

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

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 والبحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

Département de Pharmacie

N° D'ordre :

٢٠٢٤/٢٠٢٥

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 : 29/06/2025

Sous le Thème

**Etude de nouveaux dérivés des hétérocycles azotés à six sommets et
prédiction de leur activité biologique**

Réalisé par :

HAMADOUCHE Liza
HAMICHE Dihia
HAMIDI Meriem

Encadrées par :

Pr HADHOUM

Membres du jury :

Dr. IBOUKHOULEF S.	MAHU en Hydro-Bromatologie	UMMTO	Présidente
Pr. HADHOUM N.	MCA en Chimie Thérapeutique	UMMTO	Rapporteur
Dr. LAHMEK K.	MAHU en Chimie Thérapeutique	UMMTO	Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2024/2025

Etude de nouveaux dérivés des hétérocycles azotés à six sommets et prédiction de leur activité biologique

Hamadouche Liza, Hamiche Dihia, Hamidi Meriem, Hadhoum Nadia

Correspondance : heterocycleazote6s@gmail.com ;

*Laboratoire de chimie thérapeutique, Département de pharmacie, Faculté de médecine, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Mots clés : pipérazine, PI3K, cancer, docking, DFT, ADMET

Abstract

In order to develop new anticancer agents targeting the PI3K pathway, we designed in silico a series of 30 novel heterocycles starting with piperazine as the basic structure. This was modified by grafting an imidazole core as well as various functional groups, such as trifluoromethyl (CF₃), known to improve bioavailability, and hydroxyl group (OH), which can enhance hydrogen interactions with the biological target and improve aqueous solubility. A multidisciplinary approach was adopted, combining molecular docking, pharmacokinetic and toxicological parameter prediction (ADMET), and density functional theory (DFT). The docking results showed that compound 27 had the best binding affinity to the target (-10.2 kcal/mol), very close to that of the reference compound taselisib (-10.5 kcal/mol). Furthermore, ADMET analysis and DFT calculations revealed that compounds 10 and 28 have good pharmacological safety and favorable electronic reactivity, positioning them as promising candidates for future research.

Résumé

Afin de développer de nouveaux agents anticancéreux ciblant la voie PI3K, nous avons conçu in silico une série de 30 molécules à partir de la pipérazine comme structure de base. Celle-ci a été modifiée par greffage d'un noyau imidazole ainsi que de différents groupements fonctionnels tels que le trifluorométhyle (CF₃) connu pour améliorer la biodisponibilité, et le groupe hydroxyle (OH) qui peut renforcer les interactions hydrogène avec la cible biologique et améliorer la solubilité aqueuse. Une approche multidisciplinaire a été adoptée, combinant le docking moléculaire, la prédiction des paramètres pharmacocinétiques et toxicologiques (ADMET), ainsi que la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Les résultats du docking ont montré que le composé 27 présentait la meilleure affinité pour la cible (-10,2 kcal/mol), très proche de celle du composé de référence, le taselisib (-10,5 kcal/mol). Par ailleurs, l'analyse ADMET et les calculs DFT ont révélé que les composés 10 et 28 présentent une bonne sécurité pharmacologique ainsi qu'une réactivité électronique favorable, ce qui les positionne comme des candidats prometteurs pour de futures recherches.

1. Introduction

Les hétérocycles azotés, particulièrement ceux comportant un cycle à six chaînons représentent des composés d'un intérêt majeur dans le développement de nouveaux composés actifs notamment les anticancéreux [1]. Ces structures, incluant les pyridines, pyrimidines, pyrazines, triazines et leurs dérivés, constituent le squelette de base de nombreux médicaments anticancéreux actuellement utilisés en clinique et de molécules candidates prometteuses. La présence d'atomes d'azote dans ces cycles aromatiques confère des propriétés physico-chimiques et biologiques spécifiques, telle qu'une meilleure hydrosolubilité, formation des liaisons hydrogène, et une affinité accrue pour diverses cibles biologiques impliquées dans la prolifération cellulaire tumorale [2].

Ces composés hétérocycliques azotés ont émergé comme des candidats promoteurs pour la prise en charge du cancer qui demeure un défi thérapeutique majeur du XXI^e siècle. Ces molécules, dont le développement a été accéléré par les progrès en chimie médicinale et en biologie structurale, offrent un potentiel antitumoral notable grâce à leur capacité à inhiber de manière sélective les voies de signalisation oncogéniques, en modulant des cibles clés de la carcinogénèse comme les kinases de la voie PI3K (phosphoinositide 3-kinase) /AKT (protéine kinase B) / mTOR (*La protéine mammalian target of rapamycin*) [3], [4] les topoisomérases (ADN-topo I/II) et les régulateurs du cycle cellulaire (CDKs) [5], [6].

Cependant, les contraintes liées au développement pharmaceutique comme le coût élevé (estimé à plus de 2,5 milliards USD par médicament approuvé), le taux d'échec élevé (supérieur à 90 % en phase clinique) et les délais prolongés (10-15 ans) ont favorisé le recours à des approches *in silico* [7]. Ces approches permettent une exploration rationnelle des structures moléculaires candidates, une prédiction affinée des interactions ligand-cible (docking moléculaire, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)) et une optimisation précoce des propriétés ADMET (*Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité*), réduisant ainsi les cycles itératifs de synthèse-essai [8].

Dans ce contexte, s'articule l'objectif principal de notre travail portant sur le développement d'une nouvelle série de dérivés des hétérocycles azotés à six chaînons et de prédire leur probable effet inhibiteur du PI3K, à travers une approche *in silico* appelée l'amarrage moléculaire (docking). Cette dernière permet non seulement d'identifier les composés candidats prometteurs, mais aussi de comprendre leur mode d'interaction avec les cibles biologiques.

Notre étude vise à établir des relations fiables entre les caractéristiques structurales des hétérocycles azotés et leur activité anticancéreuse, fournissant ainsi une base solide pour la conception de nouveaux agents thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérés contre diverses formes de cancer.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Docking moléculaire

2.1.1 Cible biologique

Dans notre étude, nous avons choisi la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) comme cible, cette dernière est connue pour son implication dans la croissance cellulaire, son blocage permet de ralentir la progression tumorale [9]. Nos molécules à base de pipérazine sont conçues pour bloquer cette enzyme en perturbant ainsi la voie de signalisation responsable de la survie et de la multiplication des cellules tumorales, car il a été démontré que la structure de la pipérazine optimise l'interaction avec la PI3K, offrant une stratégie potentielle contre le cancer [9]. La structure tridimensionnelle de la cible a été téléchargée à partir de la base de données *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) ayant le code (PDB : 8EXL), sa structure a été déterminée par diffraction des rayons X avec une résolution de 1,99 Å, elle est d'origine humaine, c'est la macromolécule PI3K co-cristallisée avec le ligand taselesib. Nous avons préparé la cible à l'aide de Autodock tools pour le docking moléculaire en éliminant les parties non protéiques (ligands non pertinents, molécules d'eau), et en ajoutant des atomes d'hydrogène. Taselesib a été retenu comme référence pour le docking moléculaire. Le site actif a été identifié par le même logiciel pour le centre du grille box nous avons : X= -16.236, Y= 14.459, Z =29.091 avec une taille de la box égale à 40 Å [10].

2.1.2 Ligands

Dans notre étude, nous avons utilisé le complexe PI3K-Taselisib comme modèle structural. Trente ligands potentiels (P1-P30) conçus à partir de la pipérazine, ont été dessinés à l'aide de *ChemDraw 2004*, puis convertis en structures tridimensionnelles avec Chem3D. Ces molécules ont ensuite été optimisées géométriquement par minimisation de l'énergie en utilisant le logiciel Avogadro afin de trouver la conformation la plus stable énergétiquement, avant d'être exportées sous format PDB pour les analyses ultérieures [10].

Nous avons vérifié l'état d'ionisation des molécules étudiées au pH physiologique (pH=7.3) sur la plateforme Chemaxon (<https://chemaxon.com/calculators-and-predictors>) [11].

2.1.3 Protocole du docking moléculaire

Notre protocole de docking a débuté par une étape cruciale de validation : le redocking du ligand co-cristallisé de référence, suivi du calcul du RMSD (*root mean square deviation*) et de l'analyse des interactions moléculaires avec BIOVIA Discovery Studio. Une fois le protocole validé, nous avons préparé les protéines cibles (nettoyage des structures PDB, ajout d'hydrogènes polaires et conversion en PDBQT) et les ligands (conversion des molécules P1-P30 en PDBQT). Le docking a été paramétré en définissant une Grid Box sur le site actif, avec enregistrement des coordonnées spatiales et création du fichier de configuration. Les calculs ont été effectués avec Autodock Vina via la commande CMD, et les résultats ont été extraits des fichiers log pour analyse et visualisation des interactions [12].

2.2. Étude ADMET in silico

Le profil pharmacocinétique et toxicologique des molécules a été prédit à l'aide de l'ADMETsar3.0 (<https://lmmd.ecust.edu.cn/admet3/>), évaluant les propriétés physico-chimiques, absorption et perméabilité, distribution tissulaire, métabolisme et interactions enzymatiques, excrétion et toxicité potentielle [13].

Parallèlement, la dose létale médiane (LD50) a été estimée via Protox3.0 (<https://tox.charite.de/protox3/>), une plateforme dédiée à la prédiction de toxicité aiguë [14], par ailleurs le modèle *Boiled-Egg* élaboré à l'aide de SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), a permis d'évaluer trois paramètres clés qui sont le passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), la perméabilité intestinale et les interactions avec la P-glycoprotéine [15]. Cette analyse préliminaire permet de sélectionner les candidats les plus prometteurs, en équilibrant l'efficacité thérapeutique et la sécurité d'emploi.

2.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Les calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été réalisés à l'aide des logiciels GaussView et Gaussian 09. GaussView a été utilisé à la fois pour construire et préparer les structures moléculaires, ainsi que pour configurer et lancer les calculs quantiques via Gaussian 09 ; en utilisant le type de tâche « optimisation + fréquences » (Opt+Freq), qui permet d'obtenir la géométrie la plus stable. Les méthodes de DFT utilisées sont le modèle hybride à trois paramètres de Becke, Lee-Yang-Parr B3LYP avec spin par défaut (default spin) avec l'ensemble de base 6-31G, permettant les optimisations de géométrie et les analyses des orbitales moléculaires HOMO (la plus haute orbitale moléculaire occupée) et LUMO (la plus basse orbitale moléculaire non occupée), pour évaluer la stabilité et les propriétés

électroniques des composés étudiés. Les visualisations des résultats des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO ont été effectuées à l'aide de GaussView 5.0 [16]

3. Résultats

3.1. Docking moléculaire

Pour valider notre protocole de docking, nous avons réalisé un redocking pour le ligand co-cristallisé dans le site actif du PI3K et calculé le RMSD, nous avons obtenu une valeur de RMSD égale à 0,8733 Å qui est clairement inférieur à 2 Å ce qui valide notre protocole de docking [17].



Figure 1 : Superposition de la conformation du ligand de référence (Rose) et le ligand expérimental (jaune).

Les résultats du docking moléculaire incluant l'énergie d'amarrage, les différentes interactions prédites au niveau du site actif sont résumées dans les tableaux récapitulatifs ci-dessous (Tableau I, II, III, IV, V et VI) et les figures 2, 3, 4, 5 et 6.

Tableau I. Résultats du docking moléculaire et interactions prédites ligand / PI3K des molécules 1-5.

Molécule	Nombre de liaisons hydrogènes	Liaisons hydrogènes	Autres interactions	L'énergie d'amarrage (kcal/mol)
1	3	His670(NH- F, d=2.64) / His670(NH-F, d=2.37) Leu755(CO-NH, d=2.66)	Van der Waals : Gln815 / Pi Alkyl : Phe666 Halogène : Ser629, Ser629 Amide-Pi Stacked : Leu814	-8.2
2	6	Cys838(NH-O, d=2.13) / Pro835(OH-O, d=2.65) Ile633(NH-N, d=2.77) / Arg818(NH-O, d=2.97) Gly837(CH-N, d=3.15) / Gly837(CH-O, d=3.46)	Halogène : Met811 / Alkyl : Met811 Pi-Alkyl : Leu632 / Pi-Pi T-Shaped : Phe666	-8.4
3	9	Asp933(NH-O, d=2.43) / Val851(CO-HN, d=1.88) Val851(CO-HC, d=3.45) / Val851(NH-F, d=2.05) Ser854(NH-N, d=2.19) / Ser854(O-NH, d=2.42)	Halogène : Glu849, Val851 Alkyl : Ile800, Pro778, Ile848, Ile932, Met922 Pi-Alkyl : Ile848, Tyr836, Ile932, Phe930	-8.9

		Ser854(OH-F, d=2.38) / Asn853(NH-N, d=2.80) Asp810(CO-HC, d=3.34)		
4	2	Val851(NH-F, d=2.60) Ser854(NH-N, d=2.42)	Alkyl : Ile932, Ile848, Met922, Cys838 Pi-Alkyl : Phe930, Tyr836, Ile932, Val850 Halogène : Glu849 Pi-Pi T shaped : Trp780 Pi-Sigma : Ile848	-10.0
5	3	His180(CH-F, d=3.44) Glu821(CO-HC, d=3.37) Arg274(CH-F, d=3.43)	Halogène : Gln825 Alkyl : Pro178, Ile181 Pi Alkyl : Arg274, Met278, Leu834, Val851 Pi-Sigma : Leu834	-8.6

Tableau II. Résultats du docking moléculaire et interactions prédites ligand / PI3K des molécules 6-10.

Molécule	Nombre de liaisons hydrogènes	Liaisons hydrogènes	Autres interactions	L'énergie d'amarrage (kcal/mol)
6	3	Gln630(CO-HN, d=2.14) / Ser629(O-HN, d=2.48) Ser629(O-HN, d=2.35)	Alkyl : Cys838, Leu814, Met811 Pi-Pi Stacked : Phe666	-8.8
7	6	Asn756(NH-N, d=2.84) / Cys838(O-HN, d=1.91) Ser629(CO-HN, d=2.43) / Gln630(CO-HN, d=2.16) Leu755(CO-HC, d=3.61) / Met811(CH-F, d=3.59)	Halogène : Leu814, Cys838, Met811 Alkyl : Leu632, Leu814, Met811 Pi Alkyl : His670, Ile633, Phe666 Pi-Pi Stacked : Phe666	-9.4
8	3	Cys838(CO-HN, d=2.71) / Met811(CO-HN, d=2.92) Met811(CO-HN, d=2.35)	Halogène : Ser629 Pi Alkyl : Arg662, Phe666	-8.2
9	4	Pro835(CO-HO, d=2.65) / Tyr836(CO-HO, d=2.24) Cys838(CO-HC, d=3.73) / Ser629(CO-HC, d=3.30)	Pi-Sigma : Ile633 / Pi-Pi T-shaped : Phe666 Van der Waals : Met811, Leu814, Leu755	-7.9
10	5	Gln630(NH-N, d=2.89) / Arg818(NH-O, d=2.47) Cys838(CO-HN, d=2.11) / Cys838(NH, d=2.83) Met811(CH-F, d=3.35)	Halogène : Leu814, Met811 Alkyl : Leu814, Met811 Pi-Alkyl : ARG818 Pi-Pi T-shaped : Phe666 / Pi-Cation : Lys271	-9.6

Tableau III. Résultats du docking moléculaire et interactions prédites ligand / PI3K des molécules 11-15.

Molécule	Nombre de liaisons hydrogènes	Liaisons hydrogènes	Autres interactions	L'énergie d'amarrage (kcal/mol)
11	2	Cys838(NH-O, d=2.15) / Ser629(CO-HN, d=2.30)	Alkyl : Leu814, Met811, Cys838 Pi-Sigma : Phe666	-8.1
12	3	Cys838(NH-N, d=2.53) / Met811(CO-HN, d=2.28) Met811(CH-OC, d=3.36)	Pi-Alkyl : Phe666, Leu814	-8.1
13	7	Leu632(NH-O, d=2.54) / Ile633(NH-O, d=2.1) Cys838(NH-N, d=2.72) / Ser629(O-H, d=2.89) Glu630(O-H, d=2.22) / Glu630(O-H, d=2.40) Tyr836(O-HC, d=3.58)	Alkyl : Met811, Leu814, Cys838, Arg818 Pi-Alkyl : Ile633	-8.2
14	3	Cys838(NH-O, d=2.17) Ser629(CO-HN, d=2.15) / Leu755(CO-HC, d=3.62)	Alkyl : Leu814, Met811, Cys838 Pi-Alkyl : Ile633	-8.0
15	3	Met811(O-HN, d=2.76) / Cys838(O-HO, d=2.74) His799(NH-N, d=2.45)	Pi-Alkyl : Leu755, Phe666 / Pi-Cation : His759 Pi-Anion : Glu849	-9.4

Tableau IV. Résultats du docking moléculaire et interactions prédites ligand / PI3K des molécules 16-20.

Molécule	Nombre de liaisons hydrogènes	Liaisons hydrogènes	Autres interactions	L'énergie d'amarrage (kcal/mol)
16	5	Gln928(NH-N, d=2.74) / Glu849(O-NH, d=2.14) Phe794(C-NH, d=2.89) / Glu821(O-CH, d=3.42) Arg281(NH2-NO2, d=2.41)	Alkyl : Arg852 Arg832 Pi-Anion : Glu821 Pi-Alkyl : His759, Phe794 Leu834 Leu279 Pro835	-8.5
17	6	Lys271(CO-HN, d=2.48) / Glu172(O-HN, d=2.70) Glu172(O-HN, d=2.40) / Ser275(CH-N, d=3.50) Glu821(O-HC, d=3.67) / Glu821(O-HC, d=3.40)	Pi-Alkyl : Arg832, Leu279, Leu834, Met278, Pro178, Ile181	-8.8
18	2	Asn756(NH- d=3.13) / Leu755(CO-HC, d=3.43)	Alkyl : Met811, Leu814, Cys838 Pi-Alkyl : Leu755 / Pi-Anion : Glu849 Pi-Cation : His759 / Pi-Pi T-shaped : His759	-8.7
19	3	Cys838(CO-HN, d=1.95) Cys838(CO-HN, d=2.55) Met811(CH-F, d=3.37)	Halogène : Leu814, Met811, Tyr836, Cys838 Alkyl : Leu814 / Pi-Alkyl : Met811 Pi-Cation : Phe666, Arg818, Lys271	-8.3
20	4	Asn853(NH-N, d=2.61) / Ser854(O-HN, d=2.46) Val851(CO-HN, d=1.86) / Val851(CO-HC, d=3.42)	Alkyl : Val850, Met922, Ile800, Pro778, Met772 Pi-Alkyl : Ile800, Ile848, Ile932	-8.7

Tableau V. Résultats du docking moléculaire et interactions prédites ligand / PI3K des molécules 21-25.

Molécule	Nombre de liaisons hydrogènes	Liaisons hydrogènes	Autres interactions	L'énergie d'amarrage (kcal/mol)
21	8	Leu632(NH-N d=2.74) / Gln630(CO-HN, d=2.28) Asn756(NH2-N d=2.72) / Asn756(H-NO2 d=1.92) His759(NH-NO2 d=2.52) / His670(NH-N d=2.2) Ile633(NH-N d=2.19) / Met811(O-C d=3.76/3.73)	Pi-Alkyl : Ile633, Leu632	-7.8
22	4	Glu849(O-HN, d=2.42) / Asn756(NH-N, d=2.44) Ser629(CO-HN, d=2.27) / Leu755(CO-HC, d=3.62)	Alkyl : Leu755, Leu839 Pi-Alkyl : Phe666, Ile633	-8.1
23	3	Gln630(CO-HN, d=2.23) His759(NH-O, d=2.31) / Asn756(NH- d=3.03)	Pi-Alkyl : Phe666, Leu755 / Pi-Sigma : Ile633 Pi-Anion : Glu849 / Cation : His759 Pi-Pi T-shaped : His759	-9.9
24	7	Lys924(NH3-O d=2.1) / Arg281(NH2-O d=2.69) Gln928(NH2 d=3.23) / Glu821(O-CH2 d=3.47) Gln630(NH2-NO2 d=2.29) / Lys271(H-NO2 d=2.66) Arg818(NH2-NO2 d=2.43)	Pi-Alkyl : Leu279 Leu834 Pi-Cation : Arg818	-9.1
25	3	Asn170(NH-O, d=2.59) / Pro835(CO-HN, d=2.59) Tyr836(CO-HN, d=2.79)	Pi-Alkyl : Arg818 Pi-Pi Stacked : Phe666	-9.4

Tableau VI. Résultats du docking moléculaire et interactions prédites ligand / PI3K des molécules 26-30 et la référence.

Molécule	Nombre de liaisons hydrogènes	Liaisons hydrogènes	Autres interactions	L'énergie d'amarrage (kcal/mol)
26	4	Leu755(CO-HC, d=3.29) / Gln630(C-O, d=3.43) Ser629(O-H, d=2.12) / Arg818(C-O, d=3.51)	Halogène : Met811 Tyr836, Cys838 Alkyl : Leu814 Pi-cation : Arg818	-9.2

27	5	His670(NH-F, d=2.25) / Asn797(C-F, d=3.02) Glu798(NH-F, d=2.61) / Glu849(O-NH, d=2.34) Arg818(NH2-O, d=3.05)	Pi-Alkyl : Phe666, Phe794, His670 Pi-Anion :Glu849 / Halogène :Val850, Asn796 Pi-stacked : Phe666, Phe794	-10.2
28	7	Ser629(CO-HN d=2.23) / Ser629(CO-HN d=2.45) Glu630(CO-HN d=2.30) / Leu755(CO-HC d=3.42) Gly837(CH-F d=3.19) / His759(NH-N d=2.21) Asn756(NH d=2.45)	Halogène : Leu755 / Pi-Alkyl : His759 Pi-Anion : Glu849	-9.3
29	6	Ser854(NH-O d=2.74) / Asn853(NH-O d=3.04) Val850(CH-F d=3.65) / Val851(NH-F d=2.61) Val851(NH-F d=2.29) / Lys802(NH-F d=2.92)	Halogène : Asp810, Asp933, Glu849 Alkyl : Ile932, Leu807, Ile848, Met922 Pi-Alkyl : His855 / Pi-Sigma : Ile848 Pi-Pi T-shaped : Trp780	-9.2
30	3	Leu755(CO-HN, d=2.43) / Cys838(NH-O, d=2.64) Gly837(CH-O, d=3.45)	Halogène : Met811 / Alkyl : Met811, Leu755 Pi-Pi T-shaped : Phe666	-8.0
Taselesib	5	Val851(O-HC, d=3.27) / Val851(NH-O, d=1.94) Glu849(O-HC, d=3.45) / Ser854(C-O d=3.74) Gln859(O-H d=2.35)	Alkyl : Leu807, Ile932, Val851 / Pi-Sulfur : Met922 Pi-Alkyl : Ile848, Ile932, Val850, Tyr836 Pi-Sigma : Met922, Ile848, Ile932 Pi-Pi T-shaped : Tyr836, Trp780	-10.5

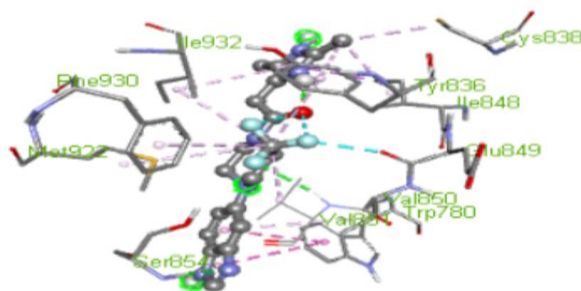


Figure 2 : interactions ligand-cible sous forme 2D et 3D pour la molécule 04.

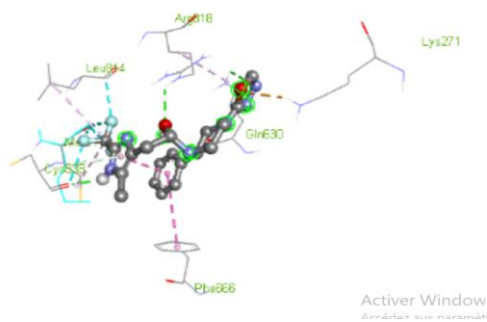


Figure 3 : interactions ligand-cible sous forme 2D et 3D pour la molécule 10.

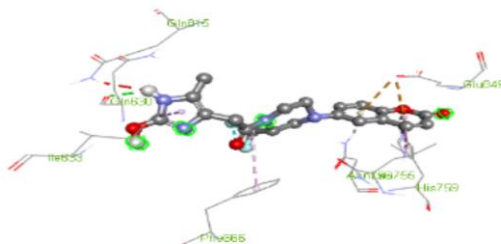


Figure 4 : Interactions ligand-cible sous forme 2D et 3D pour la molécule 23.

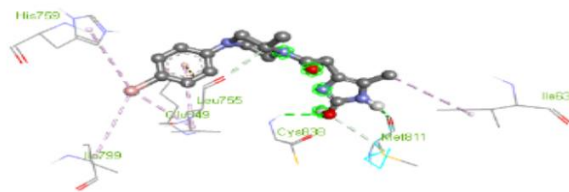


Figure 5 : interactions ligand-cible sous forme 2D et 3D pour la molécule 27.

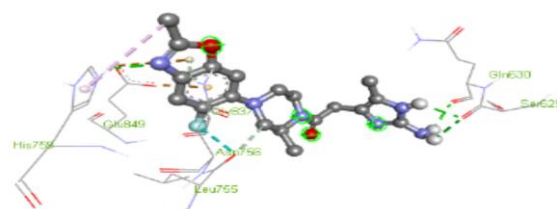


Figure 6. Interactions ligand-cible sous forme 2D et 3D pour la molécule 28.

3.2. Prédiction des paramètres ADMET

Les résultats de la prédiction des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et de la toxicité par les logiciels ADMETSar3.0 et Protox sont résumés dans les Tableaux (VII, VIII, IX, X, XI, XII et XIII) ci-dessous

Tableau VII. Résultats des propriétés physico-chimiques prédites par ADMETSar pour notre série de molécules.

M	PM(g/mol)	QED	SLogP	TPSA	HBD	HBA	nRot	nHet	NRing	nAtom	Règle Lipinski
1	360.34	0.78	-0.05	102.4	2	7	3	12	3	25	Acceptée (100%)
2	412.3	0.73	1.07	106.69	2	6	3	15	3	28	Acceptée (100%)
3	374.33	0.78	0.06	115.92	2	7	4	13	3	26	Acceptée (100%)
4	406.41	0.7	2.73	80.91	2	4	3	10	4	29	Acceptée (100%)
5	422.41	0.67	2.48	90.14	2	5	4	11	4	30	Acceptée (100%)
6	418.34	0.45	2.65	89.86	3	5	4	8	4	26	Acceptée (100%)
7	441.89	0.53	2.91	89.86	3	5	5	11	4	30	Acceptée (100%)
8	359.31	0.82	0.51	117.17	2	7	3	12	3	25	Acceptée (100%)
9	306.37	0.85	0.48	94.31	2	7	4	8	3	22	Acceptée (100%)
10	422.41	0.65	2.54	94.31	2	7	5	11	4	30	Acceptée (100%)
11	354.84	0.62	1.47	94.31	2	7	5	9	3	24	Acceptée (100%)
12	334.3	0.83	0.59	89.53	2	4	2	10	2	23	Acceptée (100%)
13	329.79	0.39	1.29	95.37	1	5	4	9	2	22	Acceptée (100%)
14	373.3	0.63	1.68	61.46	1	4	5	7	2	22	Acceptée (100%)
15	420.4	0.67	2.19	98.24	2	6	3	11	4	30	Acceptée (100%)
16	395.42	0.52	1.46	121.15	1	7	4	10	4	29	Acceptée (100%)
17	447.97	0.36	3.91	86.96	2	6	5	8	5	32	Acceptée (100%)
18	408.51	0.7	2.65	87.24	1	6	5	8	4	30	Acceptée (100%)

19	358.33	0.71	0.03	119.82	3	6	3	12	3	25	Acceptée (100%)
20	331.42	0.88	1.24	93.8	2	5	4	8	3	24	Acceptée (100%)
21	370.8	0.34	0.33	125.14	1	9	5	12	3	25	Acceptée (100%)
22	339.79	0.68	0.04	114.03	3	6	4	10	3	23	Acceptée (100%)
23	436.39	0.61	2.35	102.67	2	6	3	11	4	31	Acceptée (100%)
24	441.44	0.35	1.59	134.81	1	8	6	11	4	32	Acceptée (100%)
25	401.9	0.4	2.73	91.39	2	6	4	8	4	28	Acceptée (100%)
26	397.36	0.63	2.45	95.37	1	5	4	11	3	28	Acceptée (100%)
27	564.45	0.37	6.41	52.23	1	3	4	14	4	39	Non acceptée (0%)
28	372.4	0.73	1.86	104.28	2	6	3	9	4	27	Acceptée (100%)
29	479.36	0.58	3.84	78.26	1	5	3	14	4	33	Acceptée (100%)
30	369.35	0.87	1.03	90.9	1	6	3	11	3	26	Acceptée (100%)

Tableau VIII. Résultats des propriétés pharmacocinétiques prédites par l'ADMETsar 3.0 pour les molécules 1-15.

M	Caco-2	Caco-2 Log(cm/s)	F (50%)	F (30%)	F (20%)	PPB	Inhibiteur de la P-gp
1	31.7%	-5.57 (56.28%)	88.4%	95.3%	96.7%	59.8%	Non (5.8%)
2	1.7%	-5.9 (46.51%)	71.2%	80.2%	84.4%	82.1%	Non (12.9%)
3	1.4%	-6.34 (33.71%)	63.5%	79.1%	84.6%	79.9%	Non (7.6%)
4	19.6%	-5.7 (52.65%)	13.3%	33.5%	45.8%	84.4%	Oui (79.8%)
5	74.3%	-4.77 (79.97%)	38.5%	68.79%	78.7%	79.8%	Oui (86.8%)
6	63.1%	-4.97 (74.15%)	10.1%	18.9%	33.5%	78%	Oui (73.6%)
7	61.1%	-4.94 (74.86%)	12.9%	25.2%	43%	78.6%	Oui (68%)
8	31.1%	-5.36 (62.59%)	91.6%	96.8%	97.6%	60.7%	Non (4.7%)
9	29.7%	-5.27 (65.22%)	67.6%	83.8%	88.7%	36.1%	Non (10.4%)
10	87.7%	-4.68 (82.56%)	63.9%	88.4%	92.2%	86.7%	Oui (82.8%)
11	84.1%	-4.88 (76.6%)	59.3%	78.7%	85.7%	67.7%	Oui (55.9%)
12	5.9%	-5.52 (57.75%)	64.3%	75.1%	79.4%	9.7%	Non (1.7%)
13	48.4%	-5.37% (62.35%)	48.6%	67.2%	80.1%	44.8%	Non (10%)
14	56.79%	-5.14 (68.99%)	37.6%	44.6%	59.3%	53%	Non (15.8%)
15	9.9%	-5.92 (46.1%)	59.1%	85.8%	89.4%	78%	Non (15.9%)

Tableau IX. Résultats des propriétés pharmacocinétiques prédites par l'ADMETsar 3.0 pour les molécules 16-30.

M	Caco-2	Caco-2 Log(cm/s)	F (50%)	F (30%)	F (20%)	PPB	Inhibiteur de la P-gp
16	0.7%	-6.7 (22.92%)	26.1%	57.19%	64.9%	81.49%	Non (17.29%)
17	46.2%	-5.31% (64.07%)	36.3%	61.3%	73.5%	93.9%	Oui (97%)
18	39%	-5.6 (55.6%)	65.9%	89.8%	93.2%	91.8%	Oui (70%)
19	3.8%	-5.78 (50.14%)	80.7%	91.5%	94.4%	39.5%	Non (1.6%)
20	23.5%	-5.52 (57.84%)	65.9%	84.1%	90.3%	59.7%	Non (6.2%)
21	34.39%	-5.26 (65.48%)	74.4%	92.1%	95.9%	58.2%	Non (28.19%)
22	4.7%	-5.84 (48.49%)	68.6%	88.1%	92.5%	36.9%	Non (5.3%)

23	67.8%	-4.95 (74.77%)	83.7%	96.6%	97.3%	85%	Oui (68.89%)
24	14.8%	-5.67 (53.27%)	31.8%	61.5%	75.1%	40.2%	Oui (62.7%)
25	78.1%	-4.92 (75.45%)	55.4%	85.3%	90%	85.8%	Oui (90.4%)
26	80.8%	-4.77 (80.08%)	56.99%	78.1%	84.5%	91.9%	Oui (82%)
27	54.8%	-4.96 (74.21%)	89.6%	92.6%	95.5%	97.3%	Oui (77.3%)
28	35.2%	-5.36 (62.53%)	79.3%	94.3%	95.7%	66.7%	Non (23.5%)
29	62.3%	-5.04 (72.06%)	86.4%	92.3%	92.8%	93%	Oui (83.6%)
30	8.69%	-5.83 (48.55%)	59.9%	77.9%	81.49%	84.6%	Non (11.3%)

Tableau X. Résultats de la prédiction du métabolisme par les cytochromes P450 ainsi que la demi-vie (T1/2) obtenus via l'ADMETsar pour les molécules 1 à 15.

M	Inhibiteur du CYP2C19	Inhibiteur du CYP1A2	Inhibiteur du CYP2B6	Substrat du CYP3A4	Inhibiteur du CYP3A4	Substrat du CYP2D6	Inhibiteur du CYP2D6	Substrat du CYP2C9	Inhibiteur du CYP2C9	T1/2 (-logh)
1	Non (3.8%)	Non (2.1%)	Non (6.7%)	Oui (65.4%)	Non (4.8%)	Non (19.1%)	Non (1.6%)	Non (34.89%)	Non (2.4%)	14h27min
2	Non (11.2%)	Non (7.4%)	Non (11.7%)	Non (21.6%)	Non (15.4%)	Non (6.4%)	Non (6.3%)	Non (42.2%)	Non (9.2%)	7h24min
3	Non (4.29%)	Non (3.5%)	Non (5.4%)	Non (25%)	Non (6.8%)	Non (4.8%)	Non (2.1%)	Non (19.1%)	Non (3.6%)	3h27min
4	Non (36.2%)	Non (10.4%)	Non (36.5%)	Oui (89.4%)	Oui (64.8%)	Oui (62.3%)	Oui (53.6%)	Non (45.7%)	Non (35.2%)	3h05min
5	Oui (65.7%)	Non (17.1%)	Non (41.7%)	Oui (89%)	Oui (73.8%)	Oui (68.7%)	Non (43.5%)	Oui (58.4%)	Oui (59.5%)	3h32min
6	Non (31.5%)	Non (17.29%)	Non (41.4%)	Oui (70.3%)	Oui (52.3%)	Oui (61.7%)	Oui (83.1%)	Non (19.6%)	Non (14.6%)	3h42min
7	Non (32.5%)	Non (26%)	Non (46.7%)	Oui (73%)	Non (49.2%)	Oui (55%)	Oui (79%)	Non (18.8%)	Non (14.8%)	5h
8	Non (6.8%)	Non (4.6%)	Non (4.5%)	Non (20.1%)	Non (10.3%)	Non (3.3%)	Non (0.7%)	Non (10.3%)	Non (8.59%)	7h14min
9	Non (9.4%)	Non (6.7%)	Non (12.4%)	Oui (53.8%)	Non (9.9%)	Oui (56.39%)	Non (4.7%)	Non (34.59%)	Non (8.4%)	1h59min
10	Oui (64.4%)	Non (15.4%)	Non (22.1%)	Oui (83%)	Oui (70.4%)	Non (44.9%)	Non (20.1%)	Oui (62%)	Oui (53.6%)	4h15min
11	Non (31%)	Non (12.4%)	Non (22.7%)	Oui (78.8%)	Non (35.5%)	Oui (76.8%)	Non (23%)	Oui (51.3%)	Non (21.1%)	1h26min
12	Non (8.69%)	Non (1.6%)	Non (4.29%)	Non (5.2%)	Non (4%)	Non (3.1%)	Non (0.4%)	Non (5.7%)	Non (12.3%)	1h56min
13	Non (11.6%)	Non (14%)	Non (11.6%)	Oui (59.3%)	Non (9.9%)	Oui (52.3%)	Non (5.9%)	Non (38.6%)	Non (12.7%)	1h46min
14	Non (30.3%)	Non (16.2%)	Non (22.2%)	Non (43.4%)	Non (28.49%)	Non (49.1%)	Non (16.5%)	Non (20.3%)	Non (20.7%)	1h02min
15	Non (8.8%)	Non (29%)	Non (7.6%)	Non (12%)	Non (8.3%)	Non (3%)	Non (3.9%)	Non (6.1%)	Non (13.2%)	2h30min

Tableau XI. Résultat de la prédiction du métabolisme par les cytochromes P450 ainsi que la demi-vie (T1/2) obtenus via l'ADMETsar pour les molécules 16 à 30.

M	Inhibiteur du CYP2C19	Inhibiteur du CYP1A2	Inhibiteur du CYP2B6	Substrat du CYP3A4	Inhibiteur du CYP3A4	Substrat du CYP2D6	Inhibiteur du CYP2D6	Substrat du CYP2C9	Inhibiteur du CYP2C9	T1/2 (-logh)
16	Non (5.2%)	Non (19.7%)	Non (5.09%)	Non (30.6%)	Non (4.6%)	Non (10%)	Non (3.7%)	Non (11.1%)	Non (9.5%)	1h54min
17	Oui (77.2%)	Non (46.5%)	Oui (50.2%)	Oui (74.4%)	Oui (92.9%)	Oui (53.5%)	Oui (71.1%)	Non (36.5%)	Oui (70.7%)	6h27min
18	Non (32.5%)	Non (34.1%)	Non (20.1%)	Oui (71.7%)	Non (18%)	Non (46.9%)	Non (10.3%)	Oui (61.3%)	Non (41.2%)	1h56min
19	Non (8.59%)	Non (11.7%)	Non (4.29)	Non (7.09%)	Non (7%)	Non (4%)	Non (3%)	Non (5.2%)	Non (9.8%)	6h36min
20	Non (14.7%)	Non (9%)	Non (6.4%)	Non (26.8%)	Non (14.29%)	Non (16.7%)	Non (5.6%)	Non (17%)	Non (13.6%)	3h54min
21	Non (6.1%)	Non (21%)	Non (9.7%)	Oui (86%)	Non (5.3%)	Oui (62.1%)	Non (3.6%)	Oui (59.6%)	Non (5.7%)	3h18min
22	Non (7.09%)	Non (16.6%)	Non (9.3%)	Non (39.5%)	Non (4.9%)	Non (30.7%)	Non (3.4%)	Non (22.6%)	Non (6.9%)	2h42min
23	Oui (67.1%)	Non (20.7%)	Non (25.9%)	Oui (84.4%)	Oui (59.7%)	Non (7.8%)	Non (48.6%)	Oui (70%)	Oui (66%)	8h42min
24	Non (44.2%)	Non (6.7%)	Non (13.6%)	Oui (63.7%)	Oui (63.2%)	Non (30.2%)	Non (16%)	Non (40.4%)	Non (48.2%)	3h18min
25	Non (48.1%)	Non (32.4%)	Non (36.2%)	Oui (81.1%)	Oui (69.09%)	Oui (68.99%)	Oui (50.3%)	Non (49%)	Non (40.2%)	5h7min
26	Oui (82.2%)	Non (43.4%)	Non (35.6%)	Oui (93%)	Oui (53.4%)	Oui (54.6%)	Non (4.8%)	Oui (87.9%)	Oui (90.3%)	5h14min
27	Non (49.3%)	Non (35.5%)	Oui (68%)	Oui (90.1%)	Non (28%)	Non (44.4%)	Non (11.4%)	Oui (84.1%)	Oui (56.89%)	127h53min (5j 7h 53min)
28	Non (22.1%)	Non (35.6%)	Non (10.8%)	Non (17.19%)	Oui (24.3%)	Non (9%)	Non (10.9%)	Non (9.6%)	Non (17.9%)	6h02min
29	Oui (94.9%)	Oui (62.5%)	Oui (67.5%)	Oui (88.8%)	Oui (89.4%)	Oui (54%)	Non (44.3%)	Oui (86.5%)	Oui (93.5%)	38h54min (1j 14h 54min)
30	Non (5%)	Non (24.9%)	Non (8.5%)	Non (37.7%)	Non (23.2%)	Non (11%)	Non (6.2%)	Non (16.7%)	Non (7.5%)	4h04min

Tableau XII. Résultats de la prédiction de la toxicité hépatique, cardiaque, rénale et la neurotoxicité de notre série à l'aide d'ADMETsar3.0

M	Neurotoxicité	Hépatotoxicité	Néphrotoxicité	Cardiotoxicité 1µM	Cardiotoxicité 10µM	Cardiotoxicité 30µM
1	Non (26.3%)	Modéré (70%)	Non (47.2%)	Non (0.5%)	Non (2.9%)	Non (26.7%)
2	Non (37.74%)	Modéré (67.9%)	Modéré (69.59%)	Non (0.3%)	Non (10.6%)	Non (33.8%)
3	Non (30.63%)	Modéré (64.3%)	Modéré (57.09%)	Non (0.2%)	Non (7.09%)	Non (21.3%)
4	Modéré (53..82%)	Non (30.9%)	Non (12.2%)	Non (9.8%)	Oui (81.79%)	Oui (97.9%)
5	Non (45.72%)	Non (36.5%)	Non (12.1%)	Non (8.69%)	Modéré (60.1%)	Oui (95.2%)
6	Modéré (69%)	Non (12.4%)	Non (7.09%)	Non (23.4%)	Modéré (74.3%)	Oui (95%)

7	Modéré (69.14%)	Non (14.8%)	Non (6.7%)	Non (21.9%)	Modéré (70.5%)	Oui (94.8%)
8	Non (17.25%)	Modéré (73.6%)	Non (48.6%)	Non (0.3%)	Non (7.7%)	Modéré (58.4%)
9	Modéré (68.55%)	Non (38%)	Non (14.19%)	Non (1.8%)	Non (41.5%)	Oui (78%)
10	Non (30.04%)	Modéré (61.5%)	Non (24.3%)	Non (2.3%)	Non (20.39%)	Oui (80.4%)
11	Modéré (51.17%)	Modéré (51%)	Non (20.2%)	Non (2.6%)	Non (48.6%)	Oui (82.5%)
12	Non (47.07%)	Non (39.7%)	Non (28.49%)	Non (0.4%)	Non (12.9%)	Modéré (53.3%)
13	Modéré (55.09%)	Non (46.7%)	Non (16.6%)	Non (1.1%)	Non (10.9%)	Non (46.8%)
14	Modéré (62.47%)	Non (26.2%)	Non (13.5%)	Non (2.4%)	Non (34.1%)	Modéré (71.4%)
15	Non (34.77%)	Modéré (61.9%)	Non (35.5%)	Non (0.9%)	Modéré (59.7%)	Oui (95.1%)
16	Non (48.33%)	Modéré (72.7%)	Modéré (56.99%)	Non (1.1%)	Non (42.7%)	Modéré (75%)
17	Non (49.41%)	Modéré (55.3%)	Non (21.1%)	Non (20%)	Oui (86.8%)	Oui (97.4%)
18	Non (30.99%)	Modéré (73.7%)	Non (38.3%)	Non (1.2%)	Non (48.6%)	Oui (91.7%)
19	Non (46.93%)	Modéré (68%)	Non (41.2%)	Non (0.1%)	Non (4.8%)	Non (35.2%)
20	Modéré (56.08%)	Non (48.8%)	Non (23.5%)	Non (0.2%)	Non (2.7%)	Non (19.1%)
21	Non (37.65%)	Oui (84.4%)	Non (44%)	Non (2.2%)	Non (21.2%)	Modéré (68.3%)
22	Modéré (56.08%)	Modéré (55.5%)	Non (27.2%)	Non (1.9%)	Non (24.4%)	Oui (75.4%)
23	Non (24.81%)	Modéré (66.5%)	Non (21.8%)	Non (4.9%)	Modéré (60.1%)	Oui (97%)
24	Non (41.48%)	Modéré (67.5%)	Non (34.69%)	Non (0.7%)	Non (2.4%)	Non (21.2%)
25	Non (48.15%)	Modéré (53.3%)	Non (16.8%)	Non (9.8%)	Modéré (74.4%)	Oui (96.3%)
26	Non (29.77%)	Oui (80.9%)	Non (44.4%)	Non (1.8%)	Non (29.4%)	Oui (84.4%)
27	Non (30.67%)	Modéré (70.1%)	Modéré (56.29%)	Non (15.7%)	Oui (82.8%)	Oui (98.1%)
28	Modéré (50.63%)	Modéré (62.8%)	Non (29.3%)	Non (1.1%)	Non (42%)	Oui (90.4%)
29	Non (52.79%)	Modéré (72.5%)	Non (44.1%)	Non (8.1%)	Modéré (74.8%)	Oui (97.2%)
30	Non (43.1%)	Modéré (68.3%)	Modéré (62.6%)	Non (1.3%)	Modéré (58%)	Oui (79.8%)

Tableau XIII. Prédiction de l'effet cancérigène pour la nouvelle série a l'aide d'ADMETsar et la DL50 à l'aide de ProTox3.0

M	Mutagenicité	Cancérogénicité chez la souris	Cancérogénicité chez la souris (TD50 -Logmg/Kg)	Cancérogénicité chez le rat	Cancérogénicité chez le rat (TD50 - Logmg/Kg)	DL50 (mg/kg)
1	Non (20.39%)	Non (30.5%)	1.93 (70.07%)	Non (41%)	2.16 (56.16%)	3000mg/kg
2	Non (17.29%)	Non (20.5%)	0.18 (38.21%)	Non (31.3%)	0.22 (27.57%)	3000mg/kg
3	Non (11.4%)	Non (17.7%)	0.3 (40.3%)	Non (32.5%)	0.23 (27.7%)	2000mg/kg
4	Non (22.4%)	Non (24%)	2.14 (73.89%)	Non (35.1%)	2.96 (67.97%)	900mg/kg
5	Non (34.89%)	Non (31.9%)	1.24 (57.52%)	Non (35.5%)	2.21 (56.9%)	500mg/kg
6	Non (12.6%)	Non (24.8%)	1.4 (60.36%)	Non (23.2%)	1.89 (52.24%)	500mg/kg
7	Non (12.8%)	Non (23.8%)	1.68 (65.52%)	Non (25.2%)	2.25 (57.58%)	500mg/kg
8	Non (28.19%)	Non (46.8%)	2.07 (72.54%)	Modéré (51.4%)	2.19 (56.7%)	3000mg/kg
9	Non (19.1%)	Non (26.8%)	1.43 (60.9%)	Non (24.5%)	1.99 (53.65%)	800mg/kg
10	Non (38.1%)	Non (38.3%)	0.77 (48.89%)	Non (41.9%)	1.27 (43.07%)	1600mg/kg
11	Non (38.3%)	Non (41.4%)	1.23 (57.3%)	Non (34.2%)	2.22 (57.15%)	800mg/kg
12	Non (13.5%)	Non (32.3%)	1.3 (58.47%)	Non (24%)	1.62 (48.21%)	3000mg/kg
13	Non (27.7%)	Non (43.6%)	1.57 (63.49%)	Non (37.8%)	2.21 (56.9%)	235mg/kg
14	Non (17.5%)	Non (36.6%)	1.34 (59.29%)	Non (26.8%)	2.38 (59.45%)	800mg/kg

15	Non	(47.5%)	Non	(42.8%)	1.85	(68.58%)	Modéré	(53.2%)	1.89	(52.15%)	1000mg/kg
16	Non	(35.1%)	Non	(31.7%)	1.65	(64.87%)	Modéré	(51.3%)	1.61	(48.03%)	2100mg/kg
17	Non	(39.2%)	Non	(38.6%)	0.66	(46.83%)	Non	(26.3%)	1.38	(44.65%)	575mg/kg
18	Modéré	(57.7%)	Non	(45.8%)	1.93	(69.94%)	Modéré	(56.59%)	2.64	(63.34%)	695mg/kg
19	Non	(25.6%)	Non	(46.4%)	1.85	(68.58%)	Non	(35.1%)	1.61	(48.12%)	2000mg/kg
20	Non	(11.9%)	Non	(36.9%)	1.37	(59.87%)	Non	(24.1%)	1.55	(47.18%)	2000mg/kg
21	Oui	(91.1%)	Modéré	(72.8%)	2.2	(74.85%)	Oui	(78.4%)	3.22	(71.9%)	437mg/kg
22	Modéré	(67.9%)	Modéré	(56.39%)	2.21	(75%)	Modéré	(57.9%)	2.89	(66.96%)	2000mg/kg
23	Modéré	(69.49%)	Non	(49.9%)	1.16	(55.9%)	Modéré	(53.9%)	2.24	(57.35%)	1000mg/kg
24	Non	(48.1%)	Modéré	(52.1%)	1.43	(60.81%)	Modéré	(54.9%)	1.61	(48%)	800mg/kg
25	Modéré	(57.19%)	Non	(42.7%)	1.4	(60.32%)	Non	(39.1%)	2.18	(56.47%)	550mg/kg
26	Oui	(80.8%)	Modéré	(51.8%)	0.86	(50.6%)	Modéré	(61.4%)	1.76	(50.23%)	2000mg/kg
27	Non	(29.9%)	Non	(37.4%)	2.45	(79.41%)	Non	(25.5%)	2.91	(67.33%)	1300mg/kg
28	Non	(44.5%)	Non	(45.4%)	2.31	(76.9%)	Non	(42.4%)	2.24	(57.38%)	1000mg/kg
29	Non	(23.4%)	Non	(26.5%)	1.49	(61.94%)	Non	(16.8%)	2.62	(62.94%)	1300mg/kg
30	Non	(7%)	Non	(19.4%)	0.37	(41.61%)	Non	(39.3%)	0.25	(27.98%)	3000mg/kg

3.3.Boiled-egg via SwissADME

La prédiction de l'absorption intestinale ainsi que la capacité de passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BBB), obtenues à l'aide du modèle BOILED-Egg via SwissADME, sont illustrées dans la figure ci-dessous.

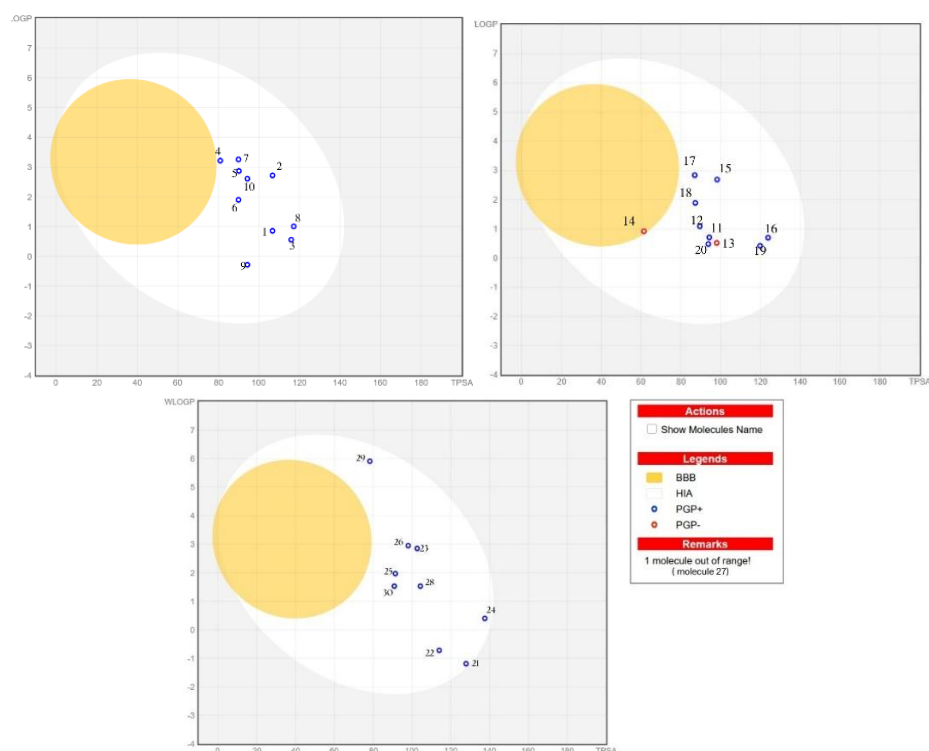


Figure 7 : Analyse des trente molécules par le modèle *Boiled-Egg* (SwissADME).

2.4. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Les paramètres géométriques, les orbitales moléculaires et les énergies correspondantes (HOMO, LUMO et différence d'énergie ΔE) des molécules de la nouvelle série ont été obtenus en utilisant l'approche théorique DFT. Par la suite, l'optimisation des structures est réalisée pour la détermination d'un certain nombre de propriétés électroniques fondamentales dont la dureté chimique, l'électronégativité et l'indice d'électrophile, lesquelles sont des informations qui permettent de définir la stabilité et la réactivité des composés étudiés [18].

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau récapitulatif VI .

Tableau XIV. Paramètres chimiques quantiques de notre série obtenue par DFT.

M	E_{Tot} (eV)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE_{GAP} (eV)	<i>La dureté</i> η (eV) $\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2}$	<i>Electronégativité</i> χ (eV) $\chi = \frac{-(E_{LUMO} + E_{HOMO})}{2}$	Indice d'électrophile $\omega = \frac{\chi^2}{2\eta}$ ω (eV)
3	-1385.90	-0.21592	-0.02535	0.19057	0.095528	0.24127	0.30468
4	-1432.06	-0.18162	-0.01141	0.17021	0.085105	0.19303	0.2189
7	-1870.87	-0.17102	-0.04198	0.12904	0.06452	0.213	0.35159
10	-1514.63	-0.20453	-0.02995	0.17458	0.08729	0.23449	0.31495
15	-1505.67	-0.18964	-0.08501	0.10463	0.052315	0.27465	0.72094
23	-1592.53	-0.20833	-0.07528	0.13305	0.066525	0.28361	0.60454
25	-1652.21	-0.19421	-0.06315	0.13106	0.06553	0.25736	0.50537
27	-2107.28	-0.20572	-0.07724	0.12848	0.06424	0.28296	0.6232
28	-1309.45	-0.17984	-0.01935	0.16049	0.080245	0.19919	0.24722
29	-1895.55	-0.21407	-0.04162	0.17245	0.086225	0.25567	0.37905

4. Discussion

4.1. Docking

Après la superposition du ligand expérimental ancré dans le site actif et la confirmation obtenue par Autodock Vina lors du redocking, nous avons calculé le RMSD et nous avons obtenu une valeur égale à 0.8733, ce qui valide notre protocole de docking. Ce résultat, inférieur au seuil de 2,0 communément admis pour des protocoles de docking fiables, et signifie que notre logiciel est capable de prédire correctement l'affinité pour la cible choisie et le type d'interaction ligand-cible [17].

Les interactions au niveau du site actif, visualisées à l'aide de Biovia Discovery Studio, ont permis de comparer les résidus d'acides aminés impliqués dans la liaison du ligand co-cristallisé avec ceux obtenus après redocking, nous avons observé onze acides aminés similaires sur douze participant aux interactions clés, ce qui valide la précision de notre approche de docking.

Le logiciel Autodock vina utilise et évalue l'énergie totale des liaisons formées entre la cible et la molécule telles que les interactions électrolytiques, forces de van der waals, liaisons

hydrogènes [12]..., plus l'énergie de liaison calculée est faible plus l'interaction est favorable et stable, une valeur négative prédit une liaison spontanée au niveau du site actif [19].

La molécule de référence taselesib a affiché une énergie de liaison de -10,5kcal/mol, reflétant une interaction hautement stable avec la cible PI3K. Elle a servi de référence pour évaluer les interactions de nos composés. Au niveau du site actif, elle a formé cinq liaisons Hydrogènes (avec Val851 et Glu849, Ser854, Gln859) ainsi que d'autres types de liaisons telle que liaison Alkyl, Pi-Alkyl, Pi-Sigma, Pi-Pi, Pi-Sulfur, impliquant les résidus : Val851, Val850, Ile932, Ile848, Tyr836, Met922, Trp780 et Leu807.

Le taselesib présente une sélectivité élevée pour la PI3K α grâce à ses interactions avec les résidus spécifiques de l'enzyme connue, Tyr836 et Glu849 [20]. Cette poche unique, étant absente chez d'autres kinases, les différences structurelles autour du site de liaison à l'ATP pourraient être exploitées pour la conception d'inhibiteurs hautement sélectifs.

Les résultats du docking moléculaire in silico ont révélé que deux molécules ont une affinité compétitive par rapport à la référence. La première est la molécule 4, qui a une énergie de liaison égale à -10 kcal / mol, et la seconde est la molécule 27 avec une énergie de -10,2 kcal / mol Par ailleurs, neuf composés affichent des énergies comprises entre -9,9 et -9 kcal/mol, dix-sept ligands avec des énergies allant de -8,9 à -8 kcal / mol, tandis que seulement deux molécules se situent dans la fourchette de -7,9 à -7 kcal/mol. Globalement, les énergies de liaison varient de -7,8 kcal/mol, correspondant à l'affinité la plus faible, jusqu'à -10,2 kcal/mol, la plus élevée et proche de celle de la molécule de référence.

La molécule 27 présente l'affinité la plus élevée (-10,2 kcal/mol) pour la cible PI3K, avec un réseau d'interactions impliquant cinq liaisons hydrogènes avec les acides aminés His670 (NH-F $d=2.25$ Å), Asn797 (C-F $d=3.02$ Å) Glu798 (NH-F $d=2.61$ Å), Glu849 (O-NH $d=2.34$ Å) et Arg818 (NH₂-O $d=3.05$ Å) et d'autres types d'interactions complémentaires : Pi-Alkyl (ancrage hydrophobe), Pi-Anion (interactions électrostatiques), Pi-Stacked (empilement aromatique), liaison halogène (avec le fluor). Parmi les résidus partagés avec le taselesib, Val850 établit une liaison halogène spécifique avec le radical CF₃ de la molécule, De son côté, le résidu Glu849 est un acide aminé clé dans le mécanisme d'inhibition de référence [20], formant une liaison hydrogène avec la molécule 27 ($d= 2,34$ Å) et participant également à une interaction similaire avec le taselesib (Glu849 : OH-C, $d= 3,45$ Å) ainsi qu'une interaction anionique. Cette liaison est plus courte chez la molécule 27 ($d= 2,34$ Å contre 3,45 Å pour le taselesib) indiquant une interaction plus forte avec ce résidu [21],

[22], ce qui pourrait expliquer l'affinité supérieure de la molécule 27. De plus, cette interaction renforcée avec Glu849, résidu spécifique de PI3K α , pourrait également contribuer à la sélectivité de la molécule 27 pour cette isoforme. Ainsi, la combinaison entre la liaison hydrogène et l'interaction anionique avec Glu849, renforce et optimise l'inhibition de la PI3K [20].

Pour la molécule 4, malgré un nombre limité de liaisons hydrogène Val851(NH-F, $d=2.60$ Å) et Ser854(NH-N, $d=2.42$ Å), elle bénéficie en outre d'interactions halogène, Alkyl, Pi-Alkyl, Pi-Pi T-shaped, Pi-Sigma (interactions avec orbitales σ), d'un ancrage sur neuf résidus (Val851, Ser854, Glu849, Ile848, Trp780, Ile932, Met922, Tyr836, Val850).

Parmi ces résidus, nous avons noté que sept acides aminés clés sont impliqués dans des interactions conservent la même nature que celles observées avec la molécule de référence, ce qui explique cette affinité compétitive (-10,0 kcal/mol). Ces interactions incluent : Ile932, qui présente une interaction Pi-Alkyl et une liaison Alkyl ; Val850, avec une liaison Pi-Alkyl unique dans toute la série ; Ile848, impliqué dans une liaison Pi-Sigma ; Tyr836, en interaction Pi-Alkyl ; Trp780, présente une interaction Pi-Pi T-shaped exclusive avec cette molécule ; Ser854, qui forme une liaison hydrogène plus courte que celle du taselesib ($d = 2,42$ Å contre $3,74$ Å), suggérant une interaction plus forte avec ce résidu ; et enfin Val851, avec une liaison hydrogène modifiée (NH-F, $d = 2,60$ Å) impliquant le fluor comme accepteur, alors que le taselesib établit deux liaisons (O-HC, $d = 3,27$ Å et NH-O, $d = 1,94$ Å) [20, 21].

La présence des résidus Tyr836 et Glu849, des résidus caractéristiques de l'isoforme PI3K α , confère à la molécule 4 une sélectivité accrue vis-à-vis de cette dernière permettant ainsi de concevoir des inhibiteurs plus ciblés [20].

Ces résultats soulignent l'importance des liaisons hydrophobes et aromatiques dans la stabilité du complexe ligand-protéine et également l'importance de ces interactions dans le développement rationnel d'inhibiteurs à haute affinité.

Pour les molécules qui ont une énergie entre -9.9kcal/mol et -9kcal/mol, nous avons noté que neuf molécules (7, 10, 15, 23, 24, 25, 26, 28 et 29) présentent cette affinité élevée, nous avons remarqué que les molécules 7, 10 et 24 ne partagent aucun acide aminé en commun avec le taselesib, par contre, les molécules 15, 23, 25, 26 et 28 présentent au moins un acide aminé en commun avec la référence, le résidu Glu849, impliqué dans le mécanisme d'inhibition spécifique de la PI3K α , est retrouvé dans les complexes des molécules 15, 23 et 28. De même, la Tyr836, également caractéristique de la PI3K α , interagit avec les molécules 25 et 26, conférant un avantage en termes de spécificité d'interaction avec cette isoforme [20].

La molécule 29 présente une affinité modérée pour la cible PI3K (-9,2 kcal/mol), et elle se distingue par ses neuf résidus communs avec le taselesib, dont Ser854, Val850, Val851, Glu849, Ile932, Leu807, Ile848 et Met922. Parmi ces résidus, six conservent le même type d'interactions comparés à la référence : Leu807 établit une interaction hydrophobe de type alkyle ; Ile932, une liaison alkyle et une interaction Pi-alkyle ; Ile848 forme une liaison Pi-sigma ; Trp780, une interaction Pi-Pi T-shaped ; Ser854 interagit via une liaison hydrogène (CO-H, $d = 3,74 \text{ \AA}$) avec le taselesib. Par contre, dans la molécule 29, cette interaction est remplacée par une liaison NH-O plus courte ($d = 2,74 \text{ \AA}$), suggérant une interaction plus forte avec ce résidu. Val851 joue un rôle clé dans la stabilisation du complexe : avec le taselesib, il établit deux liaisons hydrogène, l'une (OH-C, $d = 3,27 \text{ \AA}$) et l'autre (NH-O, $d = 1,94 \text{ \AA}$). En parallèle, dans la molécule 29, il forme également deux liaisons hydrogène, toutes deux de type NH-F, avec des distances de $2,61 \text{ \AA}$ et $2,29 \text{ \AA}$. Bien que ces distances soient légèrement plus longues que celle de la liaison la plus forte du taselesib, elles restent compatibles avec une interaction stabilisante [20, 21].

Le résidu Glu849, bien connu pour son rôle central dans l'inhibition spécifique de PI3K α , interagit également avec la molécule 29 mais, contrairement au complexe de référence, cette interaction ne conserve pas le même type, ce qui peut contribuer à la stabilisation sélective du complexe [20].

Pour les molécules avec une énergie entre -8,9 et -8,0 kcal/mol, neuf d'entre elles sur dix-sept, près de la moitié, ne partagent aucun résidu avec le taselesib. Seules six molécules présentent un seul résidu en commun : les molécules 22, 18 et 16 partagent le Glu849, les molécules 19 et 13, le Tyr836, jouant un rôle déterminant dans la sélectivité des inhibiteurs [20]; la molécule 5 partage la Val850. Parmi ces dernières, les molécules 22 et 16 établissent une liaison hydrogène avec le Glu849, similaire à celle observée chez le taselesib, plus précisément : la molécule 16 : (O-NH, $d = 2,14 \text{ \AA}$), la molécule 22 : (O-HN, $d = 2,42 \text{ \AA}$) et le taselesib : (OH-C, $d = 3,45 \text{ \AA}$). Les distances plus courtes observées pour les molécules 16 et 22 suggèrent des interactions hydrogène plus fortes avec ce résidu, malgré une affinité globale plus faible [21, 22].

La molécule 3 partage sept acides aminés avec le taselesib (Val851, Ser854, Glu849, Ile848, Met922, Tyr836, Ile932) ce qui constitue la plus grande similarité d'interaction parmi les composés à affinité intermédiaire. Plusieurs liaisons communes : Ile932 présente une double interaction Alkyl et Pi-Alkyl, Ile848 établit une interaction Pi-Alkyl ; Val851 est impliquée dans trois liaisons hydrogène : (CO-HN, $d=1.88 \text{ \AA}$), (CO-HC, $d=3.45 \text{ \AA}$) et (NH-F, $d=2.05$

Å). En comparaison, le taselesib forme deux liaisons hydrogène avec ce même résidu (O-HC, $d=3.27$ Å) et (NH-O, $d=1.94$ Å). Ser854 établit également trois liaisons hydrogène : (NH-N, $d=2.19$ Å), (O-NH, $d=2.42$ Å), (OH-F, $d=2.38$ Å), tandis que le taselesib ne présente qu'une liaison avec ce résidu (C-O $d=3.74$ Å). La présence des résidus Glu849 et Tyr836, tous deux caractéristiques de l'isoforme PI3K α , dans les interactions de la molécule 3 suggère un potentiel de reconnaissance sélectif envers cette isoforme [20].

Enfin, la molécule 20 présente six résidus communs (Ser854, Val851, Val850, Met922, Ile932, Ile848) ; malgré une affinité inférieure à celle de taselesib (-8.7Kcal/mol). Ile848 établit une interaction Alkyl, tandis que Ile932 forme une liaison Pi-Alkyl. Ser854 participe à une liaison hydrogène (HN, $d=2.46$ Å) plus courte que celle observée avec le taselesib (C-O $d=3.74$) ; Val851 forme deux liaisons hydrogène : (CO-HN, $d=1.86$ Å), (CO-HC, $d=3.42$ Å), le taselesib, de son côté, établit également deux liaisons avec cet acide aminé (O-HC, $d=3.27$ Å) et (NH-O, $d=1.94$ Å), ces interactions montrent que la molécule 20 imite partiellement le mode de liaison du taselesib, même si son affinité est plus faible comparée à ce dernier [20].

Pour les molécules à affinité inférieure à celle de taselesib, deux composés présentent une énergie de liaison comprise entre -7,0 et -7,9 kcal/mol : la molécule 9 présente une énergie de liaison de -7,9 kcal/mol et interagit avec la Tyr836 du site actif via une liaison hydrogène (Tyr836 : CO-HO, $d = 2,24$ Å), le seul résidu partagé avec le taselesib qui est spécifique à la PI3K α . La molécule 21 bien qu'elle ait une énergie légèrement supérieure (-7,8 kcal/mol), n'a en commun avec le composé de référence aucun résidu, ce qui peut expliquer leurs faibles affinités comparées à ce dernier.

En analysant les résultats obtenus *in silico*, les molécules 4, 10, 23, 25, 27 et 29 ayant donné les meilleurs résultats se distinguent par leur forte affinité pour la cible choisie, comparable à celle du taselesib et suggérant leur potentiel inhibiteur de la PI3K.

4.2. ADMET

4.2.1 Propriétés physico-chimiques

Afin d'évaluer les propriétés physicochimiques de notre série de molécules, une prédiction a été menée *in silico* vu leur impact direct sur les propriétés admet. En effet, plusieurs paramètres ont été évalués, à savoir : le poids moléculaire, le SlogP (logarithme du coefficient de distribution nOctanol/eau), la surface polaire topologique (TPSA), le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène (HBD et HBA), le nombre de liaisons rotatives (nRot), d'hétéroatomes (nHet), de cycles (nRing), d'atomes (nAtom), ainsi que le score QED

(Quantitative estimate of drug-likeness) . La règle de Lipinski a également été vérifiée pour estimer la "drug-likeness" des composés. Cette règle regroupe quatre critères : $PM \leq 500$ Da, $\text{Log P} \leq 5$, $\text{HBA} \leq 10$ et $\text{HBD} \leq 5$ [22, 23].

Les résultats obtenus montrent le respect de cette règle car les valeurs du poids moléculaire restent en dessous du 500 Da, comprises entre 306,37 et 479,36 Da, cela prédit une bonne diffusion membranaire, et par conséquent une bonne absorption intestinale aboutissant à une biodisponibilité satisfaisante. Toutefois, la molécule 27 constitue une exception, affichant un poids moléculaire de 564,45 Da dépassant légèrement le seuil ; elle pourrait donc présenter une perméabilité membranaire légèrement réduite par rapport aux autres composés de la même série [24].

Concernant la lipophilie, toutes les molécules présentent des valeurs SlogP inférieures à 5 avec une fourchette allant de -0,05 à 3,91, ce qui traduit une bonne hydrosolubilité [25]. Par ailleurs, la molécule 27 a un SlogP égale à 6,41, reflétant une lipophilie élevée. Ainsi, l'ensemble des molécules présentent des valeurs de HBD inférieures à 5 et de HBA inférieures à 10 [26].

De plus, la surface polaire topologique (TPSA) est inférieure à 140 \AA^2 et le nombre de liaisons rotatives (nRot) est inférieur à 10 pour toutes les molécules, ce qui prédit une flexibilité modérée compatible avec une bonne absorption orale [27].

Sur le plan structural, nos molécules affichent un nombre d'atomes (nAtom) compris entre 22 et 39, ce qui reste dans les normes. De plus, le nombre d'hétéroatomes varie entre 7 et 15 indiquant la richesse de nos composés par des groupes fonctionnels polaires, ce qui augmente leur capacité à établir des liaisons non covalentes notamment les liaisons hydrogènes, et par conséquent améliorer leur affinité pour la cible biologique. Par ailleurs, le nombre de cycles (nRing) qui se situe entre 3 et 5, reflétant une conformation équilibrée entre la rigidité et la flexibilité, élément clé de stabilité structurale nécessaire pour une meilleure interaction avec la cible [27].

Enfin, l'analyse de l'indicateur d'estimation quantitative de la similarité médicamenteuse (QED), a montré que la majorité des molécules affichent des valeurs proches de 1, avec un score maximal de 0,88 observé pour la molécule 20, cela prédit que ces molécules peuvent être candidats prometteurs sans modification structurelle. Néanmoins, les molécules 6, 13, 17, 21, 24, 25 et 27 affichent des scores inférieurs à 0,5, traduisant un profil "drug-likeness"

moins favorable comparativement aux autres, et certaines d'entre elles nécessitent une optimisation structurelle [23].

En résumé, l'analyse des propriétés physicochimiques permet de conclure que nos molécules ont une bonne absorption par voie orale et qui sont candidats prometteurs à l'exception de la molécule 27.

4.2.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'étude des propriétés pharmacocinétiques a été réalisée à l'aide de l'ADMETsar 3.0 [13] et du SwissADME [15].

4.2.2.1 Absorption

L'analyse de l'absorption intestinale humaine (HIA) a montré que toutes les molécules se trouvent dans la zone blanche du graphique, ce qui indique une bonne absorption au niveau intestinal, sauf les deux molécules, la 14^{ème} qui se trouve dans la zone jaune, ce qui reflète une absorption très probable, et la 27^{ème} qui se trouve hors zones rendant sa perméabilité trop faible [28].

En ce qui concerne la perméabilité à travers les cellules d'adénocarcinome Caco-2, les composés 5, 6, 7, 10, 11, 23, 25, 26, 27 et 29 présentent une très bonne perméabilité, avec des valeurs de Caco-2 Log supérieures à -5.1 [29], ce qui suggère une bonne biodisponibilité lors d'une administration orale. Le reste de molécules affichent une perméabilité modérée, mais néanmoins significative [30].

Passant à la biodisponibilité orale, évaluée à partir des prédictions F (50 %), F (30 %) et F (20 %), la plupart des molécules affichent des pourcentages élevés, une valeur maximale de la probabilité F (30%) atteignant 96.8 % a été observée pour la molécule 8, ce qui indique un excellent passage systémique, renforçant leur potentiel en tant que candidats médicamenteux. En outre, les composés 5, 13, 16, 17 et 24 présentent une biodisponibilité modérée, tandis que les molécules 4, 6, 7 et 14 montrent une biodisponibilité très faible, ce qui pourrait limiter leur efficacité après administration orale, ces résultats sont en concordance avec les propriétés physicochimiques calculées [31].

4.2.2.2 Distribution

Concernant la perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), seule la molécule 4 est située dans la zone jaune, montrant une aptitude marquée à franchir cette

barrière, témoignant une diffusion possible vers le système nerveux central. Donc, une adaptation de la posologie doit être envisagée afin de limiter tout risque de neurotoxicité. Néanmoins, les autres molécules se situent en dehors de cette zone, laissant supposer une probabilité faible de passage et par conséquent un risque faible de neurotoxicité [32].

De son côté, la liaison aux protéines plasmatiques constitue un élément clé dans la pharmacocinétique des médicaments, nos molécules présentent une fixation modérée aux protéines plasmatiques, ce qui reflète un équilibre entre la fraction libre et la fraction liée. Cela est généralement associé à une efficacité pharmacologique optimale, et un risque réduit d'interactions médicamenteuses. Cependant, les molécules 17, 18, 26, 27 et 29 présentent une liaison supérieure à 90 %, indiquant une forte affinité pour les protéines plasmatiques, ce qui peut limiter la disponibilité du composé pour atteindre sa cible et ralentir son élimination [33]. En revanche, les autres composés ayant une liaison faible sont susceptibles d'avoir une distribution tissulaire plus large mais également une élimination plus rapide, en raison d'une fraction libre plus importante [34].

La P-gp, quant à elle, est une protéine d'efflux qui expulse les xénobiotiques hors des cellules, donc elle joue un rôle crucial dans l'absorption et l'élimination des médicaments. Les molécules de notre série interagissent différemment avec cette dernière, ce qui influence directement leur pharmacocinétique. Les molécules 4, 5, 6, 7, 10, 11, 17, 18, 23, 24, 26, 27 et 29 ont été prédites comme étant à la fois inhibitrices et substrats de la P-gp, ce qui favorise leur propre rétention à l'intérieur des cellules ainsi que celle d'autres substances administrées simultanément, cela renforce leur potentiel antitumoral en assurant des concentrations efficaces en dépassant les mécanismes de chimiorésistance, ceci représente un avantage majeur en oncologie surtout en cas de polythérapies.

Par ailleurs, les molécules 1, 2, 3, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 21, 22, 28 et 30 sont uniquement substrats de la P-gp, ce qui signifie qu'elles seront expulsées activement, ce qui réduit potentiellement leur biodisponibilité et leur efficacité contre les cellules tumorales, mais cela peut aussi limiter le risque d'accumulation toxique et d'interaction médicamenteuses indésirables [35], ce qui constitue un avantage important dans les traitements combinés souvent utilisés en oncologie. Enfin, les deux composés 13 et 14, qui ne sont ni inhibitrices ni substrats de la P-gp, assurent un profil pharmacocinétique stable. À noter que l'absence d'interaction avec la P-gp réduit la variabilité interindividuelle liée à l'expression de cette protéine [36].

4.2.2.3 Métabolisme

Les enzymes du cytochrome P450, principalement à localisation hépatique, sont responsables de la biotransformation de 90% des xénobiotiques. Par conséquent, toute altération de leur activité peut entraîner des conséquences importantes sur le plan thérapeutique. Nos molécules affichent des profils variés vis à vis des différentes isoformes impliquées. Globalement, la majorité n'interagissent pas avec les enzymes CYP2C19, CYP1A2 et CYP2B6, à l'exception de la molécule 29, qui inhibe les trois, les composés 5, 10, 17 et 23 qui inhibent CYP2C19, et les molécules 17 et 27 inhibant également le CYP2B6.

En ce qui concerne la CYP3A4, l'isoenzyme la plus abondante, les composés 4, 5, 6, 10, 17, 23, 24, 25, 26 et 29 sont à la fois inhibiteurs et substrats. La molécule 28, quant à elle, est uniquement inhibitrice. D'autre part, les molécules 1, 7, 9, 11, 13, 18, 21 et 27 sont uniquement substrats de la CYP3A4 [37].

Pour CYP2D6, les molécules 4, 6, 7 et 17 présentent un double profil, à la fois inhibiteurs et substrats. Cependant, les molécules 5, 9, 11, 21, 25, 26 et 29 sont uniquement substrats.

Enfin, en ce qui concerne CYP2C9, les molécules 5, 10, 17, 23, 26, 27 et 29 sont prédites comme inhibiteurs, tandis que toutes les molécules sauf la molécule 17 sont également substrats.

Il est à noter que l'inhibition de ces enzymes entraîne une diminution du métabolisme des médicaments coadministrés qui sont substrats de la même isoenzyme, ce qui peut causer une augmentation de leurs concentrations plasmatiques, favorisant un risque accru de surdosage et d'interactions médicamenteuses [38].

A l'inverse, les composés qui sont uniquement substrats peuvent avoir une élimination perturbée selon l'administration probable d'inhibiteurs ou d'inducteurs au même temps. Cela peut entraîner soit une accumulation toxique (en cas d'inhibition), soit une élimination accélérée et donc une baisse d'efficacité thérapeutique (en cas d'induction) [37].

Les molécules présentant à la fois un rôle d'inhibiteur et de substrat posent un risque plus élevé d'interactions car elles n'augmentent pas seulement leur propre concentration, mais aussi vont interférer avec le métabolisme d'autres traitements concomitants, ce qui augmente le risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses.

Enfin, les molécules qui ne sont ni inhibitrices ni substrats des enzymes CYP450, possèdent un profil pharmacocinétique plus stable, avec un risque réduit d'interactions médicamenteuses [37]. Ce type de profil est le plus favorable dans le contexte des polythérapies, couramment utilisées en cancérologie [38].

4.2.2.4 Elimination

En ce qui concerne la demi vie, l'analyse de notre série de molécules a montré que la plupart présentent des valeurs courtes à modérées, comprises entre 1,04 et 14.45 heures. Ce qui indique une élimination rapide de l'organisme, donc un ajustement de la fréquence des prises est nécessaire pour assurer des concentrations plasmatiques efficaces [39].

La molécule 29, quant à elle, sa demi-vie plasmatique prédite était de 38,90 heures, ce qui permet d'espacer les prises, cependant cette caractéristique peut augmenter le risque de toxicité cumulative, donc une vigilance particulière est nécessaire [39].

Une demi-vie exceptionnellement longue de 125,89 heures a été prédite pour la molécule 27, ce qui signifie une excrétion trop retardée, il s'agit d'un effet durable et une surveillance étroite est donc recommandée [39].

4.2.2.5 Toxicité

L'évaluation du profil toxicologique représente une étape fondamentale dans le développement de nouveaux candidats thérapeutiques notamment pour assurer la sécurité et prédire les éventuels effets indésirables.

Tout d'abord, toutes les molécules ont été prédites comme non neurotoxiques, à l'exception des molécules 4, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 20, 22, 28 et 29 qui présentent une toxicité modérée avec une probabilité allant de 50.63% à 69.14%, cette dernière peut impliquer plusieurs mécanismes tels que le stress oxydatif, l'augmentation de l'apoptose neuronale, l'accumulation de métabolites toxiques, la neuro-inflammation [40]... Néanmoins, dans l'ensemble, les molécules étudiées présentent un bon profil neurologique tout en veillant à une utilisation prudente des molécules citées [41].

En outre, pour l'hépatotoxicité, la plupart des molécules ont été prédites comme étant modérément hépatotoxiques. En revanche, une toxicité marquée a été observée pour les molécules 21 et 26 avec des probabilités de 84.4% et 80.9% respectivement, ce qui pourrait limiter leur usage par voie orale et suggérer une administration ciblée pour réduire l'exposition hépatique, cette toxicité élevée peut être expliquée par divers mécanismes notamment le stress oxydatif, la dysfonction mitochondriale, le stress de réticulum endoplasmique, l'activation immunitaire... les molécules 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14 et 20 quant à elles ne présentent aucune hépatotoxicité [42].

Par ailleurs, pour la néphrotoxicité, la majorité des molécules affichent un profil favorable, seuls les composés 2, 3, 16, 27 et 30 indiquent un risque modéré de toxicité rénale avec une probabilité allant de 56.29% à 69.59%, ceci peut être dû à plusieurs mécanismes, en particulier, des lésions tubulaires (nécrose ou dégénérescence) résultant du contact apical ou basolatéral des médicaments avec l'épithélium rénal, une obstruction tubulaire par cristaux ou cylindres formés par les médicaments ou leurs métabolites, ou encore une néphrite interstitielle induite par des réactions immuno-inflammatoires..., donc un ajustement de la posologie et une surveillance de la fonction rénale s'avèrent nécessaire notamment dans le cas d'insuffisance rénale [43].

A propos de la cardiotoxicité, l'inhibition du gène hERG n'a pas été observé pour tous les composés à 1 μM , ce qui indique que cette dose est tolérable. Néanmoins à 10 μM , une toxicité cardiaque a été constaté pour les molécules 4, 27, et 17 qui a affichée la valeur maximale de 86.8%, en revanche, les molécules 5, 6, 7, 15, 23, 25, 29 et 30 présentent une toxicité modérée.

A 30 μM , la plupart des molécules indiquent une forte inhibition du gène hERG avec des valeurs qui se situent entre 78% et 98.1%, dont la valeur la plus élevée est atteinte par la molécule 27, ce qui traduit une toxicité élevée, posant un risque potentiel d'arythmie ventriculaire, car cette inhibition perturbe le fonctionnement du canal potassique, ce qui provoque le ralentissement de la repolarisation cardiaque, aboutissant à l'allongement de l'intervalle QT, qui peut causer par la suite la torsade de pointes, une arythmie très grave à risque vital. Les molécules 8, 12, 14, 16, 21 et 22 quant à elles, présentent une toxicité modérée avec une probabilité comprise entre 53.3% et 75%. Seules les molécules 1, 2, 3, 13, 19, 20 et 24 qui ne sont pas cardiotoxiques [44].

Donc, les nouvelles molécules proposées dans notre étude montrent une toxicité dose dépendante, ainsi qu'une marge thérapeutique étroite, par conséquent, elles peuvent être administré en faible dose (1 μM) en toute sécurité, mais qui imposent une administration attentive au-delà de 10 μM , et un abandon de celles présentant une haute toxicité [45].

L'évaluation de la mutagénicité a révélé que la majorité des composés affichent un résultat négatif au test d'Ames, ce qui indique l'absence de capacité à induire des dommages génétiques. En revanche, les molécules 21 et 26 constituent une exception en raison de leur potentiel mutagène marqué avec les probabilités de 91.1% et 80.8% respectivement, suggérant un risque de provoquer des mutations d'ADN, un facteur clé de carcinogénicité. De leur côté, les molécules 18, 22, 23 et 25 présentent des valeurs comprises entre 57.7% et

69.49%, reflétant un risque modéré d'effets génotoxiques, cela impose une précaution lors de leur emploi [46].

En ce qui concerne la carcinogénicité, la plupart de composés ont été prédits comme non carcinogènes ni chez la souris, ni chez le rat, cette double prédiction négative sur ces deux modèles animaux les plus utilisés en toxicologie renforce leur bon profil de sécurité. Cependant, les molécules 22, 24 et 26 constituent une exception en affichant un risque modéré de carcinogénicité. Donc, une évaluation du rapport bénéfice risque s'avère nécessaire ainsi qu'une précaution d'utilisation. A noter que les molécules 8, 15, 16, 18, 21 et 23 sont les seules qui affichent un pouvoir oncogène chez le rat, la molécule 21 de sa part, présente le risque précédent à coté de leur risque modéré chez la souris, ce qui pourrait limiter leur administration.

Ce potentiel de carcinogénicité peut être dû à la formation de N-nitrosopipérazine, composé issu de la nitrosation in vivo de la pipérazine, ce dernier est capable de former des adduits avec l'ADN, induisant des mutations génétiques initiatrices de tumeurs [47].

Enfin, l'évaluation de la dose létale médiane réalisée à l'aide de l'outil Protox afin d'évaluer la toxicité orale aigüe a révélé que la majorité de nos composés (3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 et 29) sont nocifs en cas d'ingestion, affichant des valeurs comprises entre 300 et 2000mg/kg, ce qui correspond à la classe 4 selon la classification de protox [48], cela indique une toxicité modérée par voie orale, donc des précautions d'administration sont nécessaires. En revanche les molécules 1, 2, 8, 12, 16 et 30 appartiennent à la classe 5 situées dans l'intervalle [2000-5000 mg/kg] suggérant qu'elles sont faiblement nocives en cas d'ingestion [48], ce qui reflète leur faible probabilité à induire des effets toxiques, cette caractéristique leur confère le meilleur profil de sécurité parmi toutes les molécules de la série. La molécule 13 de sa part, est la seule qui se distingue par une toxicité marquée en raison de sa valeur 235mg/kg située en dessous de 300mg/kg définie par le même outil, ce qui suggère leur utilisation uniquement à des faibles doses, tout en assurant une surveillance attentive [47, 48].

4.3 DFT

Les énergies des orbitales frontières HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), ainsi que leur écart énergétique (ΔE), constituent des paramètres fondamentaux pour évaluer la stabilité et la réactivité moléculaire. Ces valeurs, calculées par la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d) pour nos 10 molécules sélectionnées sur la

base de leur haute affinité pour la cible, sont complétées par trois descripteurs clés : la dureté moléculaire (η), qui reflète la résistance aux perturbations électroniques ; l'électronégativité (χ), mesurant la tendance à attirer les électrons ; et l'indice électrophile (ω), quantifiant la capacité à accepter des électrons, où des valeurs ω supérieures à 0,8 eV indiquent typiquement une forte électrophilicité. Ensemble, ces paramètres permettent une évaluation complète du potentiel réactionnel et biologique des molécules [50].

L'étude approfondie des paramètres électroniques révèle des variations significatives au sein de la série. La molécule 15 émerge comme le composé le plus performant, avec le plus faible ΔE (0,10463 eV), la plus basse dureté moléculaire ($\eta = 0,052315$ eV) et l'indice électrophile le plus élevé ($\omega = 0,72094$ eV), expliquant son excellente affinité pour la cible PI3K (-9,4 kcal/mol) [51].

Les molécules 7, 23, 25, 27 et 29 présentent également des caractéristiques prometteuses, avec des ΔE compétitifs (0,12848–0,17458 eV) et des indices électrophiles notables ($\omega = 0,35159$ –0,62320 eV), indiquant une bonne réactivité. Les composés 4, 10 et 28 affichent des propriétés plus modérées, avec des ΔE intermédiaires (0,16049–0,17458 eV) et des ω moyens (0,21890–0,31495 eV), tout en conservant une activité biologique significative [52].

À l'inverse, la molécule 3 présente le profil le moins favorable, avec le ΔE le plus élevé (0,19057 eV), la dureté la plus importante ($\eta = 0,095528$ eV) et l'affinité la plus faible (-8,9 kcal/mol), ce qui en fait le composé le moins réactif de la série étudiée [53].

Cette analyse démontre une corrélation claire entre les propriétés électroniques (ΔE , η , χ , ω) et l'activité biologique, validant leur utilité pour le criblage de composés actifs. Les résultats mettent en évidence le potentiel thérapeutique prometteur de la molécule 15, tout en identifiant d'autres candidats prometteurs (23, 25, 27) pour des études approfondies sur leur mécanisme d'inhibition. L'ensemble des données fournissent ainsi une base solide pour orienter les recherches futures vers les composés les plus actifs et optimiser leur conception.

5. Conclusion et perspectives

Dans le cadre de notre étude, plusieurs structures prometteuses ont été identifiées suite à la conception *in silico* de nouveaux dérivés de la pipérazine ciblant la PI3K. La molécule 27, contenant trois groupements trifluorométhyle (CF₃), a présenté la meilleure affinité pour la cible, mettant en évidence l'impact favorable de ces substituants sur l'activité biologique. D'autres composés, notamment les molécules 4, 7, 10 et 23, ont également montré de bonnes

interactions avec le site actif de la cible. Les prédictions ADMET ont mis en avant les composés 1, 2, 8, 12, 16 et 30 pour leur faible toxicité, suggérant une meilleure sécurité. Par ailleurs, les paramètres électroniques issus des calculs DFT ont révélé la stabilité et la bonne réactivité de la molécule 15, ainsi qu'une activité modérée pour les composés 7, 23, 25, 27 et 28. Ces résultats constituent une base pertinente pour des validations expérimentales ultérieures, afin de confirmer le potentiel thérapeutique de ces composés dans le traitement du cancer.

Le docking moléculaire montre que les molécules 28 et 10 présentent une bonne énergie de liaison, leur profil de sécurité a été confirmé par l'analyse ADMET via ADMETsar et PROTOX. Par ailleurs, les résultats de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) confirment leur bon potentiel réactif. L'ensemble de ces données constitue une base solide pour des validations expérimentales ultérieures, incluant la synthèse des molécules 10 et 28, l'évaluation de leur activité anticancéreuse *in vitro* sur des lignées cellulaires, puis *in vivo* sur des modèles animaux. Si les résultats sont concluants, une investigation clinique pourra être envisagée.

Bibliographie

- [1] A. Kumar *et al.*, « Nitrogen Containing Heterocycles as Anticancer Agents: A Medicinal Chemistry Perspective », *Pharmaceuticals*, vol. 16, n° 2, Art. n° 2, févr. 2023, doi: 10.3390/ph16020299.
- [2] A. J. Folkes *et al.*, « The identification of 2-(1H-indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-ylthieno[3,2-d]pyrimidine (GDC-0941) as a potent, selective, orally bioavailable inhibitor of class I PI3 kinase for the treatment of cancer », *J. Med. Chem.*, vol. 51, n° 18, p. 5522-5532, sept. 2008, doi: 10.1021/jm800295d.
- [3] J. Karar et A. Maity, « PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis », *Front. Mol. Neurosci.*, vol. 4, 2011, doi: 10.3389/fnmol.2011.00051.
- [4] H. Li, L. Prever, E. Hirsch, et F. Gulluni, « Targeting PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer », *Cancers*, vol. 13, n° 14, p. 3517, juill. 2021, doi: 10.3390/cancers13143517.
- [5] W. Wang et Y.-C. Tse-Dinh, « Recent Advances in Use of Topoisomerase Inhibitors in Combination Cancer Therapy », *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 19, n° 9, p. 730-740, 2019, doi: 10.2174/1568026619666190401113350.
- [6] R. P. Fisher, « The CDK Network: Linking Cycles of Cell Division and Gene Expression », *Genes Cancer*, vol. 3, n° 11-12, p. 731-738, nov. 2012, doi: 10.1177/1947601912473308.
- [7] C. G. Begley et L. M. Ellis, « Raise standards for preclinical cancer research », *Nature*, vol. 483, n° 7391, p. 531-533, mars 2012, doi: 10.1038/483531a.
- [8] B. Shaker, S. Ahmad, J. Lee, C. Jung, et D. Na, « Méthodes et outils *in silico* pour la découverte de médicaments », *Comput. Biol. Med.*, vol. 137, p. 104851, oct. 2021, doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104851.
- [9] W. Wiese *et al.*, « PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Blood Malignancies—New Therapeutic Possibilities », *Cancers*, vol. 15, n° 21, p. 5297, nov. 2023, doi: 10.3390/cancers15215297.
- [10] E. Guillén-Mancina *et al.*, « Repurposing Study of 4-Acyl-1-phenylaminocarbonyl-2-substituted-piperazine Derivatives as

- Potential Anticancer Agents—In Vitro Evaluation against Breast Cancer Cells », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, n° 23, Art. n° 23, janv. 2023, doi: 10.3390/ijms242317041.
- [11] « Cell pH - an overview | ScienceDirect Topics ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/cell-ph?utm>
- [12] « AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading - Trott - 2010 - Journal of Computational Chemistry - Wiley Online Library ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcc.21334>
- [13] « admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties | Bioinformatics | Oxford Academic ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/35/6/1067/5085368>
- [14] « ProTox-II: un serveur web pour la prévision de la toxicité des produits chimiques - PubMed ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718510/>
- [15] A. Daina, O. Michielin, et V. Zoete, « SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules », *Sci. Rep.*, vol. 7, n° 1, p. 42717, mars 2017, doi: 10.1038/srep42717.
- [16] « Théorie gaussienne-3 utilisant des géométries fonctionnelles de densité et des énergies de point zéro - The Journal of Chemical Physics - AIP Publishing ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubs.aip.org/aip/jcp/article-abstract/110/16/7650/475942/Gaussian-3-theory-using-density-functional>
- [17] « Est-il fiable de prendre la position de marquage du dessus d'accueil moléculaire comme la meilleure solution sans tenir compte des données structurales disponibles? - PMC ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6102569/>
- [18] « Investigation of Some Antiviral N-Heterocycles as COVID 19 Drug: Molecular Docking and DFT Calculations ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/11/3922>
- [19] J. Ye, L. Li, et Z. Hu, « Exploring the Molecular Mechanism of Action of Yinchen Wuling Powder for the Treatment of Hyperlipidemia, Using Network Pharmacology, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulation », *BioMed Res. Int.*, vol. 2021, n° 1, p. 9965906, janv. 2021, doi: 10.1155/2021/9965906.
- [20] Y. Jeong, D. Kwon, et S. Hong, « Selective and Potent Small-Molecule Inhibitors of PI3KS », *Future Med. Chem.*, vol. 6, n° 7, p. 737-756, mai 2014, doi: 10.4155/fmc.14.28.
- [21] F. Genêt, « Contribution à l'étude de la liaison hydrogène dans quelques chlorhydrates d'amines », *Bull. Société Fr. Minéralogie Cristallogr.*, vol. 88, n° 3, p. 463-482, 1965, doi: 10.3406/bulmi.1965.8340.
- [22] E. Bauer et M. Magat, « Sur la déformation des molécules en phase condensée et la " liaison hydrogène ". Journal de Physique et le Radium, 1938, 9 (8), pp.319-330. 10.1051/jphysrad:0193800908031900. jpa-00233596. ».
- [23] « Quantifying the chemical beauty of drugs - PMC ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3524573/>
- [24] « Estimation of permeability by passive diffusion through Caco-2 cell monolayers using the drugs' lipophilicity and molecular weight ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.academia.edu/18790301/Estimation_of_permeability_by_passive_diffusion_through_Caco_2_cell_monolayers_using_the_drugs_lipophilicity_and_molecular_weight
- [25] « A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal

- Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases | ACS Combinatorial Science ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cc9800071>
- [26] « Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings - PubMed ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11259830/>
- [27] « Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates | Journal of Medicinal Chemistry ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm020017n>
- [28] « A topological sub-structural approach for predicting human intestinal absorption of drugs - PubMed ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15501539/>
- [29] P. Artursson et J. Karlsson, « Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 175, n° 3, p. 880-885, mars 1991, doi: 10.1016/0006-291X(91)91647-U.
- [30] « Caco-2 Cells Permeability Assay Protocol – MedTech Barcelona ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://medtechbcn.com/readycell/blog/caco-2-permeability-protocol/?utm_
- [31] « Critical Evaluation of Human Oral Bioavailability for Pharmaceutical Drugs by Using Various Cheminformatics Approaches | Pharmaceutical Research ». Consulté le: 16 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-013-1222-1>
- [32] A. Daina et V. Zoete, « A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules », *ChemMedChem*, vol. 11, n° 11, p. 1117-1121, juin 2016, doi: 10.1002/cmdc.201600182.
- [33] « Distribution and plasma protein binding | Cambridge MedChem Consulting ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/ADME/distribution.html?utm_
- [34] A. Andy, « The Role of Protein Binding in Drug Pharmacokinetics Implications for Drug Efficacy and Safety », vol. 7, n° 5, 2019.
- [35] « P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions - Australian Prescriber ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://australianprescriber.tg.org.au/articles/p-glycoprotein-and-its-role-in-drug-drug-interactions.html>
- [36] « The Role of P-Glycoprotein at the Blood–Brain Barrier in Neurological and Psychiatric Disease | SpringerLink ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-57231-0_3?utm_source=chatgpt.com
- [37] « Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4 - PubMed ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18473749/>
- [38] « A Review of CYP-Mediated Drug Interactions: Mechanisms and In Vitro Drug-Drug Interaction Assessment - PMC ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10813492/?utm_
- [39] « Relevance of Half-Life in Drug Design | Journal of Medicinal Chemistry ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.7b00969>
- [40] « An In Vitro Study of the Neurotoxic Effects of N-Benzylpiperazine: A Designer Drug of Abuse - PMC ». Consulté le: 17

- juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PM C4820481/?utm_
- [41] « Elucidating the Neurotoxic Effects of Piperazine Derivatives in Human Neuroblastoma Cells through Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://etd.auburn.edu/handle/10415/4751?utm_
- [42] « Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i13/1373.htm>
- [43] « The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/11/6109?utm_
- [44] « Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development | Cardiovascular Research | Oxford Academic ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://academic.oup.com/circovasces/article-abstract/58/1/32/295425?utm_
- [45] « An introduction to QT interval prolongation and non-clinical approaches to assessing and reducing risk - PMC ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2823347/>
- [46] « The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay - PubMed ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113466/>
- [47] « Mutagenicity of N-nitrosopiperazine derivatives in Salmonella typhimurium - ScienceDirect ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0027510778902592?via%3Dihub>
- [48] N. Pallarés, F. J. Barba, H. Berrada, J. Tolosa, et E. Ferrer, « Pulsed Electric Fields (PEF) to Mitigate Emerging Mycotoxins in Juices and Smoothies », *Appl. Sci.*, vol. 10, n° 19, p. 6989, oct. 2020, doi: 10.3390/app10196989.
- [49] « ProTox-3.0 - Prediction of TOXicity of chemicals ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://tox.charite.de/protox3/>
- [50] V. Choudhary, A. Bhatt, D. Dash, et N. Sharma, « DFT calculations on molecular structures, HOMO–LUMO study, reactivity descriptors and spectral analyses of newly synthesized diorganotin(IV) 2-chloridophenylacetohydroxamate complexes », *J. Comput. Chem.*, vol. 40, n° 27, p. 2354-2363, oct. 2019, doi: 10.1002/jcc.26012.
- [51] « Exploring the Inhibitory Efficacy of Resokaempferol and Tectochrysin on PI3K α Protein by Combining DFT and Molecular Docking against Wild-Type and H1047R Mutant Forms ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2411-5134/9/5/96>
- [52] « Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity - PubMed ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15465330/>
- [53] « (PDF) Theoretical investigations on the HOMO–LUMO gap and global reactivity descriptor studies, natural bond orbital, and nucleus-independent chemical shifts analyses of 3-phenylbenzo[d]thiazole-2(3H)-imine and its para-substituted derivatives: Solvent and substituent effects ». Consulté le: 17 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/342357323_Theoretical_investigations_on_the_HOMO-LUMO_gap_and_global_reactivity_descriptor_studies_natural_bond_orbital_and_nucleus-independent_chemical_shifts_analyses_of_3-phenylbenzo_d_thiazole-23_H-imine_a