distingue par une affinité, des interactions avec les 3 cibles étudiées notamment l'ADN Gyrase, la COX2 et la PDK1 et un profil ADMET amélioré par rapport à la référence. D'autre part, la molécule **M1** a particulièrement présenté une affinité élevée, des interactions améliorées avec la COX2 et un profil ADMET optimisé au regard du célécoxib. En outre, la molécule **M12** a montré une affinité élevée un profil ADMET amélioré mais aussi des interactions les plus favorables avec la PDK1.

En conclusion, Ces résultats nous amènent à proposer la synthèse des molécules **M1**, **M2** et **M12**, et il serait pertinent de compléter cette étude par des investigations in vitro et in-vivo afin de confirmer leur potentiel biologique.

## Les références :

- 1- Karrassi K, Radi S, Ramli Y, Taoufik J, Mabkhot YN, Al-Aizari FA, Ansar M. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. *Molecules*. 2018 Jan 12 ;23(1):134.
- 2- Li, Guangchen, et al. « Pyrazole-Containing Pharmaceuticals: Target, Pharmacological Activity, and Their SAR Studies ». *RSC Medicinal Chemistry*, vol. 13, n° 11, 2022, p. 1300-21. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1039/D2MD00206J>.
- 3- Kumar, V.; Kaur, K.; Kumar Gupta, G.; Sharma, A.K. Pyrazole Containing Natural Products: Synthetic Preview and Biological Significance. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 735–753
- 4- Synthetic aspects, structural insights and pharmacological potential of pyrazole derivatives: an overview | Discover Applied Sciences [Internet]. [cité 17 mars 2025].
- 5- [Huanan Zeng](#) et al. Discovery of Novel Pyrazole Derivatives with Improved Crop Safety as 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase-Targeted Herbicides. *J Agric Food Chem.* 2023 Mar 8;71(9):3950-3959.
- 6- Ezzat M, Abd Razik B. Molecular Drug Design and Docking Study of Novel N-substituted Celecoxib Derivatives as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Acta Pharm Sci.* 2020 ;58
- 7- Vadivel E, Korgaonkar KU. Synthesis, Characterisation and Docking Studies of Metal (II) Complexes of Anti-inflammatory Drug Celecoxib. 2018;
- 8- HB Fung; HL Kuschenbaum. *Clin Therap.* 1999, 7, 1131-1157
- 9- 03012 and 2,5-Dimethyl-Celecoxib. *Biomolecules* 2021, 11, 1049
- 10- Güniz Küçükgül et al. Synthesis and Characterization of Celecoxib Derivatives as Possible Anti-Inflammatory, Analgesic, Antioxidant, Anticancer and Anti-HCV Agents. *Molecules* 2013, 18, 3595-3614.
- 11- Koselny K, Green J, Favazzo L, Glazier VE, DiDone L, Ransford S, Kryan DJ. Antitumor/Antifungal Celecoxib Derivative AR-12 is a Non-Nucleoside Inhibitor of the ANL-Family Adenylating Enzyme Acetyl CoA Synthetase. *ACS Infect Dis.* 2016 Apr 8;2(4):268-280.
- 12- David Izuchukwu Ugwu, Uchechukwu Christopher Okoro, Pius Onyeoziri Ukoha, Astha Gupta & Sunday N. Okafor (2018) Novel anti-inflammatory and analgesic agents: synthesis, molecular docking and in vivo studies, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33:1, 405-415
- 13- Rose PW, Bi C, Bluhm WF, Christie CH, Dimitropoulos D, Dutta S, et al. The RCSB Protein Data Bank: new resources for research and education. *Nucleic Acids Research.* 26 nov2012 ;41(D1) : D475-82.
- 14- Eswaramoorthy R, Hailekiros H, Kedir F, Endale M. In silico Molecular Docking, DFT Analysis and ADMET Studies of Carbazole Alkaloid and Coumarins from Roots of *Clausena anisata*: A Potent Inhibitor for Quorum Sensing. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry.* 31 déc 2021; 14:13-24.
- 15- Rahman A, Ali MT, Shawan MMAK, Sarwar MG, Khan MAK, Halim MA. Halogen-directed drug design for Alzheimer's disease: a combined density functional and molecular

- docking study. SpringerPlus. 12 août 2016; 5(1):1346.
- 16- Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*. 2009; 30(16):2785-91.
- 17- J. Eberhardt, D. Santos-Martins, A. F. Tillack, and S. Forli. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2021 Aug 23; 61(8):3891-3898.
- 18- O. Trott, A. J. Olson, AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading, *Journal of Computational Chemistry* 31 (2010) 455-461.
- 19- Pires, Douglas EV, et al. « pkCSM : Prédiction des propriétés pharmacocinétiques et de toxicité des petites molécules à l'aide de signatures graphiques ». *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 58, n° 9, mai 2015, p.4066-72. DOI.org(Crossref) ,<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.
- 20- arcel L Verdonk , Jason C Cole, Michael J Hartshorn, Christopher W Murray, Richard D Taylor. Improved protein ligand docking using GOLD. 2003 Sep 1; 52(4):609-23.
- 21- Zidar, Nace, et al. « Exploration de l'interaction des inhibiteurs de l'ADN gyrase N- (benzothiazol-2-yl)pyrrolamide avec le plancher lipophile du site de liaison à l'ATP GyrB : une étude de chimie médicinale et de QTAIM ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry* , vol. 109, juillet 2024, p. 117798. *ScienceDirect* , <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2024.117798>
- 22- Biondi, RM « La structure cristalline à haute résolution du domaine catalytique de PDK1 humain définit le site d'amarrage du phosphopeptide régulateur ». *The EMBO Journal* , vol. 21, n° 16, août 2002, p. 4219-28. DOI.org (Crossref) , <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf437>.
- 23- Busschots, Katrien, et al. « Inhibition sélective du substrat de la protéine kinase PDK1 par de petits composés qui se lient au site d'amarrage allostérique de la poche PIF ». *Chemistry & Biology* , vol. 19, n° 9, septembre 2012, p. 1152-63. PubMed ,<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2012.07.017>.
- 24- Prayaga Rajappan Krishnendu, Sonu Benny, Sunil Kumar, Jayalakshmi Jayan, Vaishnav Bhaskar, et al. structure-based approach to explore novel COX-2 inhibitors using pharmacophore modelling, 3D-QSAR analysis, virtual screening and dynamics simulation study, *Journal of Molecular Structure*, Volume 1295, Part 1, 2024, 136634, ISSN 0022-2860.
- 25- Ibrahim KS, Saleh ZA, Farrag A-RH, Shaban EE. Effets protecteurs du zinc et du sélénium contre la toxicité du benzène chez le rat. *Toxicologie et santé industrielle*. 2011 ;27(6) :537-545.
- 26- Xu, Liang, et al. « La capture de PDK1 auto-inhibée révèle le rôle régulateur du lieu, éclairant la conception d'inhibiteurs innovants ». *Journal of Chemical Information and Modeling* , vol. 64, n° 19, octobre 2024, p.7709-24. DOI.org(Crossref) ,<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c01392>.
- 27- Blanchard, Stéphanie, et al. « 2-Anilino-4-Aryl-8H-Purine Derivatives as Inhibitors of PDK1 ». *Bioorganic &*

- Medicinal Chemistry Letters*, vol. 22, n° 8, avril 2012, p. 2880-84. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.058>
- 28- Faure, Sébastien. « Les quinolones et fluoroquinolones ». *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 47, n° 480, décembre 2008, p. 49-53. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(08\)70096-X](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(08)70096-X).
- 29- Sakya, Subas M., et al. « Pyrazoles substitués par 5-hétéroatomes comme inhibiteurs canins de la COX-2. Partie III : Études de modélisation moléculaire sur la contribution de la liaison du 1-(5-méthylsulfonyl)pyrid-2-yl et du 4-nitrile ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 17, n° 4, février 2007, p. 1067-72. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.11.026>.
- 30- Penning, Thomas D., et al. « Synthèse et évaluation biologique de la classe 1,5-diarylpirazole des inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 : identification du 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzènesulfonamide (SC-58635, célécoxib) ». *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 40, n° 9, avril 1997, p. 1347-65. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1021/jm960803q>.
- 31- Wang, Yuanxun, et al. « Une étude du rôle des groupes nitrile dans les interactions protéine-ligand ». *Future Medicinal Chemistry*, vol. 10, n° 23, décembre 2018, p. 2713-28. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0252>.
- 32- Wang, Xi, et al. « Produits pharmaceutiques contenant du nitrile : cible, mécanisme d'action et leurs études SAR ». *RSC Medicinal Chemistry*, vol. 12, n° 10, 2021, p. 1650-71. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1039/D1MD00131K>.
- 33- Johnson, M. Catherine, et al. « Nouveaux inhibiteurs de l'isoquinolone PDK1 découverts grâce à la découverte de pistes par fragments ». *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, vol. 25, n° 7, juillet 2011, p. 689-98. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9456-7>.
- 34- Rettenmaier, T. Justin, et al. « Modulateurs allostériques à petites molécules de la protéine kinase PDK1 par amarrage basé sur la structure ». *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 58, n° 20, octobre 2015, p. 8285-91. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01216>.
- 35- Islam, Md Ataul, et Tahir S. Pillay. « Identification de composés antibactériens anti-ADN gyrase prometteurs par conception *de novo*, amarrage moléculaire et études de dynamique moléculaire ». *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, mai 2019, p. 1-12. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1617785>.
- 36- Kale, Ramesh R., et al. « Thiazolopyridone Ureas as DNA Gyrase B Inhibitors: Optimization of Antitubercular Activity and Efficacy ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 24, n° 3, février 2014, p. 870-79. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.12.080>.
- 37- Hou T, Wang J. Structure – ADME relationship: still a long way to go? Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. juin 2008;4(6):759-70.

- 38- Hidalgo IJ, Raub TJ, Borchardt RT. Characterization of the Human Colon Carcinoma Cell Line (Caco-2) as a Model System for Intestinal Epithelial Permeability.
- 39- Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer*. 1 janv 2002;2(1):48-58.
- 40- R C Wade, P J Goodford. The role of hydrogen-bonds in drug binding. *Prog Clin Biol Res*, 289 (1989), pp. 433-444.
- 41- Imberty A, Hardman K, Carver J, Perez S. Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*. 1 déc 1991; 1:631-42.
- 42- Hidalgo IJ, Raub TJ, Borchardt RT. Characterization of the Human Colon Carcinoma Cell Line (Caco-2) as a Model System for Intestinal Epithelial Permeability.
- 43- Tsakovska, Ivanka, et al. « Relations quantitatives structure-perméabilité cutanée ». *Toxicology*, vol. 387, juillet 2017, p. 27-42. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.06.008>.
- 44- Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer*. 1 janv 2002;2(1):48-58
- 45- Andrew Finch, Peter Pellans. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. 2014;37:137-9.
- 46- Md Lutful Amin. P-glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery. 2013 Aug 19;7:27-34.
- 47- Zhivkova, Zvetanka Dobрева, et al. « Analyse des relations structure-pharmacocinétique quantitatives des médicaments de base : volume de distribution ». *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, vol. 18, n ° 3, octobre 2015, p. 515. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.18433/J3XC7S>.
- 48- Rodrigues AD. Integrated Cytochrome P450 Reaction Phenotyping.
- 49- Guengerich FP. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. *Chem Res Toxicol*. 1 janv 2008;21(1):70-83.
- 50- Vandenberg JI, Perry MD, Perrin MJ, Mann SA, Ke Y, Hill AP. hERG K<sup>+</sup> Channels: Structure, Function, and Clinical Significance. *Physiological Reviews*. juill 2012;92(3):1393-478.
- 51- Johanna Störmer, Wilfried Gwin ner, Katja Derlin, Stephan Im menschuh, Song Rong, Mi-Sun Jang, Nelli Shushakova, Hermann Hal ler, Faikah Gueler, Robert Greite. A Sin gle Oral Dose of Diclofenac Causes Transition of Experimental Subclinical Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease. 2022 May 22; 10(5):1198.
- 52- Mortelmans K, Zeiger E. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. nov 2000;455(1-2):29-60.
- 53- Thilini Delungahawatta, Ashik Pokharel, Robert Paz, Christopher J Haas. Topical Diclofenac- Induced Hepatotoxicity. 2023 May 8; 13(3):108-112.

**Annexe1 :**

**Tableau I :** Energies d'amarrage, les acides aminés et les types de liaisons obtenues pour les molécules proposées au niveau du site actif de 3U2D (ADN gyrase).

<b>Molécule</b>	<b>Acides Aminés</b>	<b>Type de liaison</b>	<b>Distance (Å)</b>	<b>Affinité (Kcal/Mol)</b>
<b>M0</b> <b>Célécoxib</b> <b>(Référence)</b>	THR 173	H-Bond	2.85	-7.7
		H-bond	2.24	
	ASP 81	Halogen	3.23	
		Halogen	2.98	
		Halogen	2.90	
	ASN 54	Halogen	3.28	
	ARG 84	Pi-Cation	3.55	
	GLU 58	Pi-Anion	3.54	
ILE 86	Alkyl	5.34		
PRO 87	Pi-Alkyl	4.87		
<b>M1</b>	ARG 84	H-Bond	2.81	-7.7
		H-Bond	2.88	
		Halogen	3.35	
		Pi-Cation	3.62	
	GLU 58	Pi-Anion	4.48	
	ILE 86	Pi-Sigma	3.54	
		Pi-Alkyl	4.49	
PRO 87	Pi-Alkyl	5.47		
	Pi-Alkyl	4.49		
<b>M2</b>	ASN 54	H-Bond	2.26	-8
	ARG 84	Halogen	3.56	
		Pi-Cation	3.42	
	GLU 58	Pi-Anion	4.69	
ILE 86	Pi-Sigma	3.46		
	Pi-Alkyl	4.87		
<b>M3</b>	ARG 84	H-Bond	2.56	-8.7
		Halogen	3.64	

		Alkyl	4.69	
	PRO 87	C H-Bond	3.00	
		Alkyl	5.19	
	GLU 58	Halogen	2.95	
	ILE 86	Pi-Sigma	3.53	
		Pi-Alkyl	5.39	
		Pi-Alkyl	4.87	
<b>M4</b>	ARG 84	H-Bond	2.15	-7.3
	PRO 87	H-Bond	2.82	
		H-Bond	2.53	
	GLU 58	Halogen	3.02	
	ILE 86	Halogen	3.28	
		Pi-Anion	4.16	
		Pi-Anion	3.84	
		Alkyl	5.15	
<b>M5</b>	ARG 84	H-Bond	2.75	-6.7
	ILE 86	C H-Bond	3.45	
		Pi-Sigma	3.47	
		Pi-Alkyl	4.098	
	PRO 87	C H-Bond	3.02	
		Alkyl	4.74	
	GLU 58	Pi-Anion	4.88	
<b>M6</b>	THR 173	H-Bond	2.43	-7.3
	ASN 54	Halogen	3.26	
	ARG 84	Pi-Cation	3.66	
	GLU 58	Pi-Anion	3.96	
		Pi-Anion	4.07	
	ILE 86	Alkyl	5.10	
	PRO 87	Pi-Alkyl	5.03	
<b>M7</b>	ASP 81	Halogen	3.00	-7.3
<b>M8</b>	ASP 81	Halogen	2.95	-7.3
<b>M9</b>	ACUN LAISON EN COMMUN AVEC LA REFERENCE			-7.1

<b>M10</b>	ASP 81	Halogen	2.98	-7.4
<b>M11</b>	THR 173	Pi-Sigma	3.81	-8.0
	ASN 54	H-Bond	2.73	
		Amide-Pi Stacked	5.05	
		Amide-Pi Stacked	5.04	
	GLU 58	Pi-Anion	4.35	
		Halogen	3.23	
		Halogen	2.88	
ILE 86	Pi-Alkyl	5.20		
	Pi-Sigma	3.65		
PRO 87	C H-Bond	2.92		
	Alkyl	4.93		
<b>M12</b>	ASN 54	Halogen	3.23	-7.8
	ASP 81	Halogen	3.34	
	GLU 58	Pi-Anion	4.26	
		Pi-Anion	4.15	
	ARG 84	Pi-Cation	3.72	
	PRO 87	Pi-Alkyl	4.85	
ILE 86	Pi-Alkyl	4.99		
	Pi-Alkyl	4.78		
<b>M13</b>	ACUNE LIAISON EN COMMUN AVEC LA REFERENCE			-6.8
<b>M14</b>	ASP 81	Halogen	3.27	-7.5
	ASN 54	Halogen	3.29	
	GLU 58	Pi-Anion	4.44	
		Pi-Anion	4.00	
	ARG 84	Pi-Cation	3.74	
	PRO 87	Pi-Alkyl	4.95	
ILE 86	Pi-Alkyl	4.93		
	Pi-Alkyl	4.89		
<b>M15</b>	ASN 54	Amide Pi	4.92	-9.6
		Amide Pi	4.87	

	ILE 86	Pi-Sigma	3.97		
		Pi-Sigma	3.88		
		Pi-Alkyl	4.38		
	GLU 58	Pi-Anion	4.75		
	PRO 87	Alkyl	4.69		
<b>M16</b>	THR 173	H-Bond	2.40	-7.4	
		ASP 81	H-Bond		2.25
			H-Bond		1.98
	H-Bond		2.94		
	ARG 84	Halogen	3.54		
		Halogen	3.68		
		Pi-Cation	4.65		
GLU 58	Pi-Anion	4.17			
PRO 87	Alkyl	4.60			
<b>M17</b>	PRO 87	Alkyl	4.41	-9.0	
	ASN 54	Amide-Pi	4.92		
		Amide-Pi	4.59		
		H-Bond	2.97		
	ILE 86	Pi-Alkyl	4.68		
Pi-Sigma		3.84			
Pi-Sigma		3.88			
GLU 58	Pi-Anion	4.03			
<b>M18</b>	ARG 84	Halogen	3.63	-7.5	
		Alkyl	4.66		
		H-Bond	2.85		
		Halogen	3.23		
		H-bond	2.57		
	GLU 58	Halogen	3.08		
		Halogen	3.20		
		Halogen	2.93		
	PRO 87	C H-Bond	2.99		
Alkyl		5.18			

	ILE 86	Pi-Sigma	3.51	
		Pi-Alkyl	4.90	
<b>M19</b>	ARG 84	Alkyl	5.45	-8.9
		Halogen	3.60	
	GLU 58	Pi-Anion	4.72	
	ASN 54	H-Bond	2.86	
		Amide-Pi	4.75	
		Amide-Pi	4.84	
ILE 86	Pi-Alkyl	4.57		
	Pi-Sigma	3.88		
PRO 87	Alkyl	4.75		
<b>M20</b>	ARG 84	H-Bond	3.06	-10.2
	GLU 58	Pi-Anion	3.67	
	THR 173	Pi-Donor	3.20	
	ILE 86	Pi-Sigma	3.82	
		Pi-Sigma	4.54	
<b>M21</b>	GLU 58	Pi-Anion	4.31	-9.5
	ILE 86	Pi-Sigma	3.77	
		Pi-Alkyl	4.37	
<b>M22</b>	ASN 54	H-Bond	2.79	-9.6
		Pi-Amide	4.96	
		Pi-Amide	4.51	
	GLU 58	Pi-Anion	3.57	
	ILE 86	Pi-Sigma	3.89	
		Pi-Sigma	3.88	
		Pi-Alkyl	4.75	
	PRO 87	Alkyl	4.44	

**Tableau II** : Energies d'amarrage, les acides aminés et les types de liaisons obtenues pour les molécules proposées au niveau du site actif de 4M11 (COX 2).

Molécule	Acides aminés	Type de liaison	Distance (Å)	Affinité (kcal/mol)
<b>M0</b> <b>Célécoxib</b> <b>(Référence)</b>	ARG 120	Pi-Alkyl	5.01	-9.7
		Pi-Donor H-Bond	2.80	
		H-Bond	2.53	
	LEU 359	Pi-Alkyl	4.97	
	LEU 117	Alkyl	5.20	
	MET 535	Alkyl	4.61	
	LEU 531	Pi-Anion	5.02	
	MET 113	Pi-Sigma	4.00	
	ILE 345	Alkyl	3.36	
	TYR 355	Pi-Alkyl	4.94	
	LEU 93	Alkyl	5.38	
	VAL 116	Pi-Alkyl	5.25	
	ALA 527	PI-Alkyl	4.43	
		Pi-Sigma	3.36	
	VAL 349	Pi-Alkyl	4.83	
GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.71		
SER 530	C H-Bond	3.40		
<b>M1</b>	ARG 120	H-Bond	2.75	-10.4
		H-Bond	3.08	
		H-Bond	2.29	
		Alkyl	4.95	
		Pi-Alkyl	5.32	
	LEU 93	Pi-Sigma	3.49	
		Pi-Sigma	3.99	
		Pi-Alkyl	5.29	

	VAL 116	Alkyl	4.50	
		Pi-Sigma	3.65	
		Pi-Alkyl	4.91	
	TYR 335	Pi-Alkyl	5.21	
<b>M2</b>	SER 530	H-Bond	2.81	-10.7
		Halogen	3.54	
	VAL 349	Alkyl	4.02	
	ALA 527	Halogen	3.29	
		Pi-Alkyl	4.35	
	LEU 93	Pi-Alkyl	4.77	
		Alkyl	5.05	
	VAL 116	Pi-Alkyl	4.92	
		Pi-Alkyl	3.47	
<b>M3</b>	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.43	-10.2
		Amide-Pi Stacked	3.99	
	ALA 527	Pi-Alkyl	4.98	
		Pi-Sigma	3.70	
		Pi-Alkyl	4.82	
	LEU 359	Pi-Alkyl	5.46	
	ARG 120	Pi-Alkyl	5.00	
	VAL 116	Pi-Sigma	3.99	
	SER 530	Halogen	3.63	
	LEU 531	Alkyl	4.93	
		C H-Bond	3.06	
	ILE 345	Alkyl	3.98	
	VAL 349	Pi-Sigma	3.89	
		Pi-Sigma	3.90	
<b>M4</b>	VAL 349	Pi-Sigma	3.79	-9.0
	ALA 527	Pi-Alkyl	3.48	
		Pi-Alkyl		
	LEU 93	Pi-Alkyl	4.52	
	VAL 116	Pi-Alkyl	5.42	

	LEU 531	Pi-Alkyl	5.15	
	TYR 355	Pi-Alkyl	4.95	
	LEU 395	Pi-Alkyl	4.90	
	SER 530	C H-Bond	5.05	
	ARG 120	Pi-Alkyl	5.01	
		Pi-Donor	2.93	
		H-Bond	2.14	
		H-Bond	2.85	
<b>M5</b>	ALA 527	Pi-Sigma	3.69	-9.4
		Pi-Alkyl	4.55	
	MET 113	Pi-Sigma	3.99	
	LEU 359	Pi-Alkyl	5.03	
	ILE 345	Pi-Alkyl	5.46	
	ARG 120	Pi-Alkyl	5.03	
		H-Bond	2.31	
		Pi-Donor Hydrogen	3.02	
	VAL 116	Pi-Alkyl	5.14	
			4.42	
	TYR 335	Pi-Alkyl	5.03	
<b>M6</b>	ALA 527	Pi-Alkyl	4.55	-9.5
		Pi-Sigma	3.51	
	VAL 349	Pi-Sigma	3.76	
	ARG 120	Pi-Alkyl	5.05	
		Pi-Donor Hydrogen	3.04	
		H-Bond	2.15	
	VAL 116	Alkyl	4.61	
		Pi-Alkyl	5.16	
	LEU 93	Alkyl	5.49	
	TYR 355	Pi -Alkyl	4.93	
	ILE 345	Pi -Alkyl	5.30	
	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.78	

	SER 530	C H-Bond	3.29	
	LEU 531	Pi-Alkyl	5.11	
<b>M7</b>	LEU 93	Alkyl	5.33	-9.1
	LEU 531	Pi -Alkyl	5.22	
	LEU 359	Pi -Alkyl	4.80	
	SER 530	C H-Bond	2.23	
	VAL 349	Pi-Sigma	3.93	
	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.85	
	ALA 527	Pi-Sigma	3.36	
		Pi-Alkyl	4.62	
	ARG 120	C H-Bond	2.34	
		C H-Bond	2.57	
		H-Bond	2.49	
		Pi-Donor Hydrogen	2.84	
		Pi-Alkyl	5.01	
<b>M8</b>	SER 530	C H-Bond	3.42	-9.4
	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.82	
	VAL 349	Pi-Alkyl	4.88	
	ALA 527	Pi-Alkyl	4.48	
		Pi-Sigma	3.31	
	VAL 116	Pi-Alkyl	5.12	
	LEU 93	Pi-Alkyl	5.29	
	TYR 355	Pi-Alkyl	5.00	
		ARG 120	H-Bond	
		H-Bond	2.52	
		Pi-Donor Hydrogen	2.64	
		Pi-Alkyl	4.89	
	LEU 359	Pi-Alkyl	5.18	
<b>M9</b>	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.82	-9.3
	ALA 527	Pi-Alkyl	4.49	
		Pi-Sigma	3.31	

	VAL 349	Pi-Alkyl	4.87	
	ARG 120	Pi-Alkyl	4.89	
		Pi-Donor	2.64	
		H-Bond	2.53	
		H-Bond	2.63	
	VAL 116	Pi-Alkyl	5.11	
	LEU 93	Alkyl	5.28	
	TYR 355	Pi-Alkyl	5.00	
	LEU 531	Pi-Alkyl	4.84	
	LEU 359	Pi-Alkyl	5.19	
	SER 530	C H-Bond	3.37	
<b>M10</b>	LEU 359	Pi-Alkyl	4.99	-9.7
	LEU 117	Alkyl	5.37	
	LEU 531	Pi-Alkyl	5.05	
		Alkyl	4.96	
	ILE 345	Alkyl	3.75	
	VAL 349	Pi-Alkyl	4.92	
	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.95	
	ALA 527	Pi-Sigma	3.36	
		Pi-Alkyl	4.59	
	ARG 120	Pi-Alkyl	4.96	
		Pi-Donor	2.67	
		Hydrogen	2.39	
		H-Bond	2.44	
		H-Bond	3.69	
	TYR 355	Pi-Pi T-Shaped	5.21	
		Pi-Alkyl	5.03	
	LEU 93	Alkyl	5.23	
	VAL 116	Pi-Alkyl	5.07	
<b>M11</b>	ARG 120	H-Bond	2.41	-10.4
		Pi-Alkyl	4.92	

	LEU 531	Pi-Alkyl	4.99	
		Alkyl	4.49	
		C H-Bond	2.82	
		Halogen	3.45	
	ILE 345	Alkyl	4.16	
	VAL 116	Pi-Alkyl	4.87	
	ALA 527	Pi-Alkyl	4.77	
		Pi-Sigma	3.82	
		Pi-Alkyl	4.77	
	SER 530	Halogen	3.59	
<b>M12</b>	LEU 531	Pi-Alkyl	5.13	-9.6
	VAL 349	Pi-Alkyl	4.81	
		Pi-Alkyl	4.79	
	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.20	
	ALA 527	Pi-Alkyl	5.19	
		Pi-Alkyl	4.04	
		Pi-Sigma	3.55	
	TYR 355	C H-Bond	2.71	
	SER 530	H-Bond	3.43	
<b>M13</b>	VAL 349	Pi-Alkyl	4.58	-9.5
		Pi-Sigma	3.77	
	LEU 531	Pi-Alkyl	5.24	
	ILE 345	Pi-Alkyl	4.70	
	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.45	
	ALA 527	Pi-Sigma	3.73	
		Pi-Alkyl	4.33	
	TYR 355	H-Bond	3.05	
	VAL 116	Alkyl	4.33	
	ARG 120	Pi-Alkyl	5.35	
		Alkyl	5.00	
		H-Bond	2.34	
<b>M14</b>	LEU 359	Pi-Alkyl	5.33	-9.3

	ARG 120	H-Bond	2.63	
	VAL 349	Pi-Sigma	3.95	
		Pi-Alkyl	4.86	
	ALA 527	Pi-Sigma	3.70	
		Pi-Alkyl	4.01	
	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.28	
	TYR 385	H-Bond	2.23	
	LEU 531	Pi-Alkyl	5.19	
<b>M15</b>	ARG 120	Pi-Alkyl	4.98	-12.0
	VAL 116	Pi-Sigma	3.61	
	LEU 531	Alkyl	4.69	
		C H-Bond	3.23	
	ILE 345	Alkyl	4.12	
	VAL 349	Pi-Alkyl	4.79	
		Pi-Sigma	3.81	
	ALA 527	Pi-Sigma	3.71	
		Pi-Alkyl	4.48	
		Pi-Alkyl	5.43	
	GLY 526	Amide-Pi Stacked	3.86	
		Amide-Pi Stacked	4.53	
<b>M16</b>	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.90	-10.1
	ALA 527	Pi-Alkyl	4.62	
		Pi-Sigma	3.36	
	ARG 120	Pi-Alkyl	4.99	
		Pi-Donor	2.82	
		H-Bond	2.57	
		H-Bond	2.38	
	VAL 116	Alkyl	5.04	
		Alkyl	4.58	
	LEU 93	Alkyl	5.39	
	TYR 355	Pi-Pi T-Shaped	5.28	
		Pi-Alkyl	5.12	

	LEU 359	Alkyl	3.92	
		Pi-Alkyl	4.83	
	LEU 531	Pi-Alkyl	5.22	
	ILE 345	Alkyl	3.58	
	VAL 349	Alkyl	3.70	
		Pi-Alkyl	4.93	
<b>M17</b>	ALA 527	Pi-Alkyl	5.27	-11.2
		Pi-Alkyl	4.30	
		Pi-Alkyl	4.54	
	VAL 349	Pi-Alkyl	4.98	
		Pi-Alkyl	5.04	
	LEU 531	Alkyl	5.02	
	ILE 345	Alkyl	3.90	
	VAL 116	Pi-Sigma	3.76	
ARG 120	Pi-Alkyl	5.26		
TYR 355	Pi-Pi T-Shaped	5.01		
<b>M18</b>	ARG 120	Pi-Cation	3.84	-8.9
		C H-Bond	2.87	
		C H-Bond	2.42	
		Pi-Alkyl	5.28	
		Alkyl	5.14	
	VAL 116	Pi-Alkyl	4.67	
	Alkyl	3.80		
TYR 355	Pi-Alkyl	5.14		
<b>M19</b>	ALA 527	Pi-Sigma	3.71	-10.8
		Pi-Alkyl	4.31	
		Pi-Alkyl	5.31	
	GLY 526	Amide-Pi Stacked	4.62	
		Amide-Pi Stacked	3.83	
	VAL 349	Alkyl	3.61	
	Pi-Alkyl	5.17		
	Pi-Alkyl	4.71		

		Pi-Alkyl	5.45	
	ILE 345	Alkyl	4.33	
		Alkyl	4.99	
	LEU 359	Pi-Alkyl	5.26	
	LEU 531	H-Bond	3.55	
		Pi-Alkyl	5.23	
		Alkyl	4.48	
	VAL 116	Pi-Sigma	3.43	
	ARG 120	Pi-Alkyl	5.05	
<b>M20</b>	LEU 93	Pi-Alkyl	4.90	-10.1
		Pi-sigma	3.25	
		Pi-Sigma	3.74	
		Pi-Alkyl	3.59	
	VAL 116	Pi-Sigma	3.41	
		Pi-Sigma	3.85	
	TYR 355	Pi-Pi T-Shaped	4.80	
	ARG 120	Pi-Cation	3.63	
		Pi-Alkyl	5.48	
		H-Bond	2.41	
<b>M21</b>	ARG 120	Pi-Alkyl	5.17	-10.4
	TYR 355	Pi-Pi T-Shaped	5.13	
	VAL 116	Pi-Sigma	3.67	
	LEU 359	Pi-Alkyl	5.20	
	LEU 531	C H-Bond	3.16	
	VAL 349	Pi-Sigma	3.99	
		Pi-Alkyl	4.86	
	ALA 527	Pi-Alkyl	5.20	
		Pi-Sigma	3.90	
		Pi-Alkyl	4.68	
	GLY 526	Amide-Pi Stacked	3.88	
		Amide-Pi Stacked	4.83	
<b>M22</b>	ALA 527	Pi-Alkyl	4.72	-11.3

		Pi-Alkyl	4.12	
		Pi-Alkyl	5.05	
	LEU 531	Pi-Alkyl	5.40	
		Alkyl	4.84	
	VAL 349	Pi-Alkyl	5.02	
		Pi-Alkyl	4.93	
	ILE 345	Alkyl	3.93	
	VAL 116	Pi-Sigma	3.67	
	ARG 120	Pi-Alkyl	5.19	
	TYR 355	Pi-Pi T-Shaped	5.12	

**Tableau III** : Energies d'amarrage, les acides aminés et les types de liaisons obtenues pour les molécules proposées au niveau du site actif de 5HO8 (PDK1)

<b>Molécule</b>	<b>Acides aminés</b>	<b>Type de liaison</b>	<b>Distance (Å)</b>	<b>Affinité (Kcal/mol)</b>
<b>M0</b> <b>Célécoxib</b> <b>(Référence)</b>	VAL 96	Pi-Alkyl	4.48	-7.9
		Alkyl	5.05	
	LEU 212	Pi-Alkyl	5.22	
		Pi-Sigma	3.76	
	LEU 88	Pi-Alkyl	4.58	
	SER 160	Halogen	2.41	
	GLU 166	Pi-Anion	4.59	
	VAL 143	Alkyl	4.52	
ALA 109	Pi-Alkyl	4.97		
	Alkyl	3.69		
	Halogen	3.61		
LEU 159	Alkyl	4.29		
<b>M1</b>	VAL 96	Pi-Alkyl	4.43	-9.1
		Alkyl	4.15	
	LEU159	Pi-Alkyl	5.15	
	LEU 212	Pi-Alkyl	4.77	
	ALA 109	Pi-Alkyl	5.08	
LEU 88	Pi-Sigma	3.98		
	Pi-Alkyl	5.28		
<b>M2</b>	GLU 166	H-Bond	2.37	-9.3
		H-Bond	2.46	
	LEU 88	Pi-Sigma	3.81	
		Pi-Alkyl	4.50	
	LEU 212	Pi-Sigma	3.93	
Alkyl		5.31		

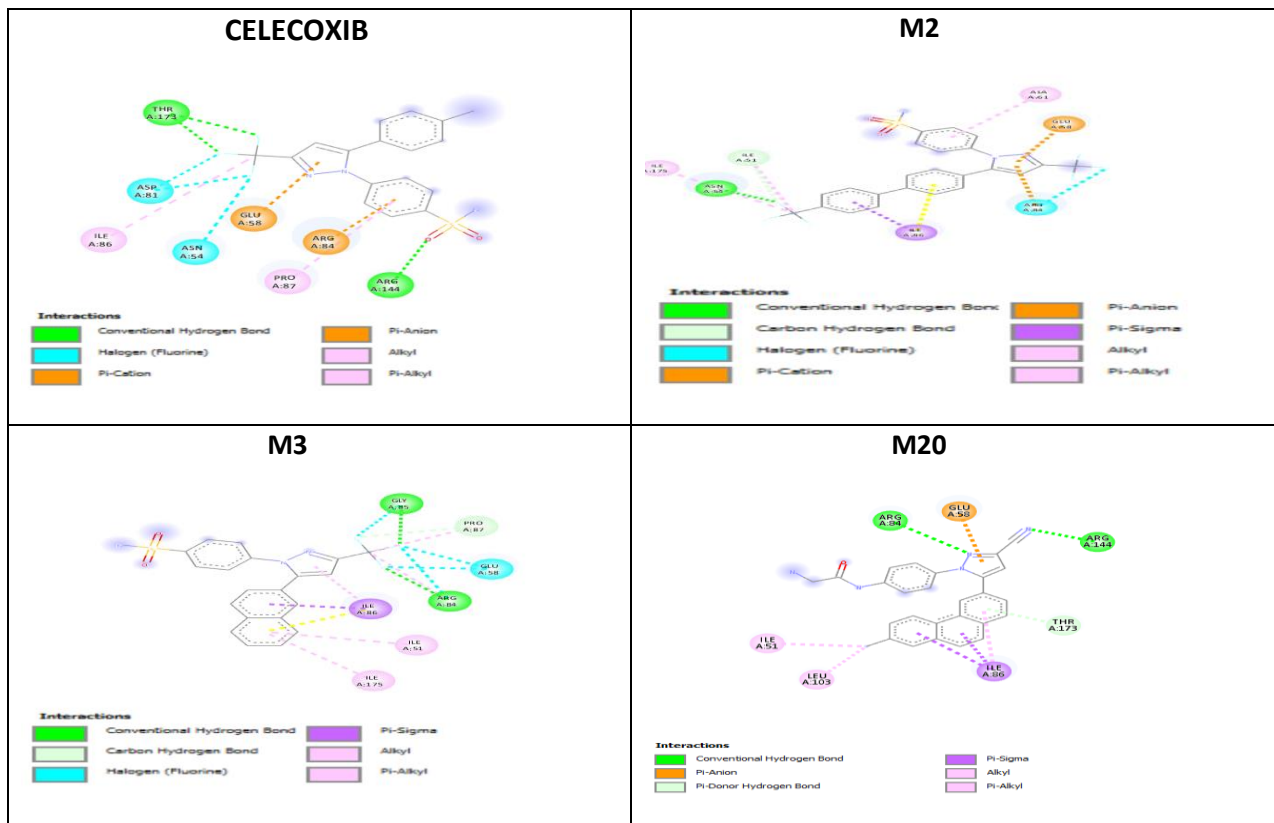
	LEU 159	Alkyl	4.83	
	VAL 96	Alkyl	4.53	
		Pi-Alkyl	5.07	
	ALA 109	Alkyl	4.29	
		Pi-Alkyl	4.51	
<b>M3</b>	LEU 212	Pi-Alkyl	4.57	-8.5
	ALA 109	Pi-Alkyl	4.86	
	LEU 88	Pi-Alkyl	4.25	
		Pi-Sigma	3.96	
	GLU 166	H-Bond	2.02	
<b>M4</b>	LEU 212	Pi-Sigma	3.68	-8.0
	ALA 109	Pi-Alkyl	5.09	
	VAL 96	Pi-Alkyl	4.61	
		Pi-Alkyl	4.84	
	LEU 159	Alkyl	4.83	
<b>M5</b>	VAL 143	Pi-Alkyl	5.42	-8.2
	SER 160	Halogen	3.39	
	LEU 212	Pi-Sigma	3.45	
		Pi-Alkyl	5.01	
	ALA 109	Pi-Alkyl	4.07	
	VAL 96	Pi-Alkyl	4.99	
	LEU 88	Halogen	3.42	
		Alkyl	4.44	
		Pi-Sigma	3.82	
	GLU 166	Pi-Anion	3.66	
<b>M6</b>	VAL 143	Pi-Alkyl	5.41	-8.7
	SER 160	Halogen	3.39	
	LEU 212	Pi-Sigma	3.45	
		Pi-Alkyl	5.01	
	ALA 109	Pi-Alkyl	4.07	
	VAL 96	Pi-Alkyl	4.99	
	LEU 88	Alkyl	4.44	

	GLU 166	Halogen	3.42	
<b>M7</b>	LEU 88	Pi-Alkyl	4.49	-8.2
	GLU 166	Pi-Anion	3.96	
	VAL 96	Pi-Alkyl	4.61	
	VAL 143	Alkyl	3.75	
	ALA 109	Alkyl	5.00	
	LEU 159	Pi-Alkyl	4.83	
	SER 160	Halogen	2.42	
	LEU 212	Alkyl Pi-Sigma	5.45 3.66	
<b>M8</b>	LEU 88	Halogen	3.31	-8.0
	GLU 166	Halogen	3.27	
		Halogen	3.34	
	VAL 96	Pi-Alkyl	4.21	
LEU 212	Pi-Alkyl	5.20		
<b>M9</b>	GLU 166	Pi-Anion	4.05	-7.9
	VAL 96	Pi-Alkyl	5.25	
		Pi-Alkyl	5.18	
	LEU 212	Pi-Alkyl	5.15	
LEU 88	Pi-Alkyl	5.14		
<b>M10</b>	GLU 166	Pi-Anion	4.45	-8.1
	VAL 96	Pi-Alkyl	4.67	
		Pi-Alkyl	5.40	
	ALA 109	Alkyl	3.98	
		Pi-Alkyl	4.88	
	SER 160	Halogen	2.59	
		Halogen	3.36	
	LEU 159	Alkyl	4.29	
VAL 143	Alkyl	4.79		
	LEU 212	Alkyl	5.37	
		Pi-Sigma	3.57	
Pi-Alkyl		5.28		

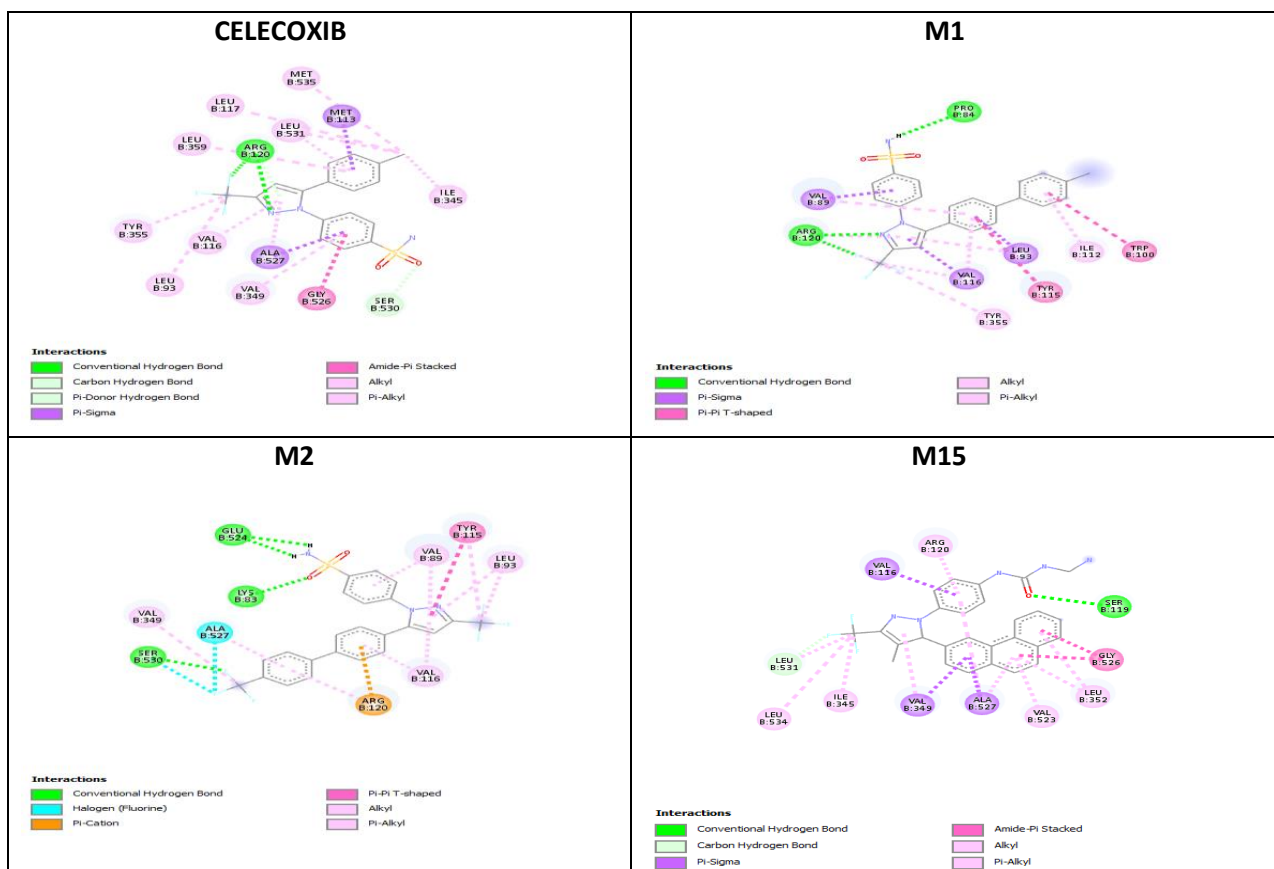
	LEU 88	Pi-Sigma	3.99	
<b>M11</b>	GLU 166	Pi-Anion	3.61	-8.1
		H-Bond	2.14	
	LEU 212	Alkyl	4.45	
	LEU 88	Alkyl	4.48	
Pi-Sigma		3.97		
Pi-Alkyl		5.36		
<b>M12</b>	ALA 109	Pi-Alkyl	4.12	-9.5
	LEU 212	Pi-Alkyl	3.70	
	LEU 88	Pi-Alkyl	4.70	
		Pi-Alkyl	4.72	
VAL 96	Pi-Alkyl	4.40		
<b>M13</b>	LEU 159	Pi-Alkyl	5.75	-8.8
	ALA 109	Pi-Alkyl	3.87	
	VAL 143	Pi-Alkyl	5.39	
	VAL 96	Pi-Alkyl	4.68	
	LEU 212	Pi-Alkyl	4.90	
		Pi-Sigma	3.81	
	LEU 88	Halogen	3.42	
		Alkyl	4.34	
Pi-Alkyl		4.38		
GLU 166	Pi-Anion	3.96		
<b>M14</b>	GLU 166	Pi-Anion	4.25	-6.8
	LEU 212	Pi-Sigma	3.96	
	LEU 88	Pi-Alkyl	4.61	
Pi-Alkyl		4.89		
<b>M15</b>	LEU 212	Pi-Alkyl	5.41	-8.8
		Pi-Sigma	3.83	
	LEU 88	Pi-Alkyl	4.96	
		Pi-Sigma	3.77	
Pi-Alkyl		5.39		
GLU 166	Halogen	3.33		

		Pi-Anion	3.68	
<b>M16</b>	LEU 159	Pi-Alkyl	5.36	-9.2
	VAL 96	Pi-Alkyl	4.37	
	ALA 109	Pi-Alkyl	4.27	
	LEU 212	Pi-Sigma	3.97	
		Pi-Alkyl	4.92	
	LEU 88	Halogen	3.16	
		Alkyl	4.13	
Pi-Alkyl		4.48		
Pi-Alkyl		4.48		
GLU 166	Pi-Anion	3.32		
<b>M17</b>	LEU 212	Pi-Sigma	2.11	-8.6
		Pi-Alkyl	3.75	
	LEU 88	Amide-Pi Stacked	5.10	
		Pi-Sigma	4.05	
		Pi-Alkyl	3.81	
		Pi-Alkyl	5.09	
	LEU 212	Pi-Sigma	5.29	
Pi-Alkyl		4.29		
GLU 166	Pi-Anion	3.08		
<b>M18</b>	LEU 88	Alkyl	4.11	-7.1
		Pi-Alkyl	4.71	
	GLU 166	H-Bond	3.04	
Pi-Anion		3.79		
<b>M19</b>	GLU 166	H-Bond	2.77	-8.3
		H-Bond	1.81	
	VAL 96	Pi-Sigma	3.87	
		Pi-Alkyl	4.91	
	ALA 109	Pi-Alkyl	4.83	
	LEU 88	Pi-Alkyl	5.04	
Pi-Alkyl		4.95		
ALA 109	Pi-Alkyl	4.83		

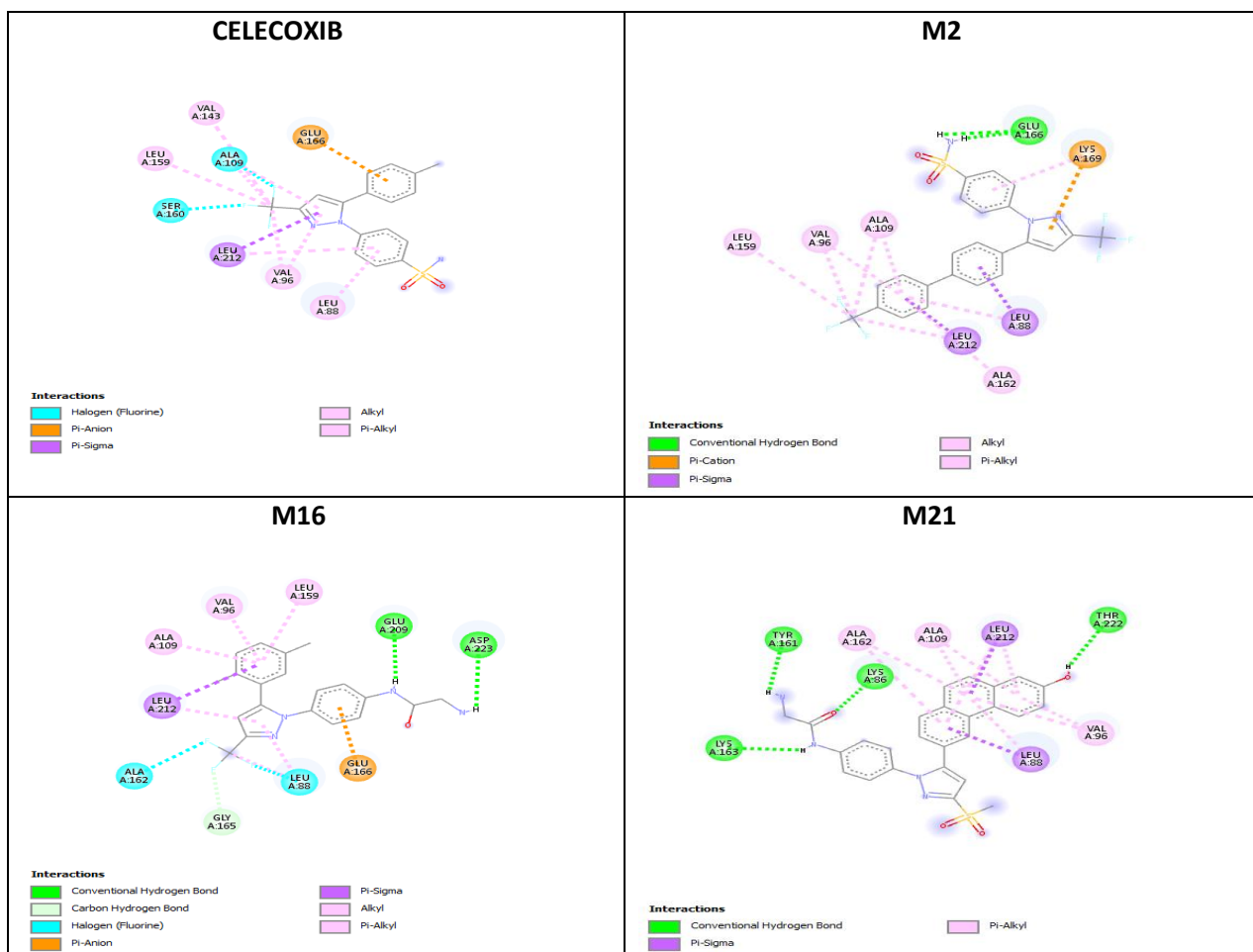
	LEU 212	Pi-Sigma Pi-Sigma	3.67 3.75	
<b>M20</b>	GLU 166	Pi-Anion	3.81	-9.4
	VAL 96	Pi-Alkyl Pi-Alkyl	5.14 4.21	
	LEU 212	Pi-Sigma Pi-Sigma Pi-alkyl	3.96 3.87 5.01	
	LEU 88	Pi-Alkyl Pi-Sigma Pi-Alkyl	5.22 3.83 5.11	
<b>M21</b>	LEU 212	Pi-Alkyl Pi-Sigma Pi-Alkyl	5.15 3.62 4.83	-10.1
	ALA 109	Pi-Alkyl Pi-Alkyl	4.29 5.42	
	LEU 88	Pi-Alkyl Pi-Sigma	4.88 3.94	
	VAL 96	Pi-Alkyl Pi-Alkyl	5.12 4.14	
<b>M22</b>	GLU 166	Pi-Anion Halogen Halogen	4.19 3.22 2.92	-8.7
	LEU 212	Pi-Sigma Pi-Alkyl Pi-Sigma	3.74 5.11 3.99	
	LEU 88	Pi-Alkyl Pi-Sigma Pi-Alkyl	5.26 3.80 5.08	



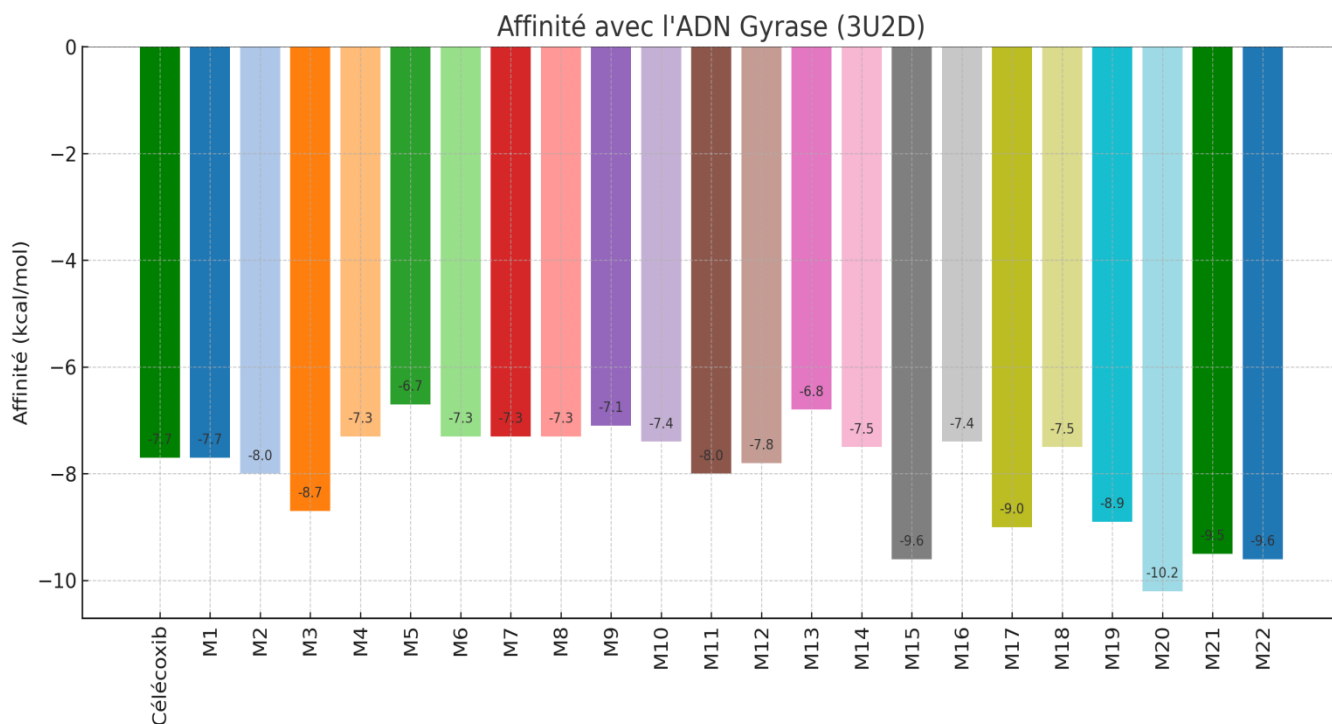
**Figure 1 :** types d'interactions en 2D de celécoxib et les molécules M2 , M3 Et M20 avec la cible ADN gyrase (3U2D) visualisé par BIOVIA DISCOVERY STUDIO .



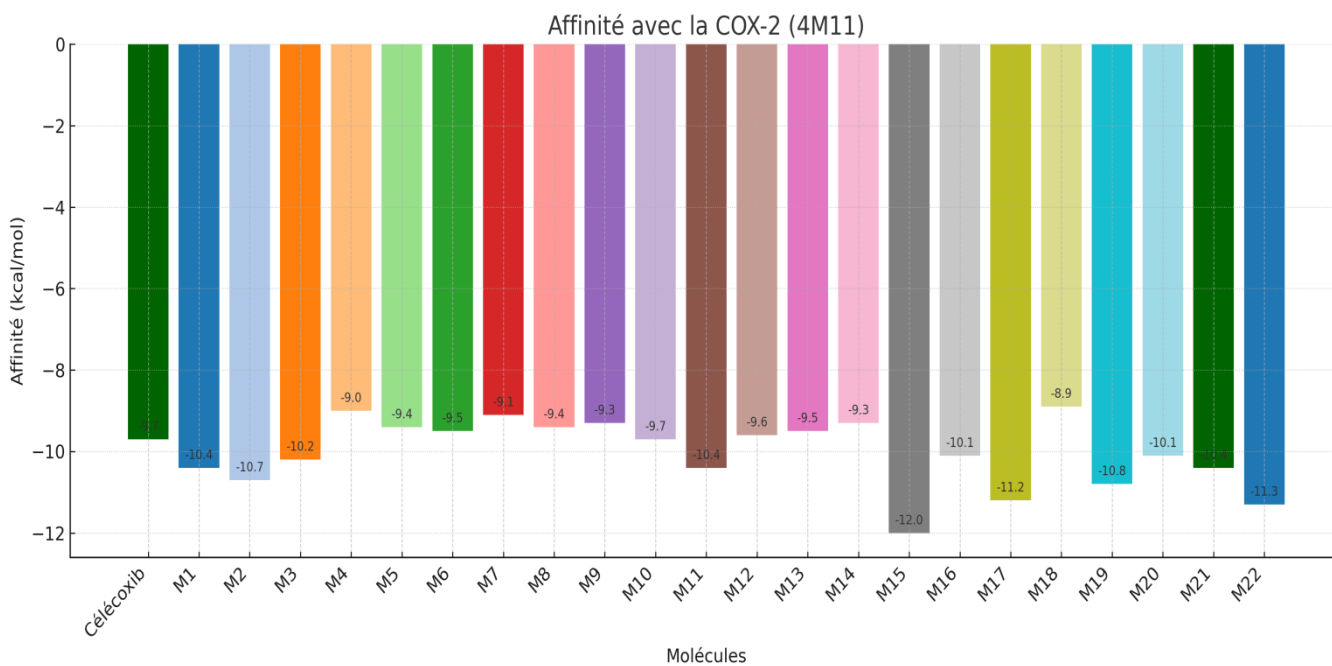
**Figure 2 :** types d'interactions en 2D de celécoxib et les molécules M1 , M2 et M15 avec la cible COX-2 (4M11) visualisé par BIOVIA DISCOVERY STUDIO .



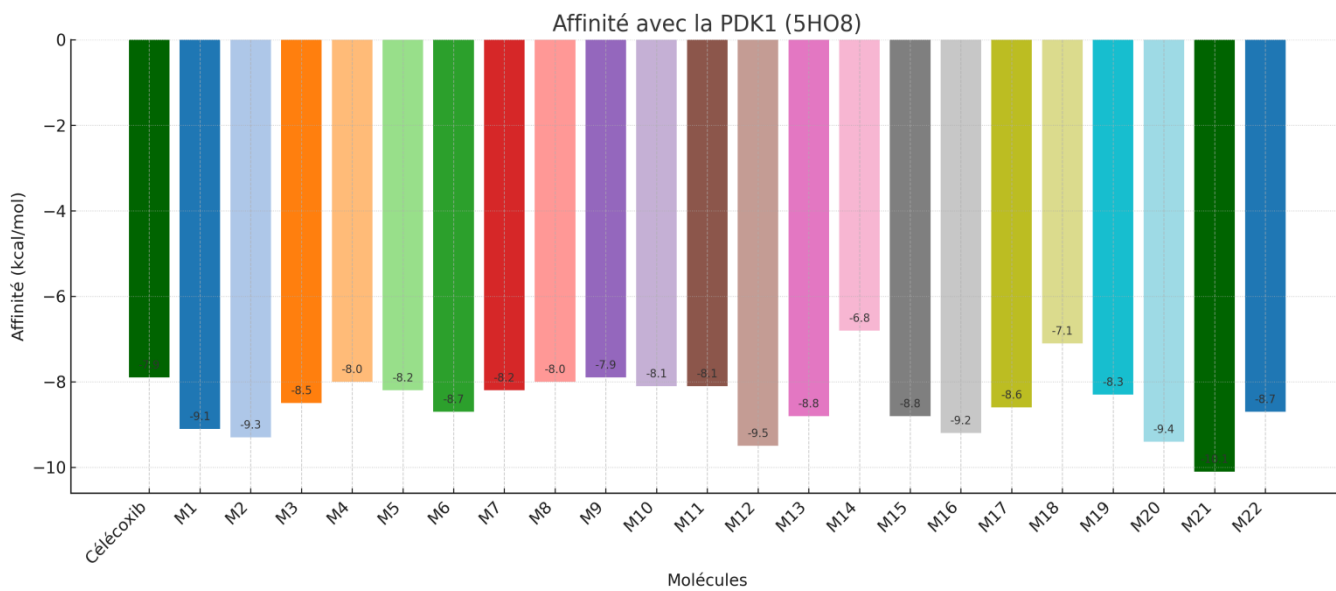
**Figure 3** : types d'interactions en 2D de celécoxib et les molécules M2, M16 et M21 avec la cible PDK1 (5H08) visualisé par BIOVIA DISCOVERY STUDIO .



**Figure 4 :** représentation graphique des énergies d'amarrage du célécoxib et les molécules proposées envers L'ADN gyrase (3U2D).



**Figure 5 :** représentation graphique des énergies d'amarrage du célécoxib et les molécules proposées envers la COX-2 (4M11).



**Figure 5 :** représentation graphique des énergies d’amarrage du célécoxib et les molécules proposées envers la PDK1 (5H08).