

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

-----  
UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences  
Département de Chimie



*Domaine* : **Science de la matière**  
*Filière* : **Chimie**  
*Spécialité* : **Chimie pharmaceutique**

## Mémoire de Master

*Thème*

***Elaboration et détermination structurale des molécules hybrides  
dérivées des triazoles à activité biologique potentielle***

*Présenté par :*

**M<sup>elle</sup> LARBI Sarah**

*Soutenu publiquement, le 29-09-2022 devant le jury composé de :*

<b><i>M<sup>me</sup> IGHILHRIZ Karima</i></b>	<b><i>MCB</i></b>	<b><i>UMMTO</i></b>	<b><i>Présidente</i></b>
<b><i>M<sup>me</sup> BENZAOUZ Amina</i></b>	<b><i>MCA</i></b>	<b><i>UMMTO</i></b>	<b><i>Promotrice</i></b>
<b><i>M<sup>me</sup> MOUHEB Lynda</i></b>	<b><i>MCB</i></b>	<b><i>UMMTO</i></b>	<b><i>Examinatrice</i></b>

Session 2021 / 2022

## *Remerciements*

*En premier lieu, je remercie dieu le tout puissant de m'avoir donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.*

*Mes remerciements les plus profonds vont à ma promotrice, **M<sup>me</sup> BENAZZOUZ–TOUAMI Amina**, Maître de Conférence de Classe A, à la faculté des sciences de l'UMMTO, de m'avoir confié ce travail, pour son soutien et son aide tout au long du projet. Elle a fait preuve de patience, de disponibilité, d'écoute et de confiance, pour cela je lui exprime mon respect le plus profond.*

*Je tiens à remercier, **M<sup>me</sup> IGHILAHIRIZ Karima**, maître de conférences de classe B à l'UMMTO, pour avoir accepté de présider ce jury et pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*

*Je tiens à exprimer ma reconnaissance à **M<sup>me</sup> MOUHEB Lynda**, maître de conférences de classe B à l'UMMTO, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Aux techniciennes du laboratoire pédagogique de chimie organique pour leurs gentillesse, leurs disponibilités et l'aide qu'elles m'ont accordé.*

*Enfin, je tiens à remercier toute personne ayant contribué, soutenue dans la réalisation de ce mémoire.*

## *Dédicaces*

*A mes chers parents, que dieu leur donne une longue vie*

*Qui quoi que je dise je ne saurai ni les remercier suffisamment pour leur  
sacrifices et soutien ni leur dire à quel point je les aime et je suis  
reconnaissante.*

*A ma source de fierté : mon frère Ghiles*

*Sans lui je ne pouvais jamais être là où je suis aujourd'hui.*

*A mon fiancé Madjid*

*Que je remercie spécialement pour son aide et générosité extrême.*

*A tous mes proches*

*A toutes mes amies et tous ceux qui me sont chère*

## Table de matière

<b>Introduction générale</b> .....	1
<b>Chapitre I : Partie bibliographique</b>	
<b>I. Coumarine</b> .....	2
<b>I.1 Classification</b> .....	2
<b>I.2 Propriétés pharmacologiques</b> .....	3
<b>I.3 Dicarboxylés</b> .....	4
<b>II. Triazoles</b> .....	7
<b>II.1 Propriétés biologiques des triazoles</b> .....	8
<b>III. Pyrimidine</b>	
<b>III.1 Propriétés biologiques de la pyrimidine</b> .....	10
<b>III.2 Analogue de la pyrimidine</b> .....	10
<b>IV. Molécules hybrides</b> .....	11
<b>Chapitre II : Synthèse des molécules hybrides coumarines-pyrimidine-triazole</b>	
<b>I. Optimisation des conditions de réaction</b> .....	16
<b>I.1 Effet du solvant</b> .....	17
<b>I.2 Effet du catalyseur</b> .....	17
<b>I.3 Effet du chauffage</b> .....	17
<b>II. Mécanisme réactionnel de formation de la 3-(2-amino-7-méthyl-3,3a-dihydro</b> <b>[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2H-chromen-2-one et ses dérivées.</b> .....	19
<b>III. Etude par chromatographie sur couche mince (CCM)</b> .....	20
<b>IV. Etude par spectroscopie UV-Visible des composés 3a-e</b> .....	20
<b>V. Etude par spectroscopie infra-rouge des composés 3a-e</b> .....	21
<b>VI. Conclusion</b> .....	22
<b>Partie expérimentale.</b> .....	23
<b>Chapitre III : Evaluation de l'activité biologique</b>	
<b>I. Activité antioxydante</b> .....	27
<b>I.1 Oxydation</b> .....	27
<b>I.2 Antioxydants</b> .....	27
<b>I.2.1 Les antioxydants endogènes</b> .....	28
<b>I.2.2 Les antioxydants naturels</b> .....	28
<b>I.3 Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante</b> .....	29

<b>I.4</b> Evaluation de l'activité antioxydante par la méthode de DPPH*.....	30
<b>I.4.1</b> Résultats et discussion .....	31
<b>I.4.2</b> Détermination de l'IC50 des composés <b>3a-e</b> .....	32
<b>I.5</b> Evaluation du pouvoir anti-radicalaire par la méthode de FRAP .....	33
<b>I.5.1</b> Résultats et discussion .....	33
<b>II.</b> Activité antibactérienne .....	34
<b>II.1</b> Activité antibactérienne des composés <b>3a-e</b> .....	35
<b>III.</b> Etude in silico .....	36
<b>III.1</b> Analyse de similarité médicamenteuse in silico .....	37
<b>III.2</b> Prédiction in silico des propriétés ADME-Toxicité .....	39
<b>III.2.1</b> Prédiction de la perméabilité intestinale par étude in silico basée sur le modèle Caco-2 .....	39
<b>III.2.2</b> Prédiction de la fraction absorbée HIA (Human Intestinal Absorption) .....	40
<b>III.2.3</b> Passage à travers la barrière hémato-encéphalique : BBB perméabilité .....	40
<b>III.2.4</b> Prédiction des inhibiteurs et des substrats de la glycoprotéine P .....	40
<b>III.2.5</b> Cardiotoxicité .....	40
Partie expérimentale .....	42
<b>Conclusion générale</b> .....	44
<b>Références bibliographiques</b> .....	46

## Annexes

### *Liste des abréviations*

**AA** : Acide Ascorbique

**Abs** : Absorbance

**AChE** : Acétylcholinestérase

**ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité

**CCM** : Chromatographie sur Couche Mince

**CE** : Concentration efficace médiane

**CMI**: Concentration minimale inhibitrice

**CR**:Capteur de radicaux libres

**DHPM**:Dihydropyrimidinones

**DMSO**: Diméthyle sulfoxyde

**DO** : Densité Optique

**DPPH**: 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl

**IC50** : Concentration Inhibitrice minimale

**IR** : Infra-rouge

**HDAC-tubuline** :Histone deacetylase-tubuline

**MW** : Masse molaire

**P<sub>f</sub>** : Point de fusion

**Rdt** : Rendement

**R<sub>f</sub>** : Rapport frontale

**UV-Vis** : Ultra Violet-Visible

## *Liste des figures*

<b>Figure I.1</b> : Structure de la coumarine.....	2
<b>Figure I.2</b> : Coumarine symétrique .....	3
<b>Figure I.3</b> : Structure des furocoumarines.....	3
<b>Figure I.4</b> : Structure des pyranocoumarines .....	4
<b>Figure I.5</b> : Structure de l'acénocoumarol (Sintrom®).....	4
<b>Figure I.6</b> : Sites réactifs des $\beta$ -dicarbonylés .....	5
<b>Figure I.7</b> : Structure de la 3-acétoacétylcoumarine .....	5
<b>Figure I.8</b> : Formes tautomères des triazoles .....	7
<b>Figure I.9</b> : Spectre d'activités biologiques des triazoles .....	8
<b>Figure I.10</b> : Médicaments commercialisés a base des triazoles.....	9
<b>Figure I.11</b> : Structure des diazines.....	9
<b>Figure I.12</b> : Médicaments contenant un noyau pyrimidine commercialisé .....	11
<b>Figure I.13</b> : Structure de quelques molécules hybrides .....	12
<b>Figure I.14</b> : Structure de 6-méthyl-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-3-carbonyl)-4-phényl-3,4 dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> )-one .....	12
<b>Figure I.15</b> : Structure de la 4-(3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidine .....	14
<b>Figure I.16</b> : Structure de la pyrimidine- 1,2,4-triazole .....	15
<b>Figure III.1</b> : Structure de la vitamine C.....	28
<b>Figure III.2</b> : Structure de la vitamine E.....	28
<b>Figure III.3</b> : Structure du DPPH'et sa réduction par le composé antioxydant AH' .....	30
<b>Figure III.4</b> : Absorbance de <b>3a-e</b> et <b>AA</b> en fonction de la concentration.....	31
<b>Figure III.5</b> : Densité optique des composés <b>3a-e</b> et l'acide ascorbique <b>AA</b> en fonction de la concentration. ....	33
<b>Figure III.6</b> : Mesure du spectre d'inhibition.....	36

## *Liste des schémas*

<b>Schéma I.1</b> : Types des coumarines .....	2
<b>Schéma I.2</b> : Synthèse des coumarines-pyrazoles potentiel inhibiteur des cholinestérases	6
<b>Schéma I.3</b> : Synthèse des dérivés 3-(5-Hydroxy-1-isonicotinoyl-3-méthyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> - pyrazol-5-yl) -2 <i>H</i> -chromen-2-one .....	6
<b>Schéma I.4</b> : Synthèse de pyrimidine .....	10
<b>Schéma I.5</b> : Synthèse de la 4-acétylpyridine- oximes .....	13
<b>Schéma I.6</b> : Synthèse des molécules hybrides coumarin-3,4-dihydropyrimidinones.....	13
<b>Schéma 1.7</b> : Conception et synthèse de dérivés de [3,5-di (4',5'-diphényl-2'-substitué) -1 <i>H</i> - imidazol-1-yl)]-1 <i>H</i> -1,2,4- triazole.....	14
<b>Schéma II.1</b> : Synthèse de 3-(2-amino-7-méthyl- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin-5-yl) -2 <i>H</i> - chromen-2-one .....	16
<b>Schéma II.2</b> : Synthèse des coumarine-pyrimidine-triazole <b>3a-e</b> .....	18
<b>Schéma II.3</b> : Synthèse de la 3-(2-amino-7-méthyl-3,3a-dihydro-[1,2,4]triazolo [1,5,a] pyrimidin-5-yl)-2 <i>H</i> -chromen-2-one et ses dérivées.....	19

### *Liste des tableaux*

<b>Tableau II.1</b> : Synthèse de la 3-(3-méthyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-2 <i>H</i> -chromen-2-one et ses dérivés.....	17
<b>Tableau II.2</b> : Propriété du composé <b>3a</b> sous effet du catalyseur .....	17
<b>Tableau II.3</b> : Propriété du composé <b>3a</b> sous effet du chauffage.....	18
<b>Tableau II.4</b> : Résultats et Propriétés physico-chimiques des composés <b>3a-e</b> obtenus .....	19
<b>Tableau II.5</b> : Rapports frontaux des composés <b>3a-e</b> .....	20
<b>Tableau II.6</b> : Résultats des spectres UV- vis des composés <b>3a-e</b> .....	21
<b>Tableau II.7</b> : Résultats des spectres IR enregistrés des composés <b>3a-e</b> .....	22
<b>Tableau II.8</b> : Caractéristiques des produits utilisés .....	23
<b>Tableau II.9</b> : Récapitulatif des molécules synthétisées <b>3a-e</b> .....	24
<b>Tableau III.1</b> : Méthodes les plus utilisées pour mesurer l'activité antioxydante .....	29
<b>Tableau III.2</b> : Pourcentage d'inhibition de différentes dilutions des composés ( <b>3a-e</b> et <b>AA</b> ) .....	32
<b>Tableau III.3</b> : IC50 % des composés <b>3a-e</b> et <b>AA</b> .....	32
<b>Tableau III.4</b> : Absorbance à 700nm à différentes concentrations des composés <b>3a-e</b> .....	33
<b>Tableau III.5</b> : Diamètre de zone d'inhibition (en mm) des produits <b>3a-e</b> . .....	35
<b>Tableau III.6</b> : Propriétés physico-chimiques des composés <b>3a-e</b> prédites avec SwissADME.....	37
<b>Tableau III.7</b> : Évaluation des paramètres pharmacocinétiques avec admetSAR .....	39



***Introduction générale***

## *Introduction générale*

---

La chimie hétérocyclique représente une thématique importante en chimie organique et en chimie médicinale. En effet, les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels ou synthétiques avec une réactivité chimique satisfaisante et des activités physico-chimiques, biologiques et thérapeutiques intéressantes.

Les coumarines constituent une grande classe d'hétérocycles. La plupart d'entre elles, sont douées d'activités biologiques variées, telles que l'activité anti-coagulante (le chef de file est la warfarine), anti-cancéreuse, antibiotique ou encore l'activité anti-VIH. Outre le domaine pharmaceutique, ces molécules peuvent avoir diverses applications en agroalimentaire et en cosmétique. Vu l'importance de ces molécules et la diversité de leurs applications dans l'industrie pharmaceutique, les chercheurs s'intéressent de plus en plus à la conception de nouvelles molécules bioactives contenant la coumarine.

Les 1,2,4-triazole occupent une place prépondérante en industrie pharmaceutique pour leurs diverses activités pharmacologiques (anti-fongiques, anti-viraux, herbicides) et ont suscité un profond intérêt dans la découverte de nouvelles entités pour des applications plus larges.

Le fusionnement des plusieurs noyaux constitue une voie vers la conception de nouveaux médicaments. Il est évident que deux pharmacophores (les parties pharmacologiquement actives d'une molécule) sont toujours plus efficaces qu'un seul face à un agent pathogène. Dans ce contexte, nous portons dans notre travail un intérêt particulier à la synthèse d'une série de molécules hybrides (coumarine-pyrimidine-triazole) dont la 3-acétoacétylcoumarine a été le point de départ.

Le travail que nous présentons dans ce mémoire est réparti en trois chapitres :

Le premier chapitre sera consacré à une revue bibliographique traitant une étude généralisée sur les coumarines, triazoles et pyrimidines et mettre en avant des études similaires récentes des molécules hybrides biologiquement actives.

Le deuxième chapitre sera consacré à la partie expérimentale et la caractérisation des molécules synthétisés par différentes méthodes d'analyses spectroscopiques IR et UV-visible.

Nous avons évalué dans le troisième chapitre l'activité antioxydante des produits synthétisés par deux méthodes qui sont la DPPH<sup>•</sup> et FRAP, et l'activité antibactérienne de tous les produits par la méthode de diffusion sur disques. Enfin une étude *in silico* ADMET pour l'ensemble des molécules a été réalisée.

# *Chapitre I : partie bibliographique*

## I. Coumarine

La coumarine (lactone de l'acide coumarinique) est une essence obtenue par distillation à la vapeur d'eau des graines noires issues de l'arbre de Tonka. Elle est utilisée pour fixer les parfums sur la peau et pour donner une touche orientale grâce à son odeur veloutée et ambrée[1]. De saveur généralement amère[2] ; elle est stockée dans la plante sous forme de glucoside de l'acide coumarique et se transforme en coumarine sous l'action d'enzymes ou du soleil[1].(Fig I.1)

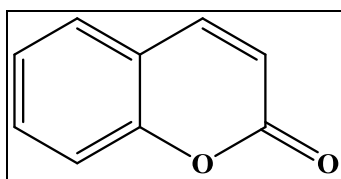


Figure I.1: Structure de la coumarine.

### I.1 Classification

La coumarine simple est un solide cristallisé blanc ou jaunâtre, soluble dans l'eau et encore plus dans le phtalate d'éthyle, stable en milieu modérément alcalin, hydrolysée en milieu très basique en sel de l'acide coumarique [2].

Il existe deux types de coumarines :

- Coumarines simples
- coumarines complexes[1].

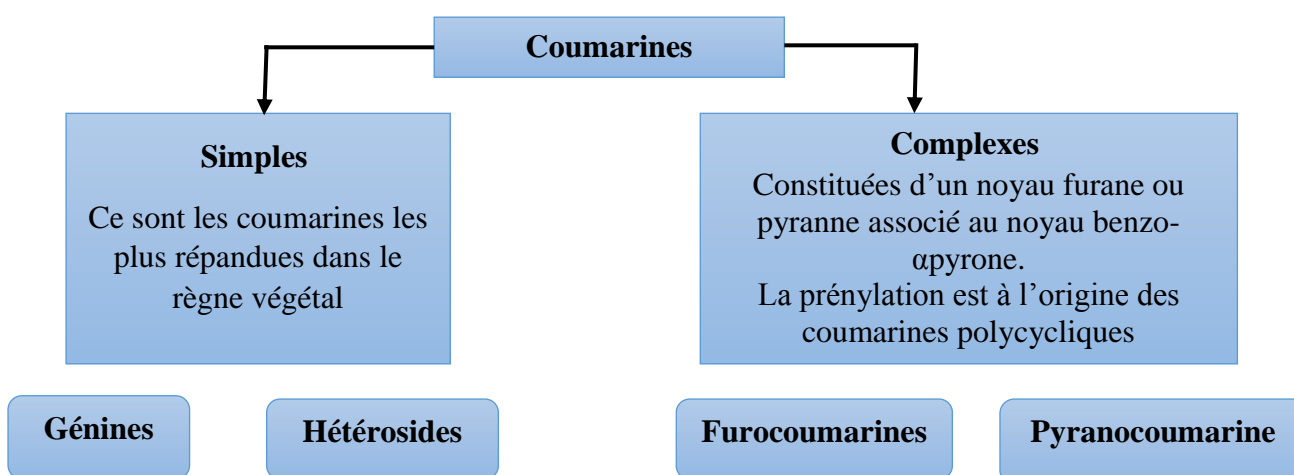


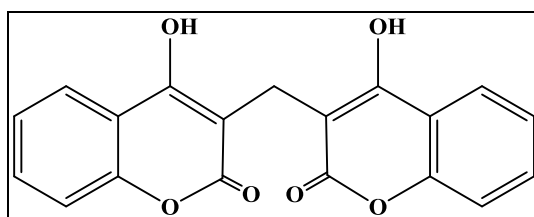
Schéma I.1: Différentes types des coumarines.

Les coumarines ont un spectre UV caractéristique par leur fluorescence, et en CCM elles présentent des taches dont la coloration (blanche ou jaune pourpre) est exaltée en présence d'ammoniac. Les coumarines hydroxylées possèdent une intense fluorescence bleue en lumière UV[1].

## I.2. Propriétés pharmacologiques

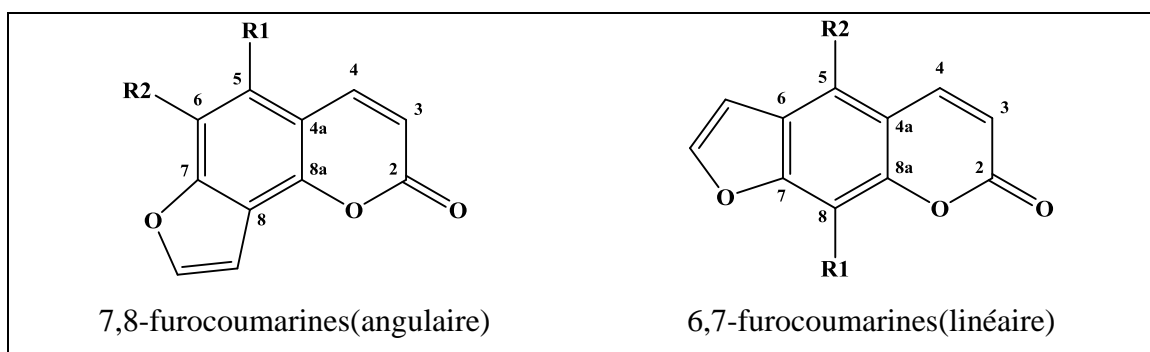
Les coumarines possèdent plusieurs propriétés, qui sont valorisées par les industries pharmaceutiques. L'activité de ces molécules dépend de la structure et de la nature des substituants.

- Les coumarines ont été utilisées pour leurs propriétés anti-œdémateuses, anti-inflammatoires, immunostimulantes mais la multiplication des cas d'hépatites a conduit au retrait des spécialités correspondantes [3].



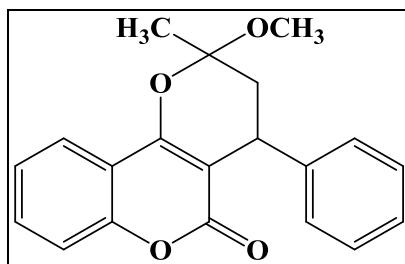
**Figure I.2:** Structure du dicoumarol (coumarine symétrique).

- Elles sont employées dans la fabrication de denrées alimentaires (caramels, confiseries et gommes à mâcher) et également en parfumerie[2].
- Les furocoumarines sont photo-sensibilisantes, elles sont indiquées pour le traitement du psoriasis et du vitiligo[1].



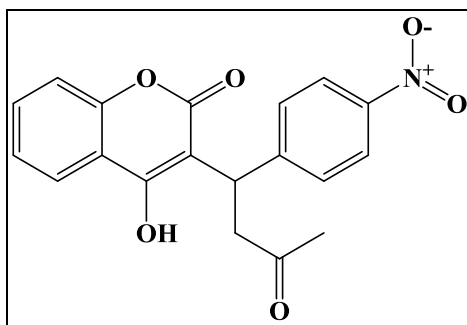
**Figure I.3:** Structure des furocoumarines.

- Les pyranocoumarines ont des propriétés antispasmodiques[1].



**Figure I.4:** Structure des pyranocoumarines.

- L'acénocoumarol (Sintrom®) est un anticoagulant oral dérivé de la coumarine. Son mode d'action consiste à inhiber la synthèse de la vitamine K. Ce médicament est utilisé en traitement des maladies thromboemboliques ou en prévention des états d'hypercoagulabilités[4].



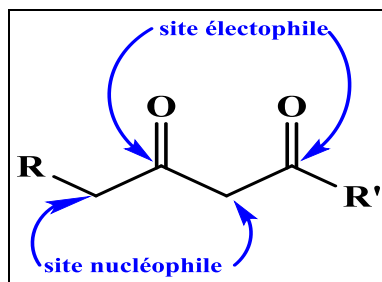
**Figure I.5:** Structure de l'acénocoumarol (Sintrom®).

- Les coumarines simples sont plus répandues dans le règne végétal. Elles existent à l'état naturel sous forme des génines et hétérosides. Elles possèdent des substitutions (OH ou OCH<sub>3</sub>) en 6 et 7 comme :

L'esculoside qui est très utilisé en thérapeutique pour ses propriétés vitaminique P (augmente la résistance et diminue la perméabilité des capillaires, veinotonique et vasculoprotecteur) [4].

### I.3.Dicarbonylés

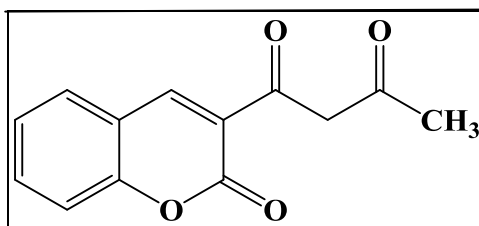
Les 1,3-dicarbonylés (ou  $\beta$ -dicarbonylés) sont des composés très importants en synthèse organique car ils possèdent deux sites électrophiles et deux sites nucléophiles.



**Figure I.6:** Sites réactifs des β-dicarbonylés.

Les β-cétoesters ont trouvé de multiples applications dû à leur réactivité en position α. La présence du motif carbonyle procure à ces molécules une grande réactivité ce qui permet de synthétiser des composés hétérocycliques tels que les pyrimidines, les pyrazoles, isoxazole, l'imidazole et le thiazole. Plusieurs méthodes ont été développées et les β-dicétones ou 1,3-dicétones sont des synthons très important en chimie organique.

Parmi les β-dicétones les dérivés de la 3-acétoacétylcoumarine sont des composants essentiels, car ils contiennent un noyau coumarine et un groupe méthylène actif de la fraction acétoacétyle, qui est susceptible de subir d'autres transformations chimiques intéressantes.

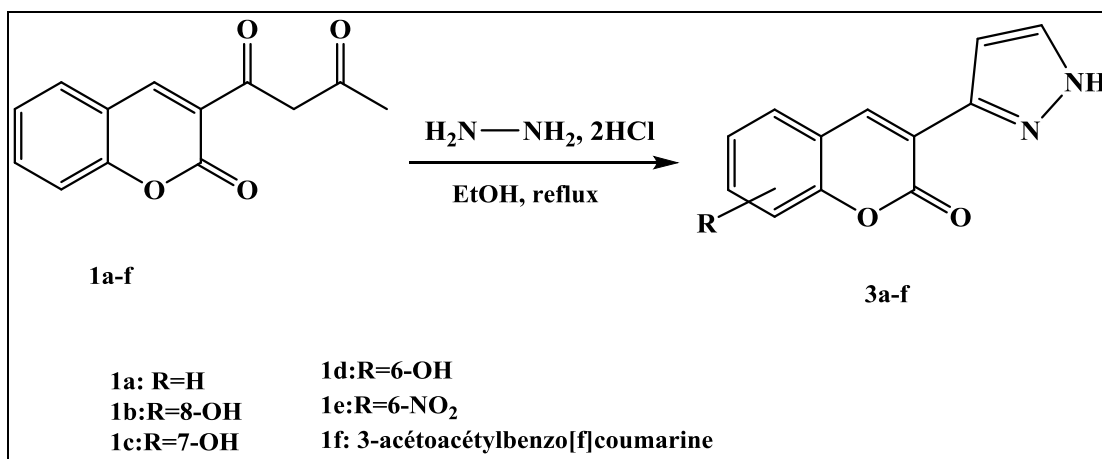


**Figure I.7:** Structure de la 3-acétoacétylcoumarine.

Ces molécules ont démontré une très forte activité antioxydante contre le radical libre DPPH<sup>•</sup>[5]. Les dérivés de la 3-acétoacétylcoumarine ont été criblés par leurs activités antimicrobiennes et les résultats montrent que le 6-Nitro-3-(3-oxobutanoyl)-2H-chromen-2-one était très actif contre la bactérie *Staphylococcus aureus* par rapport à l'antibiotique utilisé comme référence[5].

Dans la découverte et la recherche de nouveaux composés hétérocycliques azotés, cette séquence est utilisée comme structure clés pour la synthèse de molécule à effet thérapeutique par notre équipe.

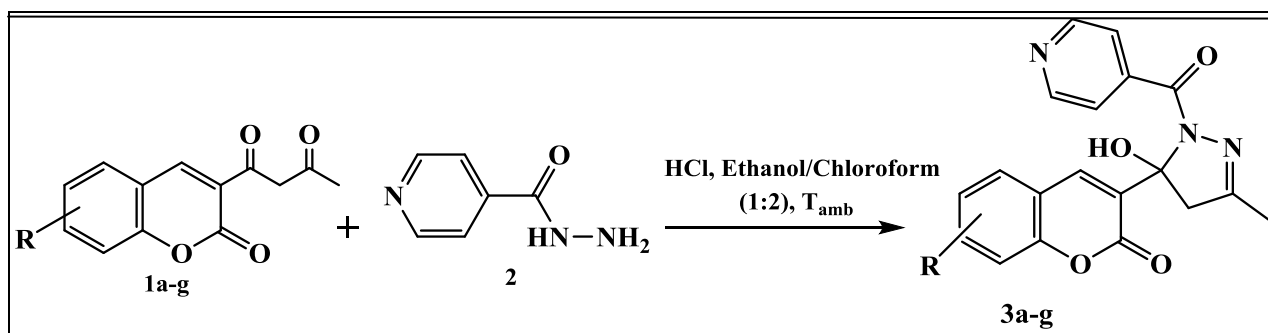
En 2022, une nouvelle série de molécule hybride coumarine-pyrazoles a été synthétisé et ces dernières se sont révélées comme des puissants inhibiteurs des cholinestérases[6].



**Schéma I.2:** Synthèse des coumarines-pyrazoles potentiel inhibiteur des cholinestérases.

Des études *in vitro* ont montré que les composés **3e** et **3f** présentaient l'activité la plus élevée, montrant des activités inhibitrices potentielles élevées de l'AChE avec des valeurs respectives d'IC<sub>50</sub> de  $4,41 \pm 0,53$  et  $5,04 \pm 0,96$  µg/ml. Les composés **3a** et **3b** se sont révélés être les meilleurs inhibiteurs de la butyrylcholinestérase avec une valeur d'IC<sub>50</sub> comparable à celle des médicaments standards. Les prédictions *in silico* de l'analyse de toxicité ont indiqué que ces composés devraient avoir une bonne biodisponibilité orale [6].

Une nouvelle série de dérivés 3-(5-Hydroxy-1-isonicotinoyl-3-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-yl)-2*H*-chromen-2-one **3a-g** a été synthétisée par **Halit.S** et ses collaborateurs dans des conditions de réaction respectueuses de l'environnement par réaction de dérivés de 3-acétoacétylcoumarine avec l'isoniazide.



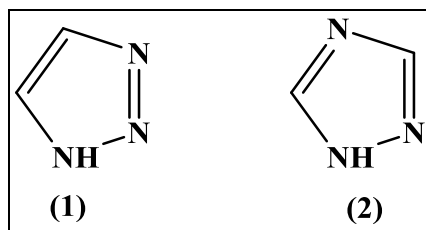
**Schéma I.3 :** Synthèse des dérivés 3-(5-Hydroxy-1-isonicotinoyl-3-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-yl)-2*H*-chromen-2-one.

Tous les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité antifongique in vitro contre les souches *Candida Albicans* et *Aspergillus Niger*. Les composés, **3d** et **3e** étaient les plus efficaces, montrant des activités inhibitrices antifongiques potentielles élevées avec des valeurs de CMI respectives de 15,62 µg/ml pour **3e** contre *Aspergillus Niger*. Des études d'amarrage moléculaire ont été réalisées pour le composé **3e** afin d'évaluer son potentiel en tant qu'inhibiteur de la protéine fongique (phytase A) d'*Aspergillus Niger* et les résultats ont suggéré que l'isonicotinoyl-pyrazolyl-coumarine pourrait agir comme agent antifongique prometteur [7].

## II. Les triazoles

Les azoles sont couramment utilisés en chimie médicinale et font partie de la classe d'antifongique[8]. Ils sont inclus dans la classe des antimicrobiens en raison de leur tolérance et de leurs excellent index thérapeutique[8].

Les triazoles sont des hétérocycles à cinq chaînons avec trois atomes d'azote et deux atomes de carbone. Il existe deux formes tautomères du triazole, à savoir le 1,2,3-triazole et 1,2,4-triazole, selon la position des atomes d'azote dans les cycles [9].



**Figure I.8** : Formes tautomères des triazoles.

La synthèse des composés hétérocycliques à haute teneur en azote a suscité un intérêt croissant de la part des chercheurs en synthèse et en pharmaceutiques au cours des dernières décennies [9]. Le système cyclique 1,2,3-triazole a fait l'objet de recherches intenses en raison de son potentiel polyvalent d'interaction avec divers systèmes biologiques.

Ces dernières années, de nombreuses méthodologies de synthèse ont été développées pour la synthèse de ce système cyclique [10]. La réaction la plus populaire pour produire la partie 1,2,3-triazole est la réaction connue sous le nom de cycloaddition de Huisgen, qui peut être appliquée à la conception d'un hydrogel antibactérien[11]. Vu la faible régiosélectivité (1,2,3-triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués), le faible rendement chimique et des températures élevées elle n'était pas appliquée.

## II.1. Propriétés biologiques des triazoles

Le noyau 1,2,4-triazoles couvre presque toutes les gammes d'activités telles que l'activité anti-oxydante [12], anti-microbienne [11], anti-fongique [13], anti-diabétique [12], analgésique [14], anti-VIH [14] et tumorale [15].(Fig.I.8)

L'échafaudage triazolique fait également partie de divers médicaments qui ont été commercialisés avec succès (Fig I.9), tels que :

- Le voriconazole utilisé comme antifongique
- Le néfazodone (anti-dépresseur)
- Le trapidil (ant-ihypertenseur)
- L'estazolam (sédatif-hypnotique)
- Le rufinamide (anti-épileptique)
- Le Rizatriptan (Anti-migraine)
- Le Ribavirine Anti-viral

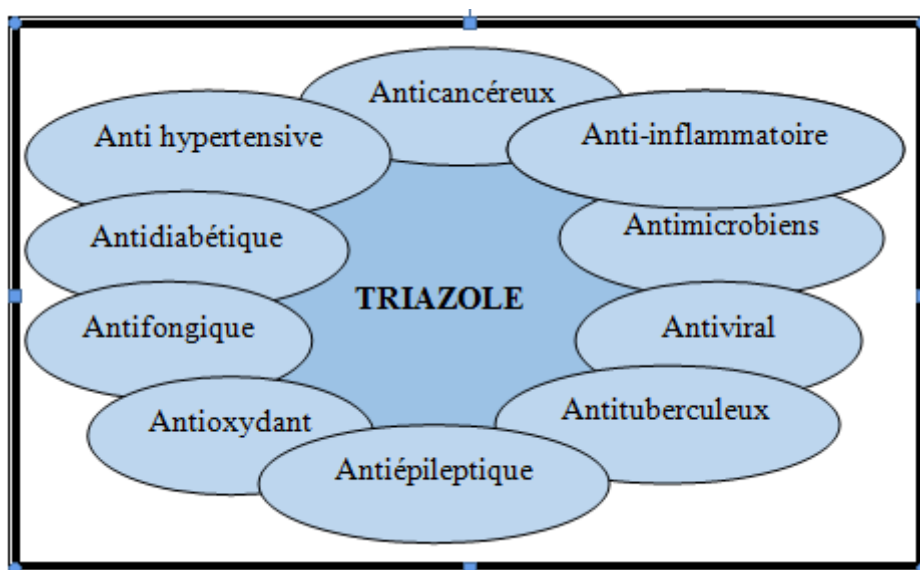
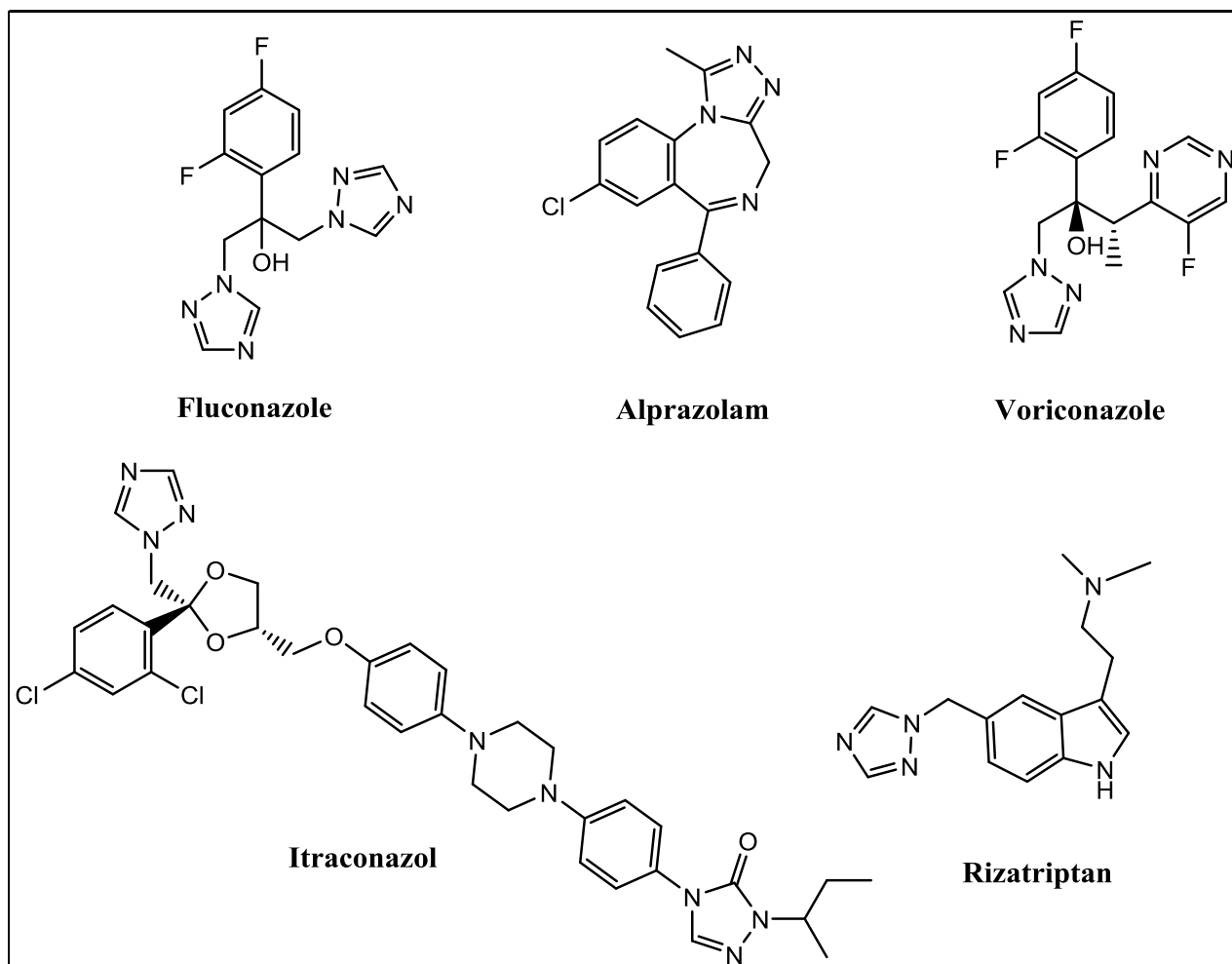


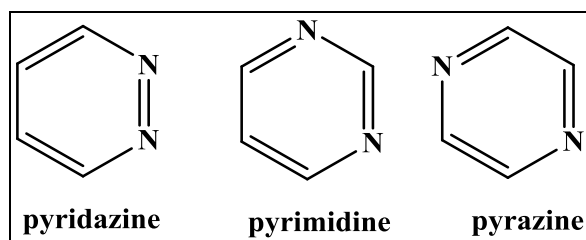
Figure I.9: Spectre d'activités biologiques des triazoles.



**Figure I.10:** Médicaments commercialisés à base des triazoles.

### III. Pyrimidine

Les diazines (pyridazine, pyrimidine et pyrazine) sont des composés hétérocycliques diazoté, incolores, stables et solubles dans l'eau[16].



**Figure I.11:** Structure des diazines.

La synthèse la plus générale de pyrimidine implique la combinaison d'un composant 1,3-dicarbonylé avec un fragment N-C-N comme une urée, une amidine, ou guanidine.

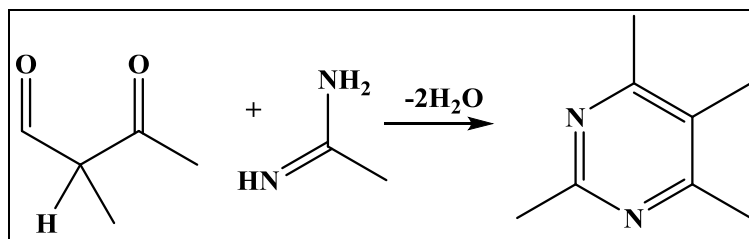


Schéma I.4: Synthèse de pyrimidine.

### III.1. Propriétés biologiques de la pyrimidine

La pyrimidine possède un large spectre d'activités biologiques telles que l'activité anti-tuberculeuse, anti-bactérienne, anti-fongique[17], anti-virale[18], anti-inflammatoire[19], anti-cancéreuse et anti-néoplasique [20].

Les dérivés de la pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (PP) constituent une énorme famille de composés N-hétérocycliques qui ont un fort impact en chimie médicinale. Récemment ils ont été intégrés dans les sciences des matériaux en raison de leurs importantes propriétés photo physiques. En conséquence, plusieurs chercheurs ont développé différentes voies de synthèse pour la préparation et la post-fonctionnalisation de cet échafaudage fonctionnel. Ces transformations améliorent la diversité structurale et permettent un effet synergique entre les nouvelles voies de synthèse et les applications possibles de ces composés. Des études ont mis en lumière leur potentiel anticancéreux et leur activité inhibitrice d'enzyme[21].

### III.2. Analogues de la pyrimidine

La pyrimidine et ses dérivés pyrimidiniques fusionnés constituent une classe d'échafaudages hétérocycliques qui présentent un large éventail d'activités biologiques et pharmacologiques telles que les activités anti-cancéreuses [22], anti-oxydantes[23], anti-virales [24], anti-fongiques [23]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer reste une cause majeure de décès dans le monde et il est nécessaire de développer un médicament efficace contre ce dernier. La littérature indique que les motifs pyrimidine agissent comme des agents anticancéreux [25].

La **figure I.12** représente les médicaments disponibles sur le marché contenant un noyau pyrimidine :

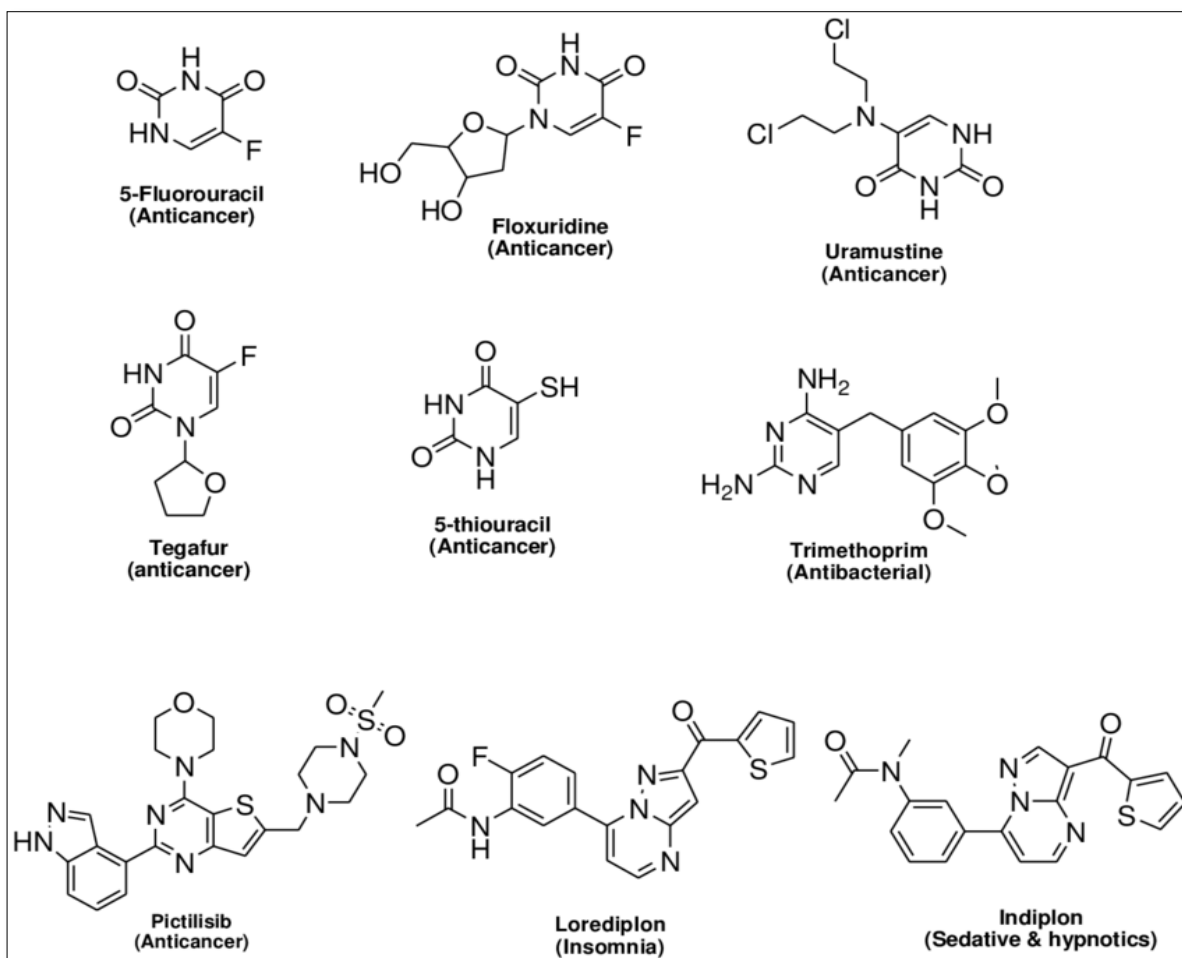


Figure I.12 : Médicaments contenant un noyau pyrimidine commercialisé.

#### IV. Molécules hybrides

La stratégie d'hybridation moléculaire est une nouvelle approche qui implique la conglomération de deux ou plusieurs pharmacophores dans un échafaudage moléculaire pour développer des molécules multifonctionnelles hybrides[26]. Ces dernières ont des activités biologiques multiples, un profil de sélectivité modifié, une diversité ou dualité des modes d'action et / ou des effets secondaires indésirables réduits en raison du mélange de pharmacophores dans une molécule [27].

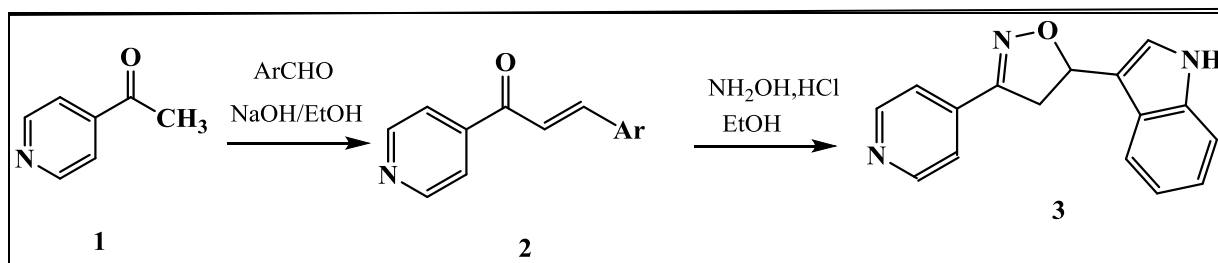
L'hybridation ou le couplage de coumarine avec des molécules bioactives variées telles que resvératrol, pyrazoline, chalcone, triazoles et l'acide  $\alpha$ -lipoïque produit de nouvelles molécules hybrides, douées d'activité vasorelaxant, anti-agrégation des plaquettes, anticancéreux, inhibiteur de monoamine oxydase-B (MAO-B) [28], anti-microbienne, anti-oxydant et anti-inflammatoire .

Pour les maladies multifactorielles du système nerveux central. Des molécules telles que la Ziprasidone, Duloxétine et Ladostigil ont été développée.



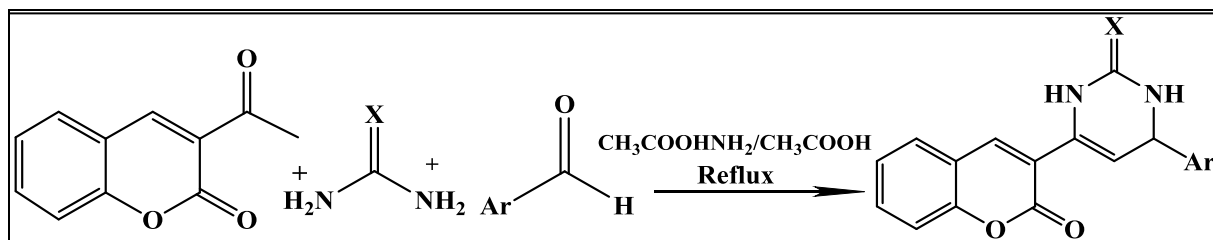
d'activités biologiques ils sont facilement convertis en molécules hétérocycliques plus élaborées et importantes sur le plan thérapeutique.

La cyclisation conduit à l'amélioration de l'activité anti-oxydante des chalcones, ils peuvent aussi agir de manière très intéressante comme réactivateurs de l'acétylcholinestéras [29].



**Schéma I.5:** Synthèse de la 4-acétylpyridine- oximes.

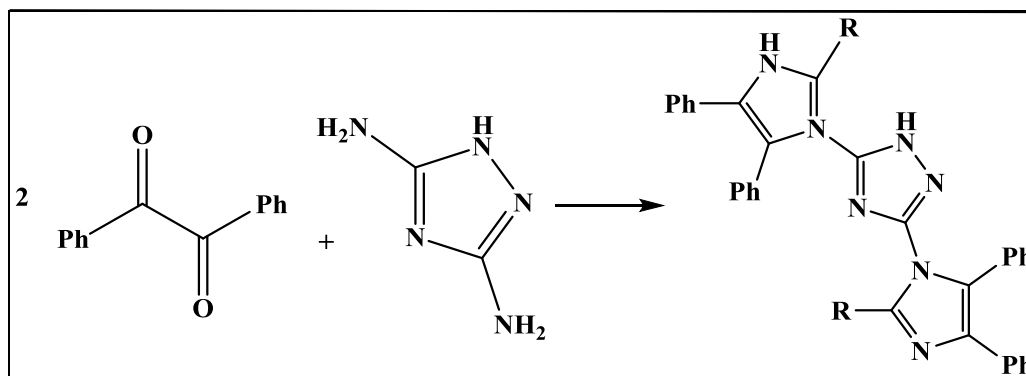
Dans la poursuite de nos recherches sur les nouvelles molécules hybrides à effet thérapeutique, **Khaldi et al** ont proposé la condensation de la 3-acétylcoumarine, des dérivés du benzaldéhyde et l'urée/thio-urée en présence d'acétate d'ammonium comme catalyseur par la réaction multicomposants de Biginelli pour la synthèse des coumarines- dihydropyrimidinones. La fusion de la DHPM avec la 3-acétylcoumarine a conféré aux molécules hybrides une activité antibactérienne inexistante dans la molécule de départ [26].



**Schéma I.6:** Synthèse des molécules hybrides coumarin-3,4 dihydropyrimidinones.

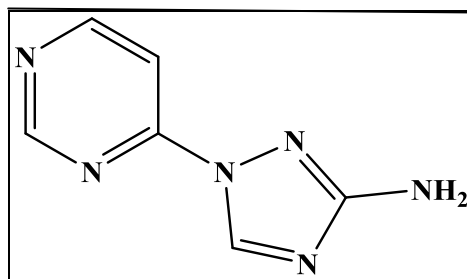
**Hadhom** et al ont synthétisé une nouvelle série de dérivés du [3,5-di(4',5'-diphényl-2'-substitué)-1H-imidazol-1-yl]-1H-1,2,4-triazole, obtenus par condensation du benzil, des aldéhydes correspondants et du 3,5-diamino-1,2,4-triazole (**Schéma I.7**). Ces nouveaux composés ont été édités comme non cancérigènes et ont démontré un profil pharmacocinétique acceptable dans la barrière hémato-encéphalique (BBB) et l'absorption intestinale humaine (HIA) [30].

L'étude de l'activité biologique in vitro a révélé une excellente activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus* et une excellente activité antifongique[30] contre *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon sp.* *Microsporium gypseum*, et modérée contre *Aspergillus niger*.



**Schéma 1.7:** Conception et synthèse de dérivés de [3,5-di (4',5'-diphényl-2'-substitué) -1H-imidazol-1-yl]-1H-1,2,4- triazole et ses dérivés.

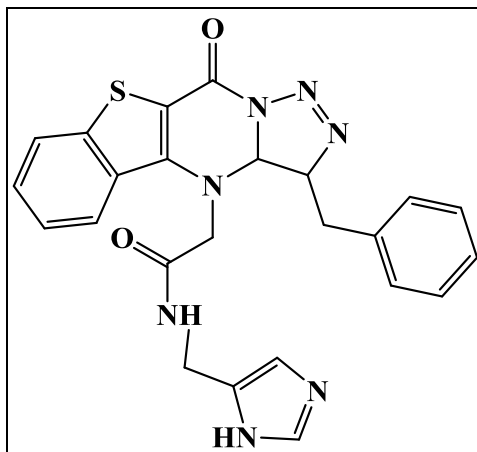
Krasavin et ses collègues ont synthétisé deux séries mutuellement isomères de nouvelles 2- et 4-(3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl) pyrimidines (**Fig I.15**) qui présentaient de bonnes activités antibactériennes [31].



**Figure I.15 :** Structure de 4-(3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl) pyrimidines.

Wu et al. ont rapporté une nouvelle procédure pour la préparation de 5-[4-amino-5-(thiosubstitué)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-méthyl-pyrimidine-4-amines en utilisant de la 4-amino-2-méthylpyrimidine-5-carbohydrazide comme réactif de départ. Ces composés se sont avérés présenter une bonne activité fongicide [32].

Khanage et al décrit une méthode efficace pour la synthèse de dérivés de pyrimidine contenant un fragment 1,2,4-triazole en tant qu'agent antimicrobien bénéfique. Malgré le fait que les stratégies de synthèse et les applications pharmacologiques des dérivés de pyrimidine-1,2,4-triazole étaient auparavant disponibles, la demande de procédés nouveaux, efficaces et pratiques pour ces composés était persistante et ambitieuse [25].



**Figure I.16:** Structure de pyrimidine- 1,2,4-triazole.

Les pyrimidines et les triazoles diversement substituées sont des agents biologiques intéressants. Les propriétés pharmacologiques des coumarines, pyrimidines et triazoles ont suscité notre intérêt pour la synthèse d'une nouvelle série de molécules hybrides dont leurs activités biologiques seront étudiées.

*Chapitre II : Synthèse d molécules hybrides  
coumarine-pyrimidine-triazole*

Les 1,2,4-triazoles sont des échafaudages polyvalents dans la synthèse de molécules hybrides et les hétérocycles matraqués. Les 1,2,4-triazoles présentent des activités biologiques améliorées comparables aux fractions parentales, et donc ont de plus grandes applications en chimie médicinale [33]. Par exemple, les 1,2,4-triazole-imidazolidines condensées sont un anti-prolifératif et inhibiteur de l'HDAC-tubuline [13].

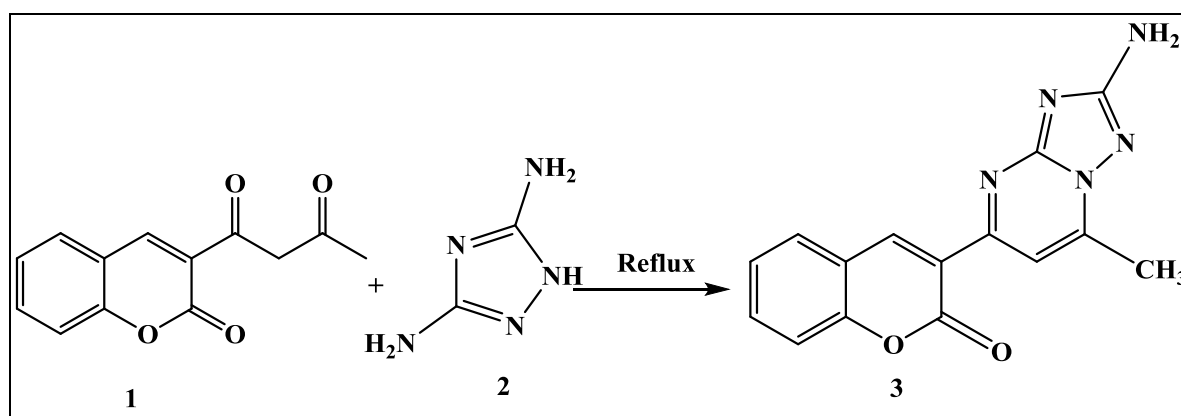
En outre les coumarines et leurs dérivés représentent la structure de base de plusieurs molécules bioactives. Les hybrides pyridine-triazole attachées à la coumarine montrent des activités antimicrobiennes et antioxydantes améliorées [31]. Les analogues du naproxène des 1,2,4-triazole-5-thiones présentent un potentiel anti nociceptif et anti-inflammatoire [34].

Dans ce contexte, nous avons utilisés les dérivés de la 3-acétoacétylcoumarine **1** et le 3,5-diamino-1, 2,4-triazole **2** comme réactif de départ, afin de préparer une nouvelle série de molécules hybrides coumarine-pyrimidine-triazole, dont leurs activités biologiques seront étudiées.

Nous rapportons dans ce chapitre, une voie de synthèse efficace et respectueuse de l'environnement des dérivés de coumarine-pyrimidine-triazole **3a-e** via une réaction de condensation.

### I. Optimisation des conditions de réaction

Suite à la recherche de nouvelles voies de synthèse de nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actifs, nous avons étudié la réactivité de la 3-acétoacétylcoumarine **1** avec le 3,5-diamino-1,2,4-triazole **2**. Une première série d'expériences a été consacrée à l'étude de l'influence du solvant et du catalyseur sur le résultat de la réaction.



**Schéma II.1 :** Synthèse de 3-(2-amino-7-méthyl- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin-5-yl) -2H-chromen-2-one.

### I.1. Effet du solvant

Dans une étude initiale, nous avons testé la condensation des quantités équimolaires de la 3-acétoacétylcoumarine **1** et le 3,5-diamino 1,2,4-triazole **2** dans différents solvants à savoir l'acide acétique glacial et un mélange d'acide acétique et d'éthanol au reflux.

Dans ces conditions, une seule molécule a été isolée par filtration sous vide avec un rendement optimisé de 75 à 78 %. Les résultats obtenus sont reportés dans le **tableau II.1**

**Tableau II.1** : Synthèse de la 3-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl) -2*H*-chromen-2-one et ses dérivés.

Réactifs	Solvant	Temps de réaction	Rendement
3-acétoacétylcoumarine + 3,5-diamino 1, 2,4-triazole	Acide acétique glacial	4h45min	78%
	Acide acétique + EtOH	5h15min	75%

### I.2. Effet du catalyseur

Ces dernières années, l'attention des chimistes a été focalisée sur le développement de catalyseurs efficace et non toxique. Les hétéros polyacides (HP) constituent une génération importante de catalyseurs sélectifs et recyclables.

Pour étudier l'influence du catalyseur sur le résultat de la réaction, la même transformation a été réalisée dans des conditions catalysées par l'acide  $H_3PMo_{12}O_{40}, 13H_2O$  et l'HCl au reflux de l'éthanol. Dans ces conditions, la réaction a donné un produit totalement pur avec un très bon rendement dont les propriétés sont résumées dans **tableau II.2**

**Tableau II.2** : Propriété du composé **3a** sous effet du catalyseur.

Composé	Catalyseur	Temps de réaction	P <sub>f</sub> (°C)	R <sub>f</sub>	Aspect	Rendement (%)
<b>3a</b>	HCl	5h15min	267-269	0,60	Poudre jaune	82%
<b>3a</b>	$H_3PMo_{12}O_{40}, 13H_2O$	4h	267-269	0,60	Poudre marron	89%

### I.3.Effet du chauffage

L'utilisation des micro-ondes (MO) pour accélérer une réaction chimique est une alternative valable aux autres méthodes de chauffage (reflux, bain d'huile ou de sable), de plus en plus utilisée, et qui peut se révéler particulièrement efficace là où les procédés conventionnels sont limités ou inopérants [35]. Le chauffage par micro-ondes est devenu une technique puissante pour promouvoir une variété de réactions chimiques. Les réactions sous

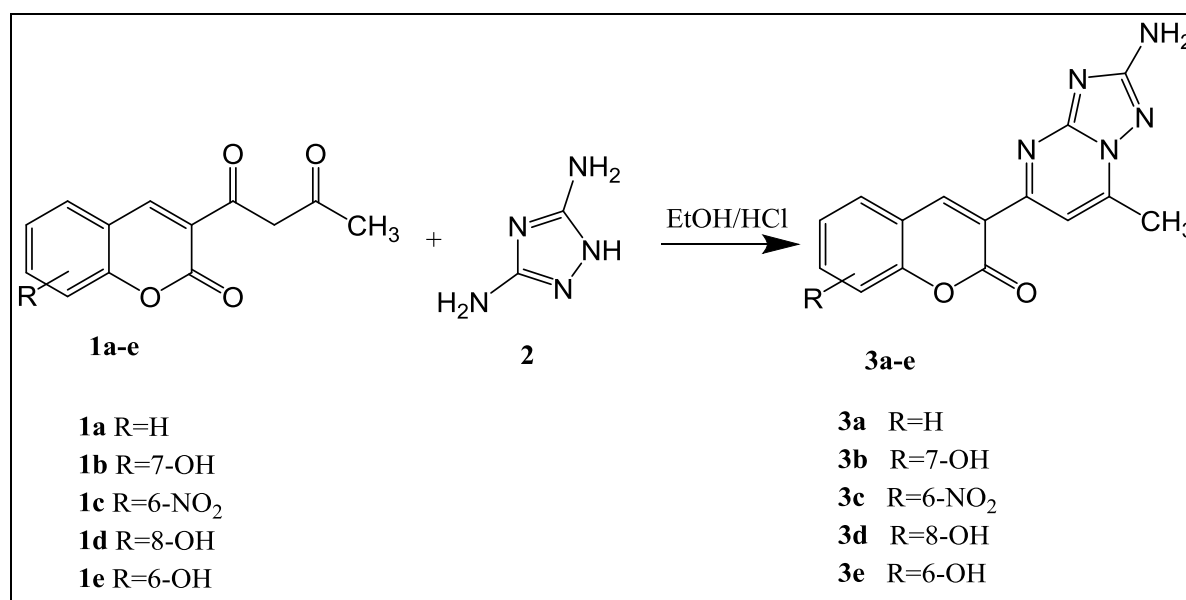
irradiations micro-ondes, résultent en des temps de réaction plus court et produisent des rendements plus élevés que ceux obtenus par l'utilisation de chauffage conventionnel [35]. Elles offrent également à faible coût, la simplicité de manipulation et de traitement, et la réduction de la pollution [36].

Dans un erlenmeyer de **250 ml**, on introduit un mélange de 3-acétoacétylcoumarine **1** et le diamino 1,2,4-triazole **2**, dans 4ml d'éthanol et 6 gouttes de HCl comme catalyseur. Le mélange est activé pendant 4 minutes à 180W puis 600W pendant 6 minutes. Après refroidissement, un solide est récupéré par filtration sous vide. Les propriétés physicochimiques sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau II.3** : Propriété du composé **3a** sous effet du chauffage micro-onde.

composé	T de la réaction	Rdt (%)	P <sub>f</sub> (°C)	R <sub>f</sub>	Aspect
<b>3a</b>	10 minutes	77	267-269	0,60	Poudre jaune

Après des études mécanistiques et l'optimisation des conditions de réaction, nous avons préparé une nouvelle série de coumarines-pyrimidines-triazoles en utilisant les dérivés de la 3-acétoacétylcoumarines catalysée par le HCl au reflux de l'éthanol selon la séquence représenté dans *le schéma II.2* :



**Schéma II.2** : Synthèse des coumarine-pyrimidine-triazole **3a-e**.

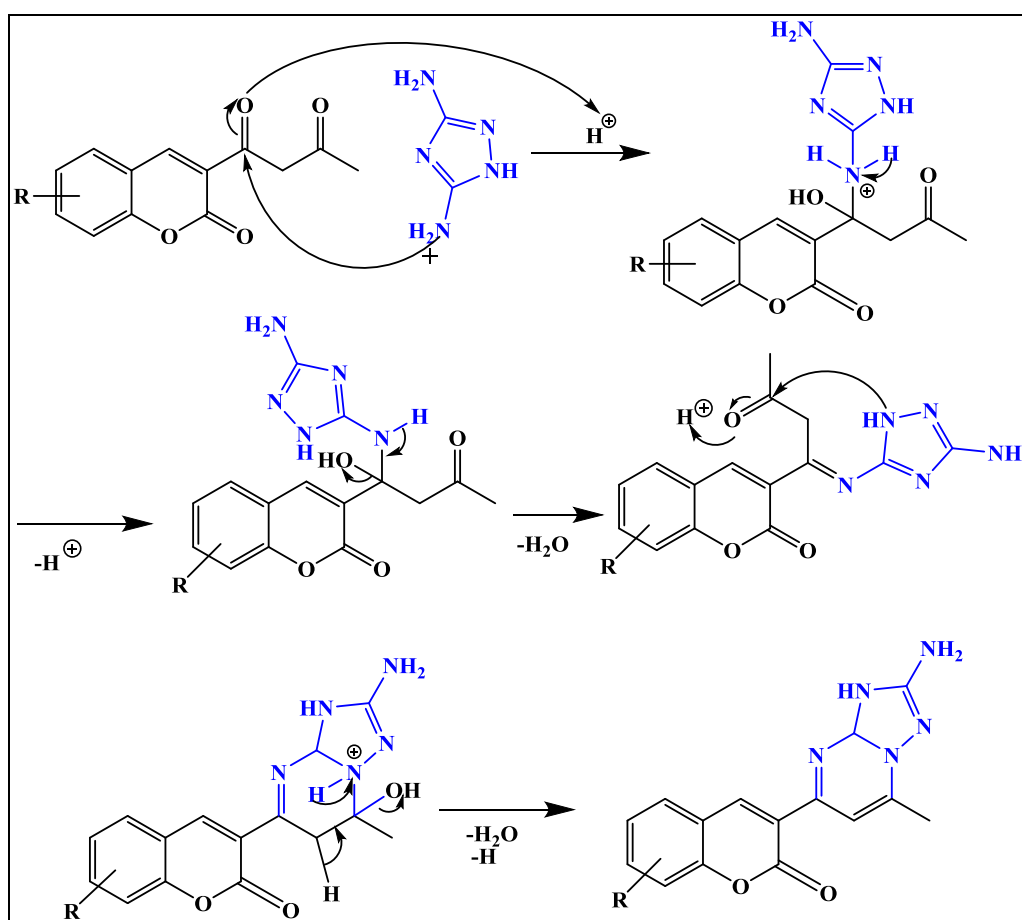
D'après les résultats représentés dans le **tableau II.4**, d'excellents rendements sont obtenus (77 -97%).

Tableau II.4: Résultats et Propriétés physico-chimiques des composés **3a-e** obtenus.

Composés	Temps	Pf (°C)	Rdt (%)	Aspect
<b>3a</b>	4h45min	267-269	78	Poudre jaune
<b>3b</b>	5h10min	279-281	97	Poudre jaune pale
<b>3c</b>	5h10min	267-269	83	Poudre orange
<b>3d</b>	6h	288-290	77	Poudre jaune
<b>3e</b>	6h	289-291	85	Poudre marron

## II. Mécanisme réactionnel de formation de la 3-(2-amino-7-méthyl-3,3a-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2H-chromen-2-one et ses dérivés.

Le mécanisme réactionnel de la formation des coumarine-pyrimidine-triazoles **3a-e** est résumé dans le schéma suivant :



**Schéma II.3:** Mécanisme de la 3-(2-amino-7-méthyl-3,3a-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2H-chromen-2-one et ses dérivés.

### III. Etude par Chromatographie sur couche mince des composés 3a-e

La Chromatographie sur couche mince permet de vérifier la pureté des composés synthétisés, C'est une technique analytique rapide, simple et peu couteuse. Elle permet aussi le suivi d'une réaction chimique.

Dans notre cas nous avons utilisé des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F254 (phase stationnaire) à support en aluminium prêtent à l'emploi .La phase mobile ou éluant (généralement un mélange binaire ou ternaire de solvant) migre à la surface de la plaque par capillarité.

La CCM a été réalisée dans un éluant constitué d'un mélange de chloroforme, méthanol (3ml/ 3 gouttes). La révélation des produits a été effectuée en utilisant un mélange d'iode et de silice. On a constaté la présence d'une seule tache différente de celle du produit de départ dont les rapports frontaux obtenus sont donnés par la relation suivante et résumé dans le **tableau II.5** :

$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par le composé}}{\text{distance parcourue par l'éluant}}$$

**Tableau II.5** : Rapports frontaux des composés 3a-e.

Composés	Rapport frontal ( $R_f$ )
<b>3a</b>	0,60
<b>3b</b>	0,34
<b>3c</b>	0,70
<b>3d</b>	0,38
<b>3e</b>	0,30

### IV. Analyse par spectroscopie UV-Visible des composés 3a-e

Les spectres d'absorptions UV-Visible des composés **3a-e** sont réalisés dans l'éthanol montrent trois bandes d'absorption distinctes ; une bande d'absorption correspondant au groupement C=O de la coumarine qui apparait habituellement entre 200 et 290 nm [37], et deux autres bandes  $\lambda_{\text{abs}} = 355 \text{ nm}$  et  $\lambda_{\text{abs}} = 200 \text{ nm}$  attribuées aux transitions ( $\pi-\pi^*$ ) et ( $n-\sigma^*$ ) en respectives .

Les résultats de la spectrophotométrie UV-Visible (en nm) sont reportés dans le **tableau II.6** :

Tableau II.6 : Propriété du composé 3a sous effet du catalyseur.

Composé	Abs (nm)	Transitions
3a	339	( $\pi-\pi^*$ )
	280	( $n-\pi^*$ )
	215	( $n-\sigma^*$ )
3b	363	( $\pi-\pi^*$ )
	270	( $n-\pi^*$ )
	205	( $n-\sigma^*$ )
3c	338	( $\pi-\pi^*$ )
	271	( $n-\pi^*$ )
	216	( $n-\sigma^*$ )
3d	270	( $n-\pi^*$ )
	224	( $n-\sigma^*$ )
3e	271	( $n-\pi^*$ )
	205	( $n-\sigma^*$ )

#### V. Analyse par spectroscopie IR des composés (3a-e)

La spectroscopie infra-rouge s'utilise principalement pour l'analyse qualitative d'une molécule en mettant en évidence la présence de liaisons entre les atomes (fonctions et groupements). Une table de corrélation de spectroscopie infrarouge présente dans la littérature scientifique est utilisée pour déterminer les bandes Caractéristiques [38].

Les spectres IR des composés **3a-e** sont représentés dans l'annexe. Ils mettent en évidence les principales bandes de vibrations correspondants aux liaisons C=N, C-N, O-C=O comme c'est illustré dans le **tableau II.7**. La disparition de la bande à  $\nu=2250\text{ cm}^{-1}$  caractéristique du groupement C=O acyclique de la fonction acétoacétyl montre que la 3-acétoacétylcoumarine a bien réagit [39].

L'apparition du :

- Pic du groupement  $\text{NH}_2$  le groupe commun de tous les produits synthétisés, au environ de  $\nu=3000\text{ cm}^{-1}$ .
- Les bandes à  $\nu=1400-1590\text{cm}^{-1}$ , et à  $\nu=1200-1390\text{cm}^{-1}$ , vibrations d'élongation des liaisons C=N, C-N respectivement.
- La bande distincte à  $\nu=1700\text{cm}^{-1}$  caractéristique la (O-C=O) de la coumarine.

- La bande a intensité moyenne au environ de  $\nu = 3600\text{cm}^{-1}$  dans les composés 3b, 3d et 3e caractérise le groupement OH.
- La bande distincte à  $\nu = 1600\text{cm}^{-1}$  suggère la présence de la liaison C=C.

Les résultats de la spectrophotométrie IR (en nm) sont reportés dans *le tableau II.7*

**Tableau II.7 :** Résultats de la spectrophotométrie IR des composées **3a-e**.

Composés	N-H ( $\text{cm}^{-1}$ )	C=N ( $\text{cm}^{-1}$ )	C-N ( $\text{cm}^{-1}$ )	O-C=O ( $\text{cm}^{-1}$ )	O-H ( $\text{cm}^{-1}$ )	C=C ( $\text{cm}^{-1}$ )	NO <sub>2</sub> ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>3a</b>	3000	1550	1200	1707	-	1604	-
<b>3b</b>	2984	1541	1257	-	3489	1614	-
<b>3c</b>	3000	1539	1251	1735	-	-	1342
<b>3d</b>	2980	-	1390	1724	3367	-	-
<b>3e</b>	2987	1535	1282	1718	3174	1618	-

## Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons synthétisé une nouvelle série de molécules hybrides coumarine-pyrimidine-triazole par réaction de condensation des dérivés de la 3-acétoacétylcoumarine **1a-e** et le diamino 1,2,3-triazole, de bons à d'excellents rendements ont été obtenus.

Les produits obtenus ont été bien identifiés en utilisant les différentes techniques d'analyses usuelles (CCM, UV-Vis et IR). Certains résultats ont été comparés à celles cités dans la littérature.

Nous avons procédé par la suite à la valorisation de nos produits en étudiant leurs activités biologiques et prédire leurs propriétés physico-chimiques et leur toxicité par une étude *in silico* qui seront détaillées dans le chapitre suivant.

## **I. Appareillage et techniques analytiques**

### **I.1. Point de fusion**

Les points de fusion des composés synthétisés exprimés en °C ont été déterminés avec un appareil scientifique à Stuart SMP 11, au laboratoire pharmaceutique pédagogique du département de chimie, UMMTO.

### **I.2. Chromatographie sur couche mince**

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) a été effectuée sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F<sub>254</sub> (épaisseur : 0.2 mm) MERCK. La phase mobile est un mélange de chloroforme et de méthanol.

Les plaques ont été révélées avec l'iode. La présence d'une seule tache confirme la pureté de nos produits.

### **I.3. Spectroscopie IR**

La spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier est une méthode très utilisée pour une analyse qualitative. Les résultats obtenus en IR ont été réalisés sur un Spectrophotomètre de type IRAffinity-1S de marque SHIMADZU.

Les fréquences d'absorption ( $\nu$ ) sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **I.4. Spectrophotométrie UV-Visible**

Les mesures en spectrophotométrie UV-Visible sont réalisées à température ambiante du laboratoire. Les mesures d'absorbance ont été enregistrées sur un appareil de type SHIMADZU de type UV-1900I. Les produits ont été dissous dans l'éthanol.

### **I.5. Réactifs**

Les solvants utilisés durant notre travail sont représentés dans *le tableau II.8*.

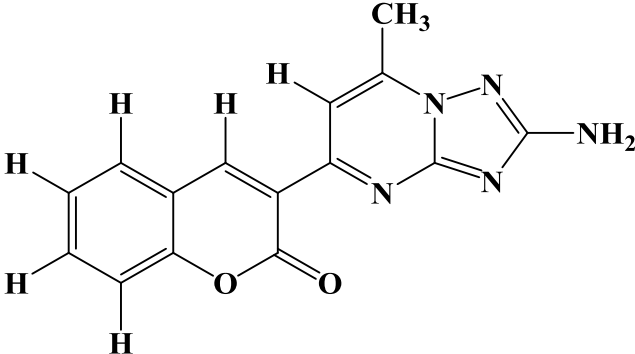
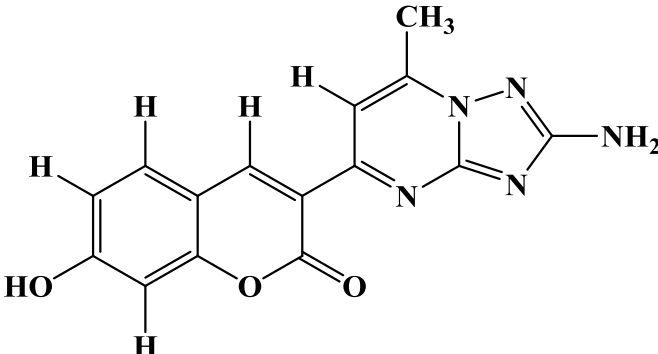
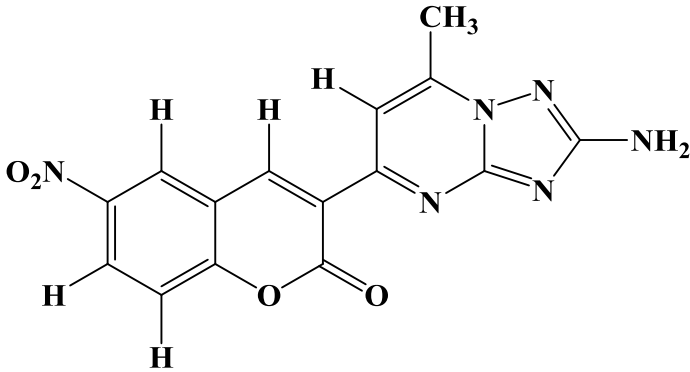
**Tableau II.8:** Caractéristiques des produits utilisés.

<b>Produit</b>	<b>Fournisseurs</b>	<b>Masse molaire(g/mol)</b>	<b>Pureté (%)</b>	<b>T<sub>ébullition</sub> (°C)</b>
Ethanol (EtOH)	SPECILAB	46,07	96%	78
Acide chloridrique (HCl)	Friedel-de Haen	36,46	38%	21,1
Chloroforme (CHCl <sub>3</sub> )	SIGMA-Aldrich	119,38	99.4%	61,2
Méthanol l(MeOH)	Biochem	32,04	99%	64,7
Acide acétique (CH <sub>3</sub> COOH)	CHEM-LAB	60,05	99.8%	118
Dimethylsulphoxide(DMSO)	DASITGROUP	78,13	99.9%	189

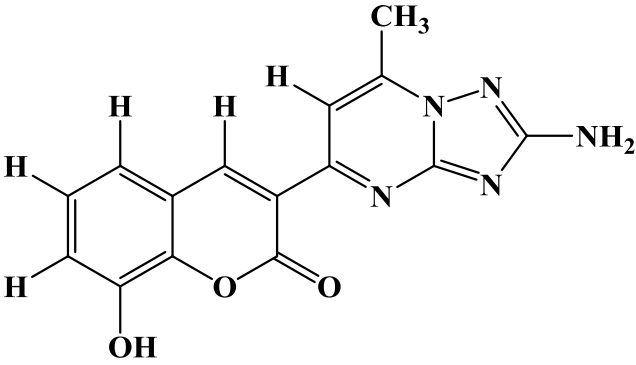
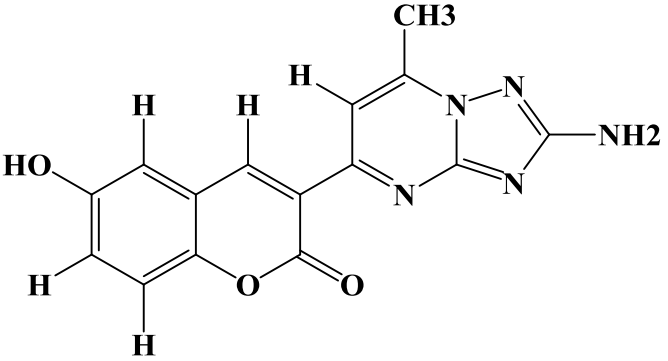
## **II. Synthèse des molécules hybrides coumarines-pyridines-triazoles**

Un ballon sec a été chargé avec la 3-acétoacétylcoumarine **1** (1 éq, 1 mmoles) et (1 éq, 1 mmoles) de 3,5-diamino-1,2,4-triazole **2**, en présence d'une quantité de catalyseur acide (10 gouttes d'HCl) dans 5 ml d'éthanol. Le mélange a été agité et porté à reflux. Un précipité se forme à chaud. A la fin de la réaction le solide obtenu a été filtré et identifié par des méthodes spectroscopiques. La pureté des composés **3a-e** a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM).

**Tableau II.9 : Récapitulatif des molécules synthétisées 3a-e.**

Notation	Structure / nom chimique	Formule	Masse molaire (g/mol)
3a	<p align="center">3-(2-amino-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)- 2<i>H</i>-chromen-2-one</p> 	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	293,09
3b	<p align="center">3-(2-amino-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-7- hydroxy-2<i>H</i>-chromen-2-one</p> 	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	309,09
3c	<p align="center">3-(2-amino-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-6- nitro-2<i>H</i>-chromen-2-one</p> 	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	338,08

*Partie expérimentale*

<p><b>3d</b></p>	<p>3-(2-amino-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-8-hydroxy-2H-chromen-2-one</p> 	<p><math>C_{15}H_{11}N_5O_3</math></p>	<p>309,09</p>
<p><b>3e</b></p>	<p>3-(2-amino-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-6-hydroxy-2H-chromen-2-one</p> 	<p><math>C_{15}H_{11}N_5O_3</math></p>	<p>309,09</p>

***Chapitre III : Evaluation de l'activité  
biologique***

Les 1,2,4-triazoles substitués sont une classe importante de composés hétérocycliques, qui jouent un rôle important en chimie médicinale en raison de leurs remarquables propriétés biologiques et pharmacologiques. Récemment, des 1,2,4-triazoles différemment substitués ont été rapportés pour leurs larges propriétés biologiques, telles que anti-bactériennes [9], anti-virales et inflammatoires [14], anti-tuberculeuses [9], activités anti-tumorales [17], et herbicides [40].

Les dérivés de pyrimidine jouent un rôle important, plusieurs dérivés sont dotés d'une large gamme d'applications pharmacologiques.

L'une des stratégies de la chimie médicinale moderne est la synthèse de nouvelles molécules hautement actives par la combinaison de différents pharmacophores en une seule molécule hybride [41]. Par conséquent, la nouvelle série dérivés coumarine-pyrimidine contenant une fraction triazole sont testés comme agents fongicides et antioxydants [27].

## **I. Activité antioxydante**

### **I.1. Oxydation**

L'oxydation fait partie d'une réaction d'oxydo-réduction qui transfère des électrons d'une substance vers un agent oxydant. Cette réaction peut produire des radicaux libres qui entraînent des réactions en chaîne destructrices.

Dans l'organisme, de nombreuses réactions d'oxydation ont lieu pour fournir de l'énergie aux cellules de l'humain. Par ailleurs, le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (EOA) et les défenses antioxydantes de l'organisme, en faveur des première [42].

Les radicaux libres ont été impliqués dans la cause de plusieurs maladies telles que la cirrhose du foie, l'athérosclérose, le cancer, le diabète et le vieillissement [43]. Les antioxydants sont notre première ligne de défense contre les dommages des radicaux libre, le besoin d'antioxydants devient encore plus critique avec l'exposition accrue à la pollution, à la fumée de cigarette, aux drogues et le mode de vie actuel.

### **I.2. Antioxydants**

Un antioxydant est une espèce chimique plus ou moins complexe diminuant le stress oxydant au sein de l'organisme. Un antioxydant peut donc prévenir la synthèse de radicaux libres en inhibant l'initiation des chaînes réactionnelles et désactiver directement les ROS (reactive oxygen species) [44].

### I.2.1 Les antioxydants endogènes

Les antioxydants endogènes produits par notre organisme, sont capables soit de maintenir les espèces réactives de l'oxygène à des concentrations quasi stationnaires soit de piéger ces espèces (antioxydants non enzymatiques) [45].

### I.2.2. Les antioxydants naturels

Les antioxydants naturels sont des molécules apportées par notre alimentation tel que les vitamines et les oligo-éléments.

#### A. Les vitamines

##### a. Vitamine C

Appelée également acide ascorbique, elle est le plus puissant des antioxydants hydrosolubles capable de réagir directement avec les espèces réactives oxygénées et azotées. Elle réduit l'anion super oxyde sous forme acide ou basique [5].

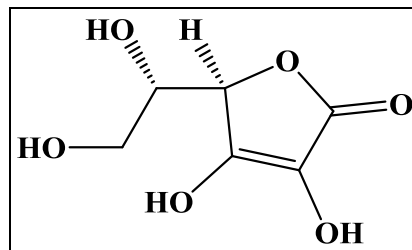


Figure III.1: Structure de la vitamine C.

##### b. Vitamine E

Elle protège *in vivo* les structures sensibles à l'oxydation et a un rôle préventif dans les maladies neuro-dégénératives (comme la maladie d'Alzheimer) [46].

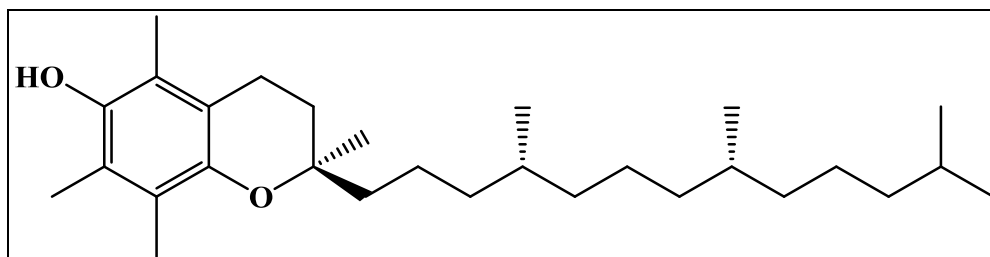


Figure III.2: Structure de la vitamine E.

## B. Oligo-éléments

### a. Zinc

Le zinc intervient dans plus de 200 réactions enzymatiques et son déficit augmente la production d'espèces oxydantes et le stress oxydatif [43].

### b. Sélénium

Le sélénium intervient dans la synthèse des enzymes liées à la fonction oxydante, telles que la glutathion peroxydase qui, comme son nom l'indique, élimine les groupes peroxyde y compris le peroxyde d'oxygène. Ce minéral est incorporé dans des protéines sous forme de sélénoprotéines, de cette manière aide à prévenir les dommages cellulaires [43].

## I.3. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante

Maîtriser l'oxydation est indispensable pour gérer l'évolution des systèmes biologiques dans leur complexité [47], et pour cela plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer in vitro et in vivo l'activité antioxydante par piégeage des radicaux différents.

Les principales méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant d'un produit pur ou de mélanges ont été examinées et regroupées selon leurs principes dans le **tableau III.1**.

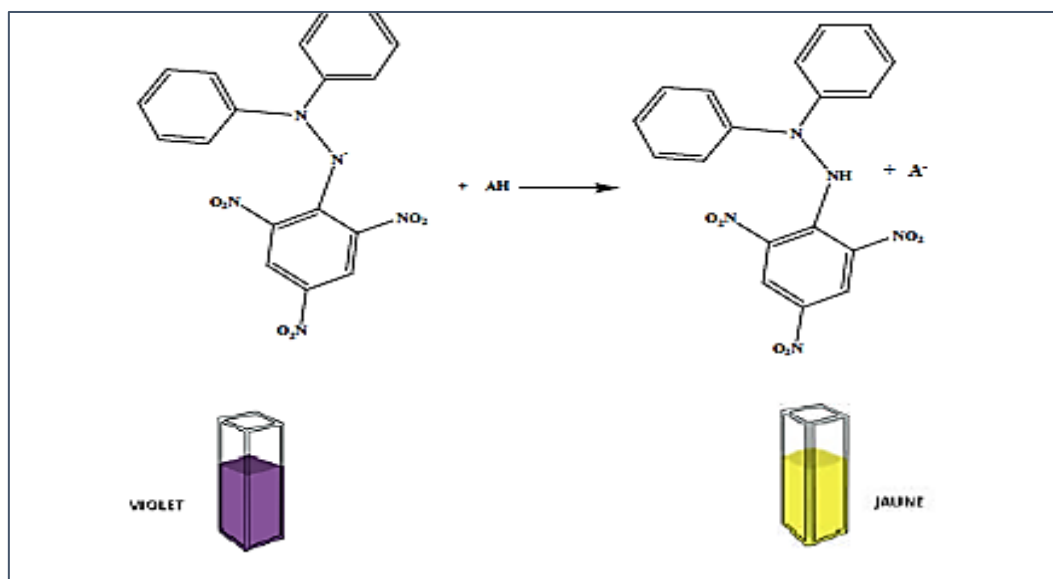
**Tableau III.1** : Les méthodes les plus utilisées pour mesurer l'activité antioxydante.

Méthodes	Réaction
<b>Méthode FRAP (Ferric Reducing Power)</b>	Réduction de l'ion ferrique ( $Fe^{3+}$ ) en ion ferreux ( $Fe^{2+}$ ) évalué le pouvoir réducteur des composés, la lecture se fait à 700 nm [45].
<b>Méthode DPPH</b>	Réduction du radical libre stable de 2,2-diphénylpicrylhydrazyle (DPPH.), la lecture se fait à 515-518 nm selon le solvant utilisé [5].
<b>Méthode ABTS</b>	Le sel ABTS (sel d'ammonium de l'acide 2,2-azino bis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) perd un électron pour former un radical cation ( $ABTS^+$ ) de couleur sombre en solution. En présence de l'agent antioxydant, le radical ainsi formé est réduit pour donner $ABTS^+$ , ce qui entraîne la décoloration de la solution. La lecture se fait à 734 nm [48].
<b>Méthode PPM (PhosphoMolybdate)</b>	L'hydrogène et l'électron sont transférés vers le complexe oxydant (PPM) [48].

#### I.4. Evaluation du pouvoir anti-radicalaire par la méthode de DPPH

La méthode du DPPH<sup>•</sup> (2,2'-diphényle-1-picryl hydrazyl) est basée sur la réduction d'une solution alcoolique de l'espèce radicalaire stable DPPH<sup>•</sup> en présence d'un antioxydant donneur d'hydrogène (AH) :

La réduction du radical libre DPPH<sup>•</sup> par un antioxydant peut être suivie par spectrométrie UV-Visible, en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm provoquée par les antioxydants. Le radical DPPH, initialement violet foncé sous sa forme libre est réduit et devient jaune pâle (*Fig III.3*) après transfert d'électron ou d'hydrogène par des composés antioxydants.



*Figure III.3: Structure du DPPH<sup>•</sup> et sa réduction par le composé antioxydant AH.*

L'évaluation de l'activité antioxydante est exprimée en pourcentage d'inhibition %CR qui est proportionnel au pouvoir anti-radicalaire de l'échantillon [49], calculée selon la relation suivante :

$$\%CR = \frac{Abs_{standard} - Abs_{\text{échantillon}}}{Abs_{standard}} \times 100 \quad (1)$$

- **Abs<sub>standard</sub>** : Absorbance à 517 nm du standard (DMSO et méthanol)
- **Abs<sub>échantillon</sub>** : Absorbance à 517 nm de l'échantillon après une heure de temps.

Le pourcentage d'inhibition est exprimé ensuite par la valeur d'IC<sub>50</sub>, sachant que la IC<sub>50</sub> est la concentration nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH<sup>•</sup>

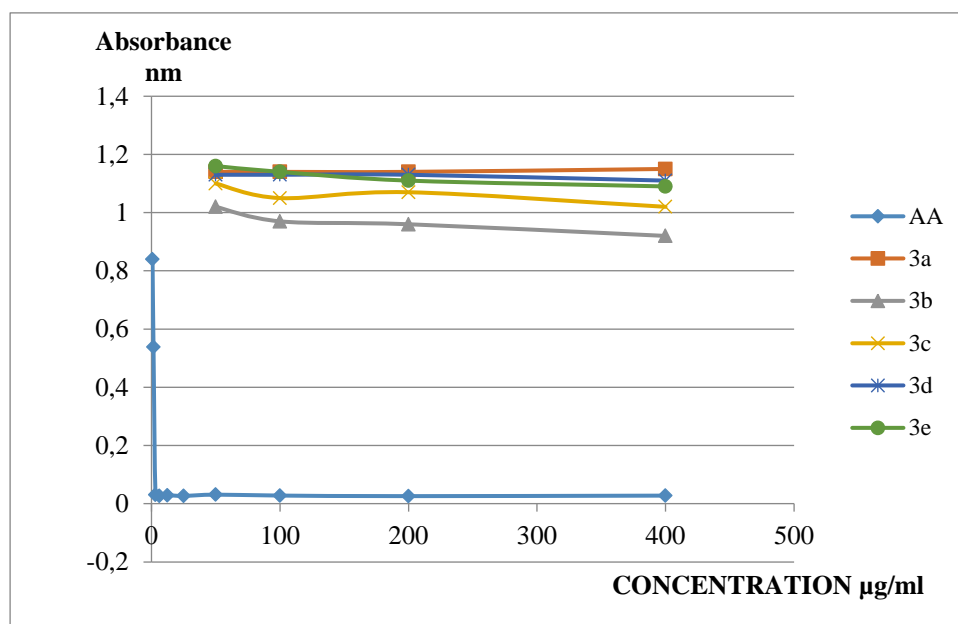
### 1.4.1. Résultats et discussion

A notre connaissance, l'activité antioxydante des coumarines-pyrimidine-triazoles n'a pas été réalisée. Il nous a paru donc intéressant de tester la série de composés synthétisés et rechercher ceux possédant l'activité antioxydante et la comparer à l'acide ascorbique.

La variation de l'absorbance en fonction de la concentration des différents composés **3a-e** et du standard (**AA**) est indiquée dans la **figure III.4**. Ces essais révèlent que le pourcentage d'inhibition du radical libre augmente avec l'augmentation de la concentration pour l'acide ascorbique ainsi que pour le produit **3b**. Il est clair que les composés synthétisés (**3a,3c-e**) n'ont montré aucune activité antioxydante, contrairement aux 3-acétoacétylcoumarine (**1a-e**), qui ont montré une forte activité par rapport à l'acide ascorbique pris comme référence.

D'après les résultats représentés dans le **tableau III.2**, les composés ne présentent pas d'activité à l'exception du composé **3b** qui a une très faible activité antioxydante avec un pourcentage d'inhibition allant de **10 à 19%** comparée à celle du standard qui a montré un effet maximal de **97,70 %** envers le radical DPPH' à une concentration de 400 µg/ml.

On remarque que la condensation d'un nouveau noyau sur la molécule coumarinique conduit à une diminution de l'activité antioxydante des 3-acétoacétyl coumarines. [39]



**Figure III.4** : L'absorbance de **3a-e** et **AA** en fonction de la concentration.

**Tableau III.2 :** Pourcentage d'inhibition de différentes dilutions des composés **3a-e** et **AA**.

[C] µg/ml	%CR					
	3a	3b	3c	3d	3e	AA
<b>C1= 400</b>	-	19%	8%	-	4%	97,70%
<b>C2= 200</b>	-	15%	7%	-	-	97,60%
<b>C3= 100</b>	-	12%	6%	-	-	97,50%
<b>C4= 50</b>	-	10%	4%	-	-	97,30%

Les résultats obtenus ont montré que la présence et la position des groupes hydroxyles à un impact significatif sur l'activité antioxydante. La meilleure inhibition a été observée lorsque le groupe -OH est en position méta ce qui est en accord avec les résultats théoriques [39].

#### I.4.2. Détermination d'IC<sub>50</sub> des composés 3a-e

La concentration efficace (CE<sub>50</sub>) est inversement liée à la capacité antioxydante d'un composé, car elle exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50 %.

Plus la valeur de CE<sub>50</sub> est basse, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande [5].

La concentration inhibitrice minimale (50) est estimée par extrapolation à % CR= 50% en traçant la courbe % CR en fonction de la concentration ou bien en utilisant la formule de la droite % CR en fonction de la [C],  $y = a [C] + b$ , où **a** est la pente de cette droite. Les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau III.3**.

**Tableau III.3 :** IC<sub>50</sub> % des composés 3a-e et AA.

Produits	IC <sub>50</sub> (µg/ml)
3b	1664,5
AA	481,5

Le composé **3b** le plus actif de la série (**tableau III.3**) est caractérisé par une IC 50 = 1664,5 µg/ml trois fois supérieure à celle de l'acide ascorbique standard (IC 50 = 481,5 µg/ml).

### I.5. Evaluation du pouvoir anti-radicalaire par la méthode de FRAP

La détermination du pouvoir réducteur des produits est réalisée selon la méthode décrite par **Oyaizu**. Ce test est basé sur la réduction des ions ferriques ( $\text{Fe}^{+3}$ ) qui sont présents dans le composé  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  en ions ferreux ( $\text{Fe}^{+2}$ ) en présence d'un antioxydant qui possède le pouvoir de céder des électrons. Cette méthode est un essai simple, rapide et reproductible, peut être appliqué aussi bien chez les plantes et dans les extraits organique et aqueux [49].

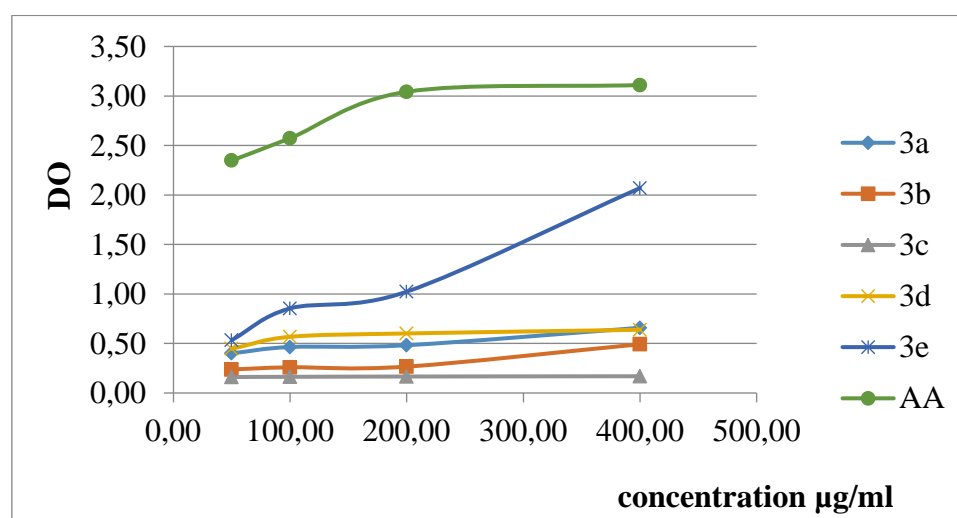
#### I.5.1. Résultats et discussion

La méthode FRAP est un dosage colorimétrique du transfert d'électrons, basée sur la capacité des produits testés à réduire le fer ferrique  $\text{Fe}^{3+}$  en fer ferreux  $\text{Fe}^{2+}$ . La réduction peut être évaluée en mesurant et en surveillant l'augmentation de la densité de la couleur bleu dans le milieu réactionnel à 700 nm. [49]

Les résultats obtenus par cette étude sont représentés dans le **tableau III.4**

**Tableau III.4 :** Absorbance à 700nm à différentes concentrations des composés **3a-e**.

concentration $\mu\text{g/ml}$	Abs( nm)					
	3a	3b	3c	3d	3e	AA
C1= 400	0,66	0,49	0,17	0,64	2,07	3,11
C2= 200	0,48	0,27	0,17	0,60	1,02	3,04
C3= 100	0,46	0,26	0,16	0,57	0,85	2,57
C4= 50	0,40	0,24	0,16	0,45	0,53	2,35



**Figure III.5 :** Densité optique des composés **3a-e** et l'acide ascorbique **AA** en fonction de la concentration.

Les résultats obtenus illustrés dans la **figure III.5** montrent que le pouvoir réducteur présente une augmentation proportionnelle à la concentration. Le composé **3e** a révélé un pouvoir antioxydant plus important pour toutes les concentrations et a atteint sa valeur maximale à **400 µg/ml** avec une **DO= 2,07** par rapport à l'acide ascorbique (**DO=3,11**).

Le composé **3e** a montré la plus forte activité suivie du composé **3a** puis **3d et 3b** avec des **DO = 0,66 ; 0,64 et 0,49 respectivement**. Le composé **3c** a la plus faible activité antioxydante avec une **DO= 0,19**.

## II. Activité antibactérienne

Les dommages causés par les infections bactériennes et fongiques ont profondément augmenté ces dernières années [50]. La résistance antimicrobienne est en augmentation, devenant l'un des problèmes de santé publique les plus sérieux [51]. Plusieurs souches bactériennes qui semblaient être sous contrôle causent à nouveau des décès chaque année en raison du manque d'antibiotiques appropriés [67]. Une attention particulière a été accordée aux souches bactériennes à Gram positif (*Staphylococcus aureus*), car de nombreuses souches sont désormais résistantes aux antibiotiques standard tels que la méthicilline et la vancomycine [41].

L'essramycine est le premier antibiotique rapporté avec un échafaudage de 1,2,4- triazolo[1,5-a] pyrimidines [41]. Plusieurs dérivés substitués de ces échafaudages se sont révélés agir comme agents antifongiques, antituberculeux et antibactériens [31]. Ils se sont également révélés être d'excellents herbicides et régulateurs de croissance des plantes.

Les activités biologiques des composés préparés ont été évaluées au regard des activités existantes pour des structures analogues. En effet, les triazoles sont des agents antibactériens et antifongiques potentiels selon la littérature [31], tandis que les coumarines sont plutôt connues pour leur effet antimicrobien [4]. Pour cette raison, nous avons vérifié l'activité des molécules hybrides coumarines-pyrimidines contenant un noyau triazole contre les souches bactériennes.

Les molécules synthétisées **3a-e** ont été testées pour leur activité antibactérienne contre deux bactéries Gram-négatif et deux bactérie Gram-positif en utilisant la méthode de diffusion sur disque [52]. Les échantillons ont été préparés dans du DMSO à une concentration de 5,12 mg/ml.

L'antibiogramme standard est un test in vitro de sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques par la technique de diffusion sur milieu gélosé. La lecture des antibiogrammes se fait par la mesure des diamètres d'inhibitions autour des disques. La

sensibilité aux différents produits est classée selon le diamètre des zones d'inhibitions comme suit [5] :

- Non sensible (-) pour le diamètre moins de 8 mm
- Sensible (+) pour un diamètre entre 9 à 14 mm
- Très sensible (++) pour un diamètre entre 15 à 19 mm
- Extrêmement sensible (+++) pour le diamètre supérieur à 20 mm

### II.1. Évaluation de l'activité antibactérienne des composés 3a-e

L'activité antimicrobienne a été étudiée au service de microbiologie du centre hospitalier universitaire de Tizi-Ouzou.

Le compte-rendu des résultats de l'antibiogramme standard est réalisé en reportant les diamètres d'inhibition mesurés en millimètres pour chaque produit et les diamètres sont résumés dans un tableau (*tableau III.5*)

**Tableau III.5:** Diamètre de zone d'inhibition (en mm) des produits 3a-e.

Molécules testées	Zone d'inhibition (mm)			
	Gram +		Gram-	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella, Enterobacter et Serratia</i>
<b>3a</b>	6	6	6	6
<b>3b</b>	6	6	6	6
<b>3c</b>	18	8	6	6
<b>3d</b>	6	6	6	6
<b>3e</b>	6	6	6	6

Il a été observé que tous les produits synthétisés n'avaient aucune activité antibactérienne pour les souches bactériennes Gram-négatif (*Escherichia coli* et *Klebsiella, Enterobacter et Serratia*). Le composé **3c** a montré le meilleur pouvoir d'inhibition vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* avec un diamètre de 18mm et une légère inhibition contre la souche *Enterococcus*.

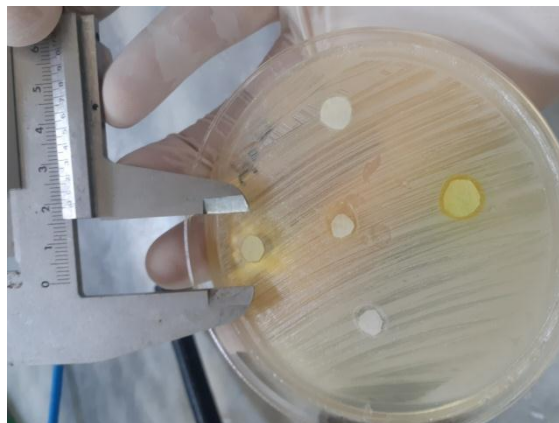


Figure III.6 : Mesure de spectre d'inhibition.

Il a été noté que le composé **3c** a montré une excellente activité contre la bactérie *Staphylococcus aureus*, comporte un groupement attracteurs d'électron (-NO<sub>2</sub>) dans le cycle benzénique ce qui augmente l'activité antibactérienne. Cela suggère que l'introduction du nitro dans le composé peut jouer un rôle important dans l'augmentation des propriétés antibactériennes.

### III. Etude in silico

Dans le cadre de la découverte de nouveaux médicaments, l'étude in silico ADMET permet de prédire à l'aide de simulations et de modélisations informatiques l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion, la toxicité et le devenir dans le corps d'un nouveau candidat médicament avant de le tester in vivo.

À cette fin, le simulateur ADMET a été utilisé pour prédire les propriétés d'ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité). Dans notre étude, nous avons utilisé « **admetSAR server** » qui est une source complète et un outil fiable pour la prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxicité (ADMET). Il a été développé en 2012 contenant 27 modèles prédictifs. L'admetSAR a été largement utilisé dans les domaines chimiques et pharmaceutiques.

De ce fait, plusieurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ont été calculées, telles que la cancérogénicité [53], la perméabilité au CaCo-2, passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BBB) [54], absorption intestinale humaine (IHA) [55], inhibiteur et substrat de la glycoprotéine [56], inhibition des isoformes CYP1A2, CYP2C19 et CYP2D6 du cytochrome P450 [57] et inhibition des gènes I et II (hERG) chez l'homme.

Les composés synthétisés **3a-e** ont été vérifiés *in silico* pour leurs propriétés de Druglikeness à l'aide du serveur Web SwissADME [10]. Il convient de noter que SwissADME aide à analyser la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du ligand en évaluant les propriétés du candidat médicament. Ainsi, sur la base de plusieurs caractéristiques moléculaires et structurelles, tous les composés synthétisés ont été évalués pour leur nature médicamenteuse selon les cinq règles : Lipinski[58], Veber[59], Ghoser[60], Egan[62] et Muegge [63].

### III.1. Analyse de similarité médicamenteuse *in silico*

Une molécule candidat-médicament doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés d'ADME de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain. Les composés synthétisés ont été vérifiés *in silico* pour leurs propriétés de type médicament à l'aide du serveur Web SwissADME. Les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau III.6.

*Tableau III.6: propriétés physico-chimiques des composés 3a-e prédites avec SwissADME*

Propriétés/ règles	3a	3b	3c	3d	3e
<b>MW (g/mol)</b>	293,28	309,28	338,28	309,28	309,28
<b>Solubilité (log S)</b>	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
<b>Log P</b>	1,79	1,49	1,70	1,49	1,49
<b>HBA</b>	5	6	7	6	6
<b>HBD</b>	1	2	1	2	2
<b>TPSA (Å<sup>2</sup>)</b>	99,31	119,54	145,13	119,54	119,54
<b>Lipinski</b>	oui	oui	oui	oui	oui
<b>Ghose</b>	oui	oui	oui	oui	oui
<b>Veber</b>	oui	oui	oui	oui	oui
<b>Egan</b>	oui	oui	oui	oui	oui
<b>Muegge</b>	oui	oui	oui	oui	Oui

Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Cette règle dite la règle des cinq délimite la relation entre les paramètres pharmacocinétiques et physico-chimiques [64]. Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques suivantes :

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da).
- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté logP, doit être inférieur à 5.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10 [65].

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

L'analyse des résultats rapportés dans le **tableau III.6** montre que tous les composés synthétisés ont démontré un poids moléculaire (MW) < 480 g / mol indiquant que ces composés peuvent être facilement transportés.

Le coefficient de partage octanol-eau log p (-0,4–5,6), qui quantifiée habituellement la lipophilie moléculaire, le nombre d'accepteurs de liaisons H (HBA < 10) et le nombre de donneurs de liaisons H (HBD < 5), sont dans les plages acceptables.

De plus, Veber a introduit deux critères supplémentaires à ce qui est aujourd'hui communément appelé "la règle des 5".

La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires de la molécule (calcul basé sur la topologie de la molécule ou TPSA), permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hémato-encéphalique doit être inférieur à **140 Å<sup>2</sup>** et le nombre de liaisons de rotation ("rotatable bonds" en anglais) doit être inférieur à 10 pour une bonne biodisponibilité par voie orale chez le rat[66].

Ces critères peuvent être adaptés à la cible visée par la molécule. En effet, alors que l'absorption intestinale devient difficile pour un composé de surface polaire supérieure à 140Å<sup>2</sup>, 60 Å<sup>2</sup>est le seuil maximal pour le passage de la barrière hémato-encéphalique [63].

Il est prédit que tous les dérivés de **3-(2-amino-7-méthyl-[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2H-chromen-2-one** sont solubles (logS = - 2,40). La surface polaire totale (TPSA ≤ 160), se situe dans les plages acceptables pour tous les composés qui est un bon indicateur de la biodisponibilité de la molécule médicamenteuse. Cependant, l'analyse des résultats de similarité médicamenteuse montre que tous les dérivés 3-(2-amino-7-méthyl-[1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin-5-yl)-2H-chromen-2-one synthétisés respectent toutes les

règles utilisées, à savoir la règle de Lipinski [58], la règle de Veber [59], la règle de Ghoste [60], Egan[61]et Muegge [62] et ont des propriétés souhaitables..

### III.2. Prédiction in silico des propriétés ADME-Toxicité

Les progrès de l'immuno-informatique ont permis de concevoir "in silico" de nouvelles molécules et de prédire leurs propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Dans notre étude, nous avons évalué le profil pharmacocinétique et la toxicité de la nouvelle série synthétisée à l'aide du logiciel admetSAR.

**Tableau III.7 : Évaluation des paramètres pharmacocinétiques avec admetSAR**

Propriétés	3a	3b	3c	3d	3e
<b>AMES Toxicité</b>	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>Cancérogénicité</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>hERG</b>	Weak	Weak	Weak	Weak	Weak
<b>BBB</b>	Penetrate	Penetrate	Penetrate	Penetrate	Penetrate
<b>HIA</b>	+	+	+	+	+
<b>PCaco-2</b>	0,646	0,601	0,526	0,573	0,573
<b>PG Inhibitor</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>CYP2C19</b>	Oui	Non	Non	Oui	Oui
<b>CYP2D6</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>CYP3A4</b>	Non	Non	Non	Non	Non

#### 1. Prédiction de la perméabilité intestinale par étude in silico basée sur le modèle Caco-2

La perméabilité des molécules au travers des cellules Caco-2 (Les lignées cellulaires d'adénocarcinome du côlon humain sont couramment utilisées pour prédire le passage à travers les cellules de l'épithélium intestinal humain) peut être corrélée à l'absorption intestinale humaine. Les valeurs pour l'étude in silico basée sur le modèle Caco-2 se situe entre « 0 » pour une faible absorption et « +1 » pour une bonne absorption [64].

Dans notre étude, tous les composés étudiés **3a-e** ont des valeurs situées entre 0.526 et 0.646, par conséquent, ils ont été prédits comme étant peu perméables dans les cellules d'adénocarcinome humain (Caco-2).

## 2. Prédiction de la fraction absorbée HIA (Human Intestinal Absorption)

La prédiction du pourcentage de la dose qui a réussi à traverser les cellules épithéliales pour gagner la circulation sanguine permet de prédire en partie la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale ; dans notre étude, toutes les molécules étudiées ont donné un bon profil d'absorption avec une valeur de 100% pour l'absorption intestinale.

## 3. Passage à travers la barrière hémato-encéphalique : BBB perméabilité

La pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est un paramètre utilisé pour déterminer si un composé va pénétrer et se distribuer dans le système nerveux central (SNC) ou s'il sera exclu du SNC. Dans les études *in silico*, la fourchette acceptable de BBB pour un candidat médicament idéal est de 0,73 à 0,91 [53]. Cependant, la puissance des dérivés **3-(2-amino-7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-2H-chromen-2-one** synthétisées pour traverser la BHE a été prédite sur la base de leurs propriétés physicochimiques et rapportée dans le **tableau III.7**

Dans notre étude, les molécules **3a-e** ont donné des valeurs de 0,98 pour le **3a** et 0,97 pour les molécules **3b-e** ; donc elles possèdent un bon profil de perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique.

## 4. Prédiction des inhibiteurs et des substrats de la glycoprotéine P

Les molécules qui ont réussi à traverser la membrane des cellules épithéliales peuvent être confrontées au mécanisme d'efflux et d'influx. La glycoprotéine P (P-gp) fait partie de la famille des transporteurs ABC, et contribue à l'efflux des molécules du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire, les molécules synthétisées ne sont pas des substrats de la Pglycoprotéine I, donc elles ne sont pas soumises à ce mécanisme d'efflux, et elles ne sont pas des inhibiteurs de la P-glycoprotéine I.

## 5. Cardiotoxicité

Les médicaments bloqueurs des canaux potassiques hERG (gène humain apparenté à l'éther-go-go) provoquent des arythmies cardiaques, les produits étudiés sont prédits comme faiblement inhibiteurs des hERG I, et ne sont pas inhibiteurs de hERG II, donc la toxicité cardiaque par inhibition de ces canaux potassiques est très faible.

Tous les composés étudiés ont été prédits comme étant non cancérigène. Par ailleurs, toutes les molécules étudiées ont été prévues comme non inhibitrices de la CYP2D6 et ne sont pas métabolisées par cette dernière, il est à noter aussi qu'ont été prédites comme non inhibitrices du CYP3A4. Il convient de rappeler que les CYP2C19, CYP3A4 et CYP2D6 sont

des iso-enzymes impliquées dans les réactions de phase I, lors des processus enzymatiques qui se déroulent dans les intestins et le foie et qu'une inhibition de ces isoformes entraînerait des interactions, une accumulation et une toxicité des médicaments.

## I. Évaluation du piégeage des radicaux libres des 3-(2-amino-7-méthyl- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin-5-yl) - aryl-2H-chromen-2-one

### I.1. Test de DPPH

La solution de DPPH' a été préparée en dissolvant 4 mg de DPPH' dans 100 ml d'éthanol. Les composés **3a-e** ont été dissous dans du DMSO pour obtenir une solution de 4mg/ml. Les composés à tester ont été dilués davantage avec du DMSO pour obtenir des concentrations finales de 400, 200, 100 et 50µg/ml pour tous les composés. Les tubes ont été chargés avec 2 ml de solution DPPH' et ensuite avec 40 µl de l'échantillon testé, tous les essais étant effectués en triplicata. Les tubes de contrôle négatif ont été remplis avec 40 µl de DMSO et 2 ml de solution de DPPH. Après agitation, les mélanges ont été incubés à température ambiante pendant 1h dans l'obscurité à 25 °C, puis l'absorbance de chaque échantillon a été enregistrée à 517 nm. Les résultats obtenus pour chaque produit testé sont comparés à ceux obtenus pour l'acide ascorbique pris comme contrôle positif.

### I.2. Test de FRAP

La détermination du pouvoir réducteur des produits est réalisée selon la méthode décrite [47]. Ce test est basé sur la réduction des ions ferriques ( $Fe^{+3}$ ) qui sont présents dans le composé  $K_3Fe(CN)_6$  en ions ferreux ( $Fe^{+2}$ ) en présence d'un antioxydant qui possède le pouvoir de céder des électrons.

Pour cela, une gamme de concentrations des produits testés ou de la vitamine C est réalisée (**400 - 50 µg/ml**) à chaque concentration est ajouté 2.5 ml de tampon phosphate (0.2 M, pH 6.6) et 2.5 ml de ferricyanure de potassium à 1 %. Après agitation le milieu réactionnel est incubé à 50 °C. Après incubation 2.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) à 10% sont ajoutés au milieu réactionnel précédent. 2.5 d'eau distillée et 50 µl de chlorure ferrique à 1 %. L'acide ascorbique est utilisé comme standard. L'absorbance est mesurée à une longueur d'onde de 700 nm [45].

## II. Activité antimicrobienne *in-vitro* des composés synthétisés

L'activité antimicrobienne a été étudiée au service de microbiologie du centre hospitalier universitaire de Tizi-Ouzou, en Algérie.

Les composés synthétisés **3a-e** ont été testés *in vitro* contre des souches a **Gram+** (*Staphylococcus aureus* et *Enterococcus*) et **Gram-** (*Escherichia coli* *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia*) par la technique de diffusion sur disque [52]. Un disque de 6 mm de

diamètre imprégné du composé à tester préalablement dissous dans du DMSO à une concentration de 5 mg/ml est déposé aseptiquement dans la boîte de Pétri préalablement inoculée avec la suspension microbienne de  $10^6$  cfu/ml (colonyforming unit /ml) préalablement préparée dans de l'eau physiologique stérile à 0,9 %, avec une densité optique de 0,08 lue à 625 nm. Après 24h d'incubation à 37°C .L'activité antibactérienne a été évaluée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition (la zone claire autour de chaque disque a été mesurée en mm).

### **III. Analyse de similarité médicamenteuse in silico**

Les composés étudiés ont été vérifiés pour leurs propriétés de Druglikeness à l'aide du serveur Web SwissADME. Les composés synthétisés ont été évalués pour leurs nature médicamenteuse selon les règles : règle de Lipinski sur cinq [58], règle de Veber [59], règle de Ghoser [ 60], Egan [61] et Muegge [62].

### **IV. Prédiction in silico des propriétés ADMET**

Les serveurs admetSAR et SwissADME ont été utilisés pour prédire la toxicité de l'AMES (AMEST) , la cancérogénicité l'inhibition de la P-glycoprotéine (PGI), perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BBB) , absorption intestinale humaine (HIA), Human Ether-a-go-go-Related Gene (hERG), perméabilité au CaCo-2 (PCaco-2), et l'inhibition de trois isoformes du cytochrome P450 (CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) avec des dérivés synthétisés des 3-(2-amino-7-methyl-[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)- aryl-2*H*-chromen-2-one.

## *Conclusion générale*

## Conclusion générale

---

Dans ce travail nous avons montré que la réaction à deux composants les dérivés de la 3-acétoacétylcoumarine **1a-e** et le 3,5-diamino-1,2,4-triazole **2**, catalysée par l'acide Chlorhydrique fournit une entrée simple pour la Synthèse avec d'excellents rendements d'une nouvelle série de molécules hybrides de la **3-(2-amino-7-méthyl-3,3a-dihydro-[1,2,4]triazolo [1,5,a] pyrimidin-5-yl)-2H-chromen-2-one**. Le mécanisme de la réaction suggère la cyclisation et la formation d'une pyrimidine niveau du carbone du carbonyle le plus électrophile.

La caractérisation des composés synthétisés en utilisant la combinaison de plusieurs méthodes (Pf, CCM, UV-Visible et IR), a permis de révéler les structures de ces composés d'une part et de compléter notre formation dans le domaine d'une autre part.

L'évaluation de l'activité biologique des composés a été faite par l'étude de l'activité Antioxydante pour les composés **3a-e** en utilisant deux méthodes différentes :

- La méthode du piégeage du radical DPPH dont les résultats ont montré que les composés sont inactifs à l'exception du composé **3b** qui a une très faible activité avec une **IC 50** de **1664,5 µg/ml** trois fois supérieure à celle de l'acide ascorbique standard (IC 50 = 481,5 µg/ml).
- L'évaluation du pouvoir anti-radicalaire par la méthode de FRAP a montré que le composé **3e** a le pouvoir antioxydant le plus important pour toutes les concentrations et a atteint sa valeur maximale à **400 µg/ml** avec une **DO= 2,07** par rapport à l'acide ascorbique (**DO=3,11**).

L'étude antibactérienne des composés synthétisés **3a-e** a montré que seul **le composé 3c** possède un pouvoir d'inhibition vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* avec un diamètre de 18mm et une légère inhibition contre la souche *Enterococcus*.

L'étude in silico a résultats de la prédiction montrent que les composés synthétisés ont un bon profil ADME car ils répondent et respectent les règles de Lipinski et Veber et ont une bonne biodisponibilité orale. Ils peuvent facilement traverser la membrane gastro intestinale sans provoquer d'effets indésirables. Nous pouvons donc exploiter ces composés à des fins thérapeutiques.

Et comme perspective de notre travail :

- Compléter la caractérisation avec d'autres techniques d'analyse comme la RMN de H et <sup>13</sup>C.

## *Conclusion générale*

---

- Approfondir l'étude biologique de nos produits : testé d'autre souches bactériennes et d'autres microorganismes ainsi que d'autres activités.
- Elaboration de la relation structure- activité (QSAR).

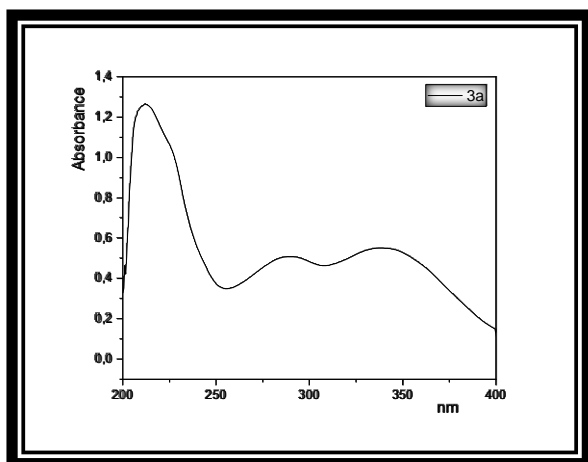
- [1] J. Vercautere, "Plan, Formules et illustration du Cours de PHARMACOGNOSIE," in *Pharmacognosie Générale*, 2012, p. 318.
- [2] C. Girard, "Les parfums dans les produits cosmétiques .Thèse de Doctorat." Univ. LORRAINE, 2013.
- [3] T. Ojala, "Biological Screening of Plant Coumarins.thèse du Doctorat." University of Helsinki. 2001.
- [4] M. Ben moussa, "LES COUMARINES," in *Pharmacognosie Générale*, pp. 1–12.
- [5] A. Benazzouz-Touami, "Synthèse de nouvelles séries hétérocycliques d'intérêts thérapeutiques, valorisation en UV-visible et fluorescence.Thèse de Doctorat," UMMTO, 2016.
- [6] A.Benazzouz-Touami, A.Chouh, S.Halit, S.Terrachet-Bouaziz, M.Makhloufi, K.IghilAhriz, AM.Silva, "New Coumarin-Pyrazole hybrids : Synthesis , Docking studies and Biological evaluation as potential cholinesterase inhibitors." *J. Mol. Struct.*, vol. 1249, p. 131591, 2022.
- [7] S.Halit et A.Benazzouz-Touami, M.Makhloufi-Chebli, S.Terrachet, K.Ighilahriz, A.Robert, CM.Rodrigues, "Design , Synthesis , Biological evaluation of Isonicotinoyl-pyrazolyl-coumarin derivatives and computational study," *J. Mol. Struct.*, vol. 1265, p. 133487, 2022, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.133487.
- [8] R. Keri, S. Patil, S. Budagumpi, and B. Mallanna, "Triazole : A Promising Antitubercular Agent," *A Rev.*, 2015, doi: 10.1111/cbdd.12527.
- [9] D. Dixit, P. K. Verma, and R. K. Marwaha, "A review on 'triazoles': their chemistry, synthesis and pharmacological potentials," *J. Iran. Chem. Soc.*, vol. 18, no. 10, pp. 2535–2565, 2021, doi: 10.1007/s13738-021-02231-x.
- [10] N. Hadhoum, "synthèse de nouvelles molecules triazolees et evaluation de leur activite biologique,Thèse de Doctorat" UMMTO. 2021.
- [11] R., Jerom "Synthese de nouveaux polyesters antibacteriens et biodegradables par cycloaddition de huisgen,"*HAL*, p. 148, 2019.
- [12] M. Ouassaf, "Contribution à la découverte de médicaments par une étude computationnelle de plusieurs séries de molécules hétérocycliques. Thèse Doctorat." Univ. MOHAMED KHIDER BISKRA, 2018.
- [13] S. Zaydoun et M. Saidi, "étude vibrationnelle du methyl-4 triazole-1,2,4 et de son chlorhydrate,Thèse de Doctorat" Univ. 33405, Talence, Fr., vol. 4, no. 10, pp. 2–5, 1987.
- [14] D. Mokhtaria, M.-B. Yamina, B. Fatiha, K. slimane Radia, and G. Gosselin, "synthèse et caractérisation des m et p n-vinylbenzylidènes du thiazole et du 1 , 2 , 4-triazole à activités biologiques variées ;hydrolyse des dérivés triazoliques," *chim. org. biomoléculaire univ. montpellier, fr.*, pp. 21–29, 2010.
- [15] Y. Al-soud, M. Al-dweri et N. Al-masoudi, "Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives," *Farmaco*, vol. 59, no. 10, pp. 775–783, 2004, doi: 10.1016/j.farmac.2004.05.006.

- [16] O. Saoudi, "Synthèse des dérivés pyrimidines et sulfapyrimidines par modification de la réaction de Biginelli. Master académique," Univ. CHAHID HAMMA LAKHDAR, 2016.
- [17] M. Benabdallah "Préparation et Etude de la Réactivité de Quelques Dérivés de Naphtoquinones en vue de leurs Applications Biologiques Potentielles. Thèse de Doctorat," Univ. ABOU-BEKR BELKAID-TLEMCEN, 2012.
- [18] Y. Wishwanadham, "Pyrimidine and Its Biological Activity," *Rev. Artic.*, vol. 1, no. 2, pp. 39–44, 2013.
- [19] J. Poissy et T. Duburcq, "Nouvelles molécules anti-infectieuses . Quelle place en médecine intensive / réanimation pour l' isavuconazole ?" pp. 218–223, 2017, doi: 10.1007/s13546-017-1269-9.
- [20] S. Belhoucine et L. Derriche, "Synthèse et activité biologique des hétérocycliques azotés et/ ou oxygénés. Mémoire de master," UMMTO, 2017.
- [21] A. Andres, G. Andres, et J. Portilla, "Functional Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines: Current Approaches in Synthetic Transformations and Uses As an Antitumor Scaffold," *A Rev.*, 2021, doi: 10.3390/molecules26092708.
- [22] R. Dudche, K. Sharma, P. Verma, et A. Chaudhary, "Journal of Advanced Scientific Research Pyrimidine As Anticancer Agent," *A Rev.*, vol. 2, no. 3, pp. 10–17, 2011, [Online]. Available: <http://www.sciensage.info/jasr>
- [23] C. Bhaltgat, A. Irfan, B. Ramesh, et G. Ramu, "Novel pyrimidine and its triazole fused derivatives: Synthesis and investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity," *Arab. J. Chem.*, vol. 7, no. 6, pp. 986–993, 2014, doi: 10.1016/j.arabjc.2010.12.021.
- [24] V. Gressler, M. Sidnei, A. Flores, C. Pio, et P. Ernani, "Antioxidant and Antimicrobial Properties of 2-(4,5-Dihydro-1H-pyrazol-1-yl)- pyrimidine and 1-Carboxamidino-1H-pyrazole Derivatives Vanessa," *Int. J. Food Prop.*, vol. 13, no. 3, pp. 535–545, 2010, doi: 10.1080/10942910802713149.
- [25] SM. Roopan et R. Sompalle, "Synthetic chemistry of pyrimidines and fused pyrimidines" *A Rev.*, vol. 46, no. 8, pp. 645–672, 2016, doi: 10.1080/00397911.2016.1165254.
- [26] S. Bouzidi, A. Slimane, "Molécules hybrides dérivées du coumarin-dihydropyrimidinones / thiones : Synthèse et activités biologiques . Mémoire de Master," Univ. MOULOUD MAMMERI TIZI-OUZOU, p. 79, 2018.
- [27] A. Khellil, "Synthèse par réaction de Biginelli d'hybrides de coumarines et du Donepezil potentiellement actifs contre la maladie d'Alzheimer. Mémoire de Master," 2017.
- [28] C. Descoteaux, "synthèse améliorée de molécules hybrides estradiol-pt(ii) pour le traitement des cancers féminins hormono-dépendants. étude de l'influence de la longueur de la chaîne alkyle sur l'activité biologique. thèse du Doctorat," univ. du québec à trois-rivières, 2006.
- [29] K. Ould-lamara, M. Makhloufi, A. Terachet, A. Benazzouz-Touami, A. ROBERT, et MR. Carine, "Synthesis, biological activities of chalcones and novel 4-acetylpyridine

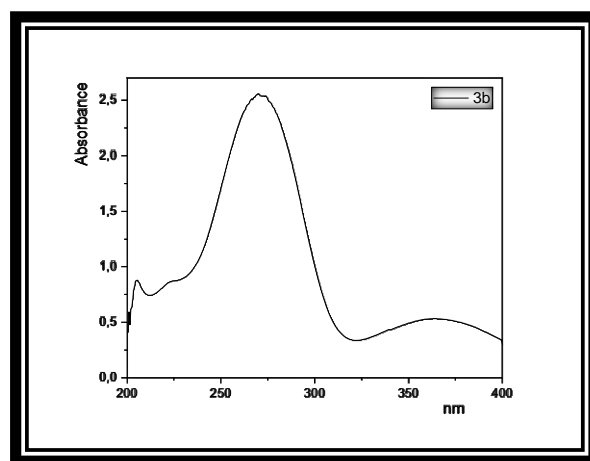
- oximes, molecular docking of the synthesized products as acetylcholinesterase ligands,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1252, p. 13, 2022, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.132153.
- [30] N.HADHOUM, F.Z.HadjadAoul, S. Hocine, S.BouazizTerrachet, A. Abdoun, N.Seklaoui, F. Boubrit, W Abderrahim, L.R.Mekacher, “design and one-pot synthesis of some new [3,5-di(4',5'-diphenyl-2'-substituted)-1h-imidazol-1-yl]-1h-1, 2,4-triazole derivatives: in silico admet and docking study, antibacterial and antifungal activities evaluation,” *J. Heterocycl. Chem.* 2021. doi: 10.3987/com-21-14503 design.
- [31] A. Mohamed, W. El-sayed, A. Ibrahim, N. Abdeh-hafiz, A. Korany, et M. Salwa, “Recent Trends in the Chemistry of [1,2,4]Triazole[1,5-a]pyrimidines,” *Org. Prep. Proced. Int.*, vol. 53, no. 3, pp. 211–239, 2022, doi: 10.1080/00304948.2020.1871310.
- [32] S. Ben massoud, “Synthèse des structures pyrimidine porteur d'un résidu pyronique. Master académique,” Univ. ZIANE ACHOUR DJELFA, 2014.
- [33] N. Besbes, “Synthèse et Réactivité des Hétérocycle,” *Green Appl. Chem.*, vol. 5, no. 117, 2019.
- [34] V. Channa, V. Hamse, K. Kumara, N. Dileep, KA. Lokanath, et K. Ajay, “Design and synthesis of coumarin-triazole hybrids : biocompatible anti- diabetic agents , in silico molecular docking and ADME screening Heliyon Design and synthesis of coumarin-triazole hybrids : biocompatible anti-diabetic agents , in silico molecular d,” *Heliyon*, vol. 6, no. October, p. e05290, 2020, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05290.
- [35] A. Hamiche et S. Ait-yahia, “Les Réactions Multi-Composantes Types Biginelli : Synthèse Conventiennelle Et Sous Irradiation Micro-ondes. Memoire Master,” ummto, 2013.
- [36] K. Derriche, “Synthèse sans solvant par voie conventionnelle et sous irradiation micro-onde de coumarines en utilisant les polyoxométallates de type Keggin, Mémoire de master”, UMMTO, 2016.
- [37] A. Nandiyanto, “How to Read and Interpret FTIR Spectroscopy of Organic Material,” *Indones. J. Sci. Technol.*, no. 1, pp. 97–118, 2019.
- [38] A. Durputhy, “L'analyse spectrale : spectroscopies IR et RMN Thème,” in *Identification spectrométrique de composés organiques – SILVERSTEIN* (ouvrage, p. 50.
- [39] A. Benazzouz-Touami, D. Hikam-Oukacha, K. Ould-lamara et al, “Synthesis, biological activities and molecular docking study” *Chem. Data Collect.*, vol. 36, no. November, p. 100792, 2021, doi: 10.1016/j.cdc.2021.100792.
- [40] C. Maumene, “Le mode d'action des triazoles,” *Perspect. Agric.*, vol. 460, no. 345, pp. 60–61, 2008, [Online]. Available: [https://www.perspectivesagricoles.com/file/galleryelement/pj/4a/77/10/69/345\\_7176603166871463674.pdf](https://www.perspectivesagricoles.com/file/galleryelement/pj/4a/77/10/69/345_7176603166871463674.pdf)
- [41] K. Ould-lamara, “Synthèse et évaluation biologique de séries de composés hétérocycliques ,Thèse Doctorat”, UMMTO, 2022.
- [42] G. Bachelier, “évaluation du potentiel antioxydant de la biomasse forestière et marine. Mémoire académique,” univ. du québec, 2009.
- [43] B. Michel, “la protection cellulaire les radicaux libres, Thèse de Doctorat” . Laboratoire d'analyse Grenoble. France .2009.

- [44] M. Deng , “Evaluation de l’activité antioxydante des extraits hydro-ethanoliques des feuilles et écorces de *Piliostigma thonningii* Schumach.,” *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, vol. 11, no. 2, p. 768, Jul. 2017, doi: 10.4314/ijbcs.v11i2.19.
- [45] T. Desmier, “Les antioxydants de nos jours : définition et applications Thèse de Doctorat ” *Fac. Pharm. Univ. Limoges*, p. 88, 2016.
- [46] L. Leger, “La vitamine E : état actuel des connaissances, rôle dans la prévention cardiovasculaire, biodisponibilité,” vol. 7, no. 1645, pp. 1–76, 2000.
- [47] N. Bougndoura et N. Bendimerad, “Evaluation de l’activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha*,” *Nat. Technol.*, pp. 14–19, 2013.
- [48] F. Marc, A. Davin, L. Deglene-Benbrahim, C. Ferrand, M. Baccaunaud, et P. Fritsh, “Méthodes d’évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments *Studies of several analytical methods for antioxidant potential evaluation in food*,”: *Société de la revue médecine/sciences*, vol. 20, no. 4, 2004.
- [49] R. Kebbab, “Etude du pouvoir antioxydant des polyphénols issus des margines d’olives de la variété Chamlal : Evaluation de l’activité avant et après déglycosylation.,Mémoire de master” *Univ. Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou*, p. 171, 2014.
- [50] K. BUSH et al, “tackling antibiotic resistance” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 9, no. 12, pp. 894–896, 2011, doi: 10.1038/nrmicro2693.
- [51] R. Ben abedellah, D. Frikha, S. Maalej, et S. SassiI, “evaluation in vitro de l’activite antibacterienne et antifongique de quatre especes algales marines in vitro evaluation of the antibacterial and antifungal activities of marine alga.” *Article Original*.2019.
- [52] P. Sandres et M. Laurentie, “Definitions of antimicrobial resistance in veterinary medicine: Epidemiological or prognostic,” *Bull. Acad. Vet. Fr.*, vol. 165, no. 3, pp. 261–269, 2012, doi: 10.4267/2042/48217.
- [53] A.Lagunine,D.Filimonov, A.Zakharov, W.Xie, Y.Huang, F.Zhu, “Computer-aided prediction of rodent carcinogenicity by PASS and CISOC-PSCT.” *QSAR et Combinatorial Science* 2009; 28(8):806-810. DOI:10.1002/qsar.200860192.
- [54] R. Sun, S. So. “Development of quantitative structure– property relationship models for early ADME evaluation in drug discovery *Blood-brain barrier penetration*”. *Journal of chemical information and computer sciences* 2001 ; 41(6) :1623-1632.
- [55] S. Ben sahal, B. Serray, “La prédiction in silico des propriétés ADME des molécules des huiles essentielles de *Myrtus communis* .Mémoire de Master”, *UMMTO* ,2021.
- [56] F. Broccatelli, FR. Ecarosati, A. Neri , M. Frosini , L. Goracci , TI. Oprea. “A novel approach for predicting P-glycoprotein (ABCB1) inhibition using molecular interaction fields”. *Journal of medicinal chemistry*.2011
- [57] SU. Snow et SL. Dixon. “Use of robust classification techniques for the prediction of human cytochrome P450 2D6 inhibition”. *Journal of chemical information and computer sciences*.43(4):1308-1315. 2003
- [58] O. Nyxisitem “Troubles des phanères. ” *Annales de Dermatologie et de Vénérologies*, 132(10):192–194. 2005.

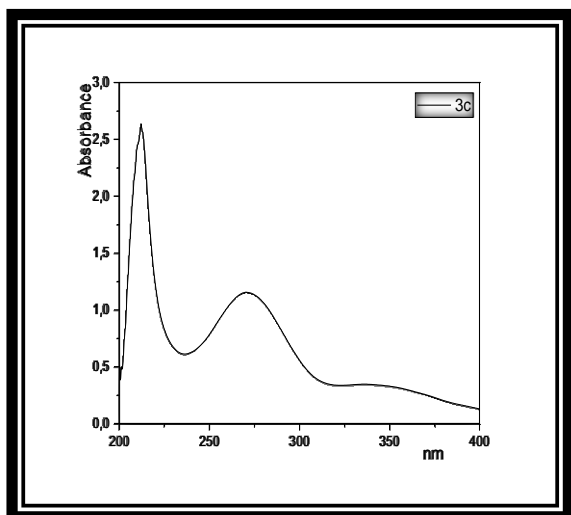
- [59] “Infections cutanéomuqueuses à candida albicans: Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques”. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 130 :3S53-3S58. 2003
- [60] F. Runambo ,TB.Sassolas , et G. Guillet. “Candidose mucocutanée chronique: aspect clinique rare de l'infection à Candida”. *Revue de Médecine Interne* ; 17(3) :422s. 1996
- [61] G.Kaltenbach, M .Noblet-dick,T.Vogel, D.Heitz, M.Berthel, et F.Kuntzmann. “Les septicémies à Candida: y penser chez le sujet âgé”. *Revue de Médecine Interne*. 22(4) :549s. 2001
- [62] AK. Sangare. “Diagnostic de la cryptococcose neuromeningée chez les patients VIH/SIDA à Bamako”, Mali Thèse de Doctorat. République du Mali : Faculté de Médecine de Pharmacie et d’Odonto-Stomatologie ; 2010.
- [63] R.Cecchelli, V.Berzowski, S.Lundquist , M,Culot, M.Renftel, MP.Dehouk, L.Fenart “Modelling of the blood-brainbarrier in drugdiscovery and development”. *Nat Rev Drug Discov* , 650–661. 2007.
- [64] AS.Setlur, S.Naik , et S. Skariyachan.“Herbal lead as ideal bioactive compounds against probable drugtargets of Ebola virus in comparisonwithknowchemicalanalogue: A computational drug discovery perspective”. *Inter,Sci:Compl Lif Sci*; 9(2):254-277. 2017
- [65] A.Lipinski, F.Lombardo, W.Dominy, J.Feeney.“Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings”. *Advanced drug delivery reviews*, 3-25. 1997.
- [66] F. Veber, R. Johnson, HY.Cheng, B.R.Smit, KW. Ward et KD. Kopple, “Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med.Chem*, 2615-2623. 2002
- [67] S. Lim, S. Webb, “Nosocomial bacterial infections in intensive care units. I: organisms and mechanisms of antibiotic resistance”, *Anaesthesia*, 60 887-902. 2005



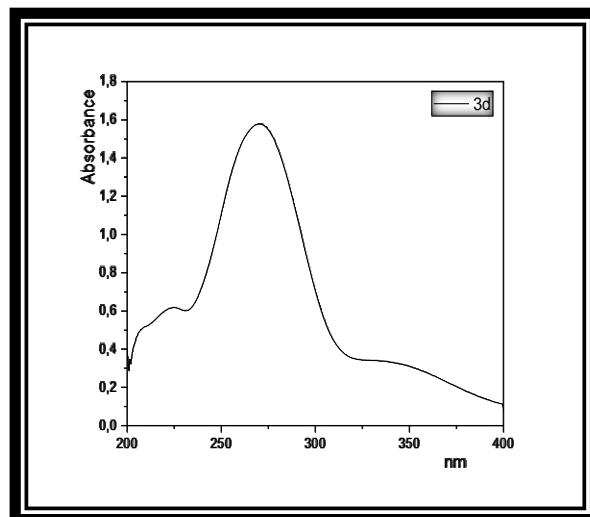
**Figure 1 :** Spectre UV-vis du composé 3a



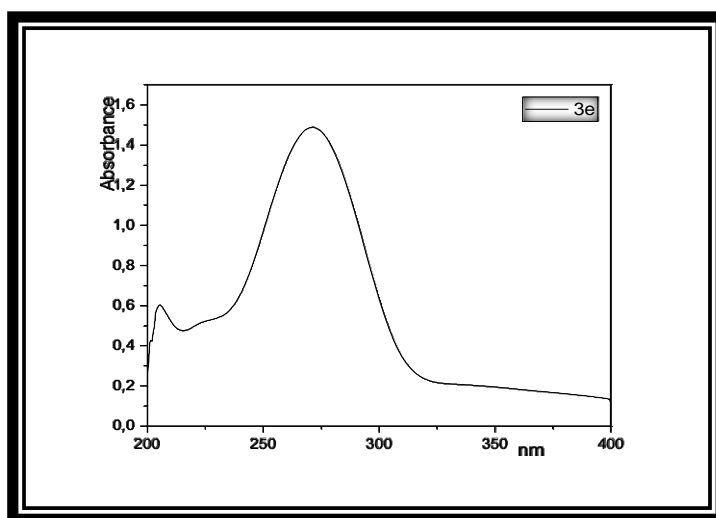
**Figure 2 :** Spectre UV-vis du composé 3b



**Figure3 :** Spectre UV-vis du composé 3c



**Figure4 :** Spectre UV-vis du composé 3d



**Figure5 :** Spectre UV-vis du composé 3e

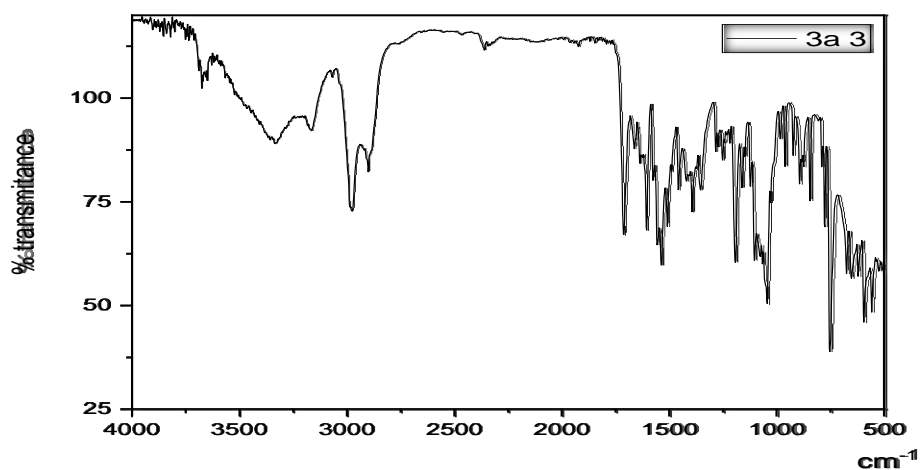


Figure 1 : Spectre IR du composé 3a

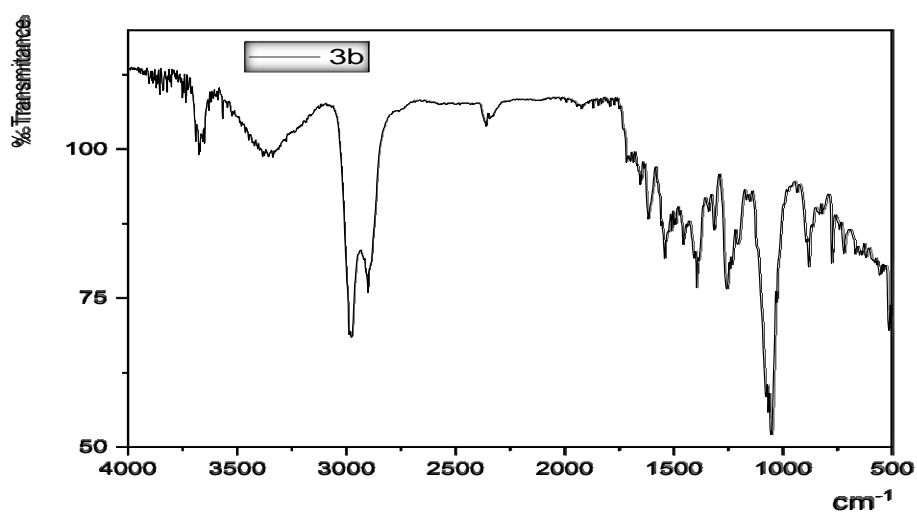


Figure 2 : Spectre IR du composé 3b

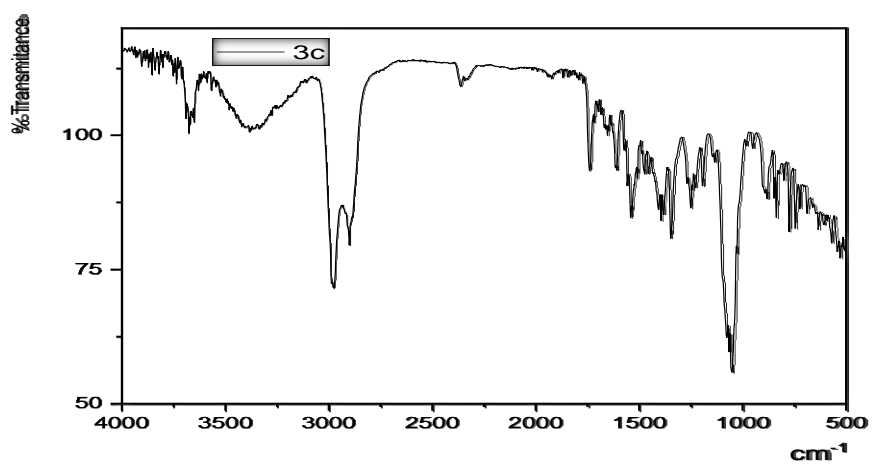


Figure 3 : Spectre IR du composé 3c

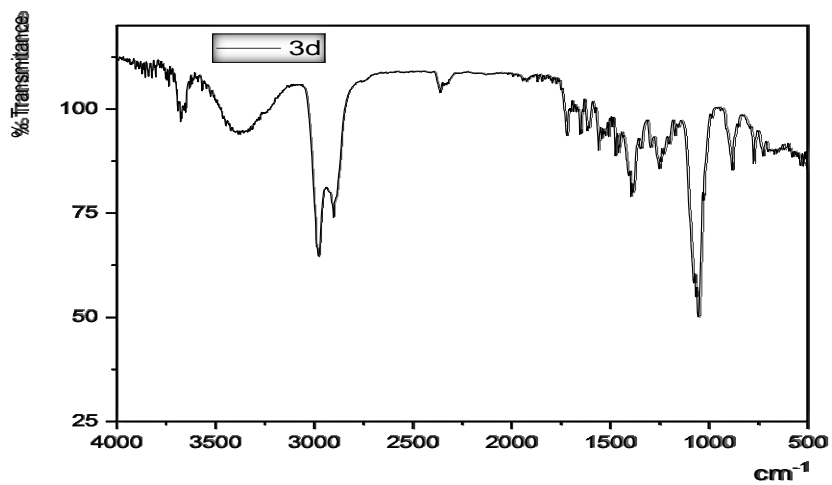


Figure 4 : Spectre IR du composé 3d

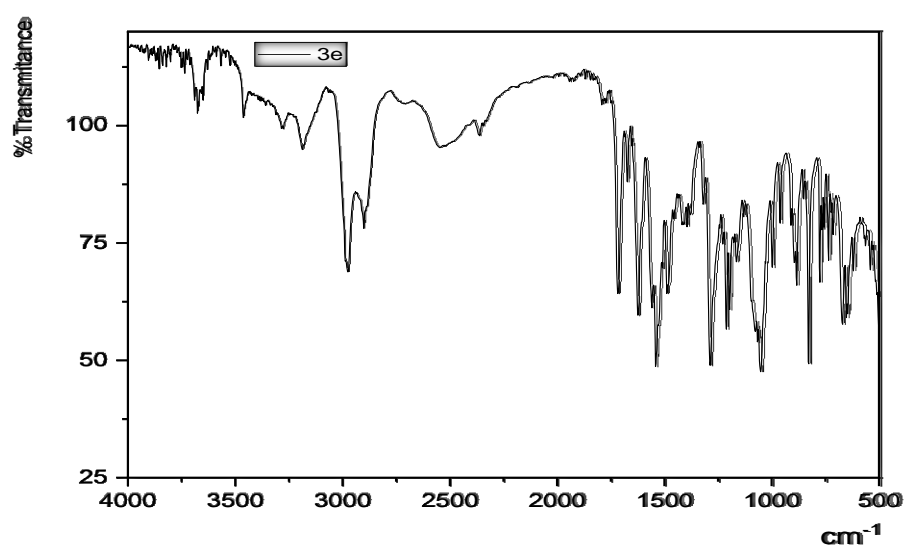


Figure 5: Spectre IR du composé 3e

## Résumé

Dans notre étude le développement d'une nouvelle série de molécules à activité biologique potentielle a été réalisée par la stratégie d'hybridation moléculaire qui consiste en la combinaison de différents pharmacophores ; 1,2,4 triazoles, pyrimidine, 3-acétoacétyl-coumarine en une seule molécule dans des conditions douces et économiques. La caractérisation des produits par les méthodes spectroscopiques UV-Vis, IR et chromatographiques (CCM) ont permis de confirmer la pureté et l'obtention des produits. L'activité antioxydante a montré l'existence d'une activité. Elle a été évaluée par les deux méthodes FRAP et DPPH. Une étude de l'activité antibactérienne a été aussi réalisée. Une étude in silico ADMET a été réalisée pour les molécules **3a-e**, elles ont été prédites comme ayant une bonne absorption intestinale, non inhibitrices des cytochromes CYP1A2, CYP2C19 et CYP2D6. Elles sont prédites non toxiques et non cancérogènes.

**Mots clés :** 1,2,4-triazoles, coumarines, pyrimidine, hybridation moléculaire, antibactérien, antioxydant, ADMET.

## Abstract

In our study the development of a new series of molecules with potential biological activity was achieved by the strategy of molecular hybridization which consists in the combination of different pharmacophores; 1,2,4-triazoles, pyrimidine, 3-acetoacetyl-coumarin in a single molecule under economic conditions. The characterization of the products by spectroscopic methods UV-Vis, IR and chromatographic (CCM) allowed to confirm the purity and the obtaining of the products. The antioxidant activity was evaluated by two methods FRAP and DPPH. A study of the antibacterial activity was also carried out. An in silico ADMET study was performed for the 3a-e molecules, they were predicted to have a good intestinal absorption, non-inhibitory of cytochromes CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6. They are predicted as non-toxic and non-carcinogen.

**Keywords :** 1,2,4-triazoles, coumarins, pyrimidine, molecular hybridization, antibacterial, antioxidant, ADMET.