

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزو

Département de Pharmacie  
N° D'ordre :

٢٠٢٣/٢٠٢٢

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

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

Le : 03/07/2023

Sous le Thème

THEME

Nouveaux dérivés du 3-amino-1,2,4-triazole-5 carboxylique : conception, synthèse, évaluation  
antimicrobienne, Docking moléculaire et profilage pharmacocinétique

Réalisé par :  
CHEBRI Fatima  
CHOUARBI Ifez  
BOUDIF Djamila  
BOUAKACHE Drifa

Encadrés par :  
Pr HADHOUM Nadia

Membres du jury :

Pr DAHMOUNE Amina	MCA en Botanique Médicale	UMMTO	Présidente de Jury
Dr ALLEL Lynda	MA en Chimie Thérapeutique	UMMTO	Examinatrice
Dr LAHMEK Kahina	Assistante en Chimie Thérapeutique	CHU-TO	Examinatrice
Pr HADHOUM Nadia	MCA en Chimie Thérapeutique	UMMTO	Promotrice

ANNEE UNIVERSITAIRE :2022/2023



## Article

Nouveaux dérivés du 3-amino-1,2,4-triazole-5 carboxylique : conception, synthèse, évaluation antimicrobienne, docking moléculaire et profilage pharmacocinétique.

Chebri Fatima, Chouarbi Ifez, Boudif Djamila, Bouakache Drifa, Hadhoum Nadia\*

Correspondence: [memoirepharmacie07@gmail.com](mailto:memoirepharmacie07@gmail.com);

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

**Mots-clés :** bases de Schiff, 1,2,4-triazole, antibactérien, antifongique, docking, ADMET

**Abstract:** In this paper, a new series of Schiff bases compounds were synthesized in one step using the 3-amino-1,2,4-triazole-5 carboxylic acid and aldehydes with acetic acid as a catalyst. Six compounds (M1-M6) were obtained and characterized by spectroscopic methods (IR, UV-visible). The in vitro antibacterial and antifungal activities were then evaluated and studied using disk diffusion method and MIC showing promising results with the compound M5, this activity was further studied using molecular docking on a bacterial gyrase and cytochrome P450 lanosterol 14-alpha demethylase. All the compounds were predicted non-carcinogens and showed an acceptable pharmacokinetic profile and good human intestinal absorption (HIA) values.

**Résumé :** Dans notre étude, une nouvelle série de bases de Schiff a été synthétisée à partir d'un couplage en une seule étape de l'acide 3-amino-1,2,4-triazole-5 carboxylique avec des aldéhydes et en utilisant l'acide acétique comme catalyseur. Six produits (M1-M6) ont été obtenus et caractérisés par méthodes spectroscopiques (IR, UV-visible). L'évaluation in vitro de l'activité antibactérienne et antifongique a ensuite été réalisée par la méthode de diffusion sur disques et par la détermination des CMI, montrant que le composé M5 était le plus actif sur les souches étudiées. Le mécanisme de ces activités a été élucidé par une étude d'amarrage moléculaire sur une gyrase bactérienne et un cytochrome P450 lanosterol 14-alpha déméthylase. Tous les produits ont été prédits non-carcinogènes et ont démontré un profil pharmacocinétique acceptable avec une bonne absorption intestinale humaine (HIA).

## 1- Introduction

Les produits organiques constituent une thématique de recherche très importante et cela en raison de leur diversité structurale, de leurs propriétés physico-chimiques et des innombrables vertus qui les caractérisent<sup>1</sup>. Les composés hétérocycliques sont largement utilisés dans la conception de nouveaux médicaments en chimie pharmaceutique. Environ 60 % des médicaments approuvés par la FDA contiennent des hétérocycles dans leur squelette de base<sup>2</sup>, ce qui démontre l'importance de ces composés dans le domaine de la santé et du développement de molécules actives. Un grand nombre de médicaments et de substances naturelles ou synthétiques sont en fait des composés hétérocycliques<sup>3</sup>.

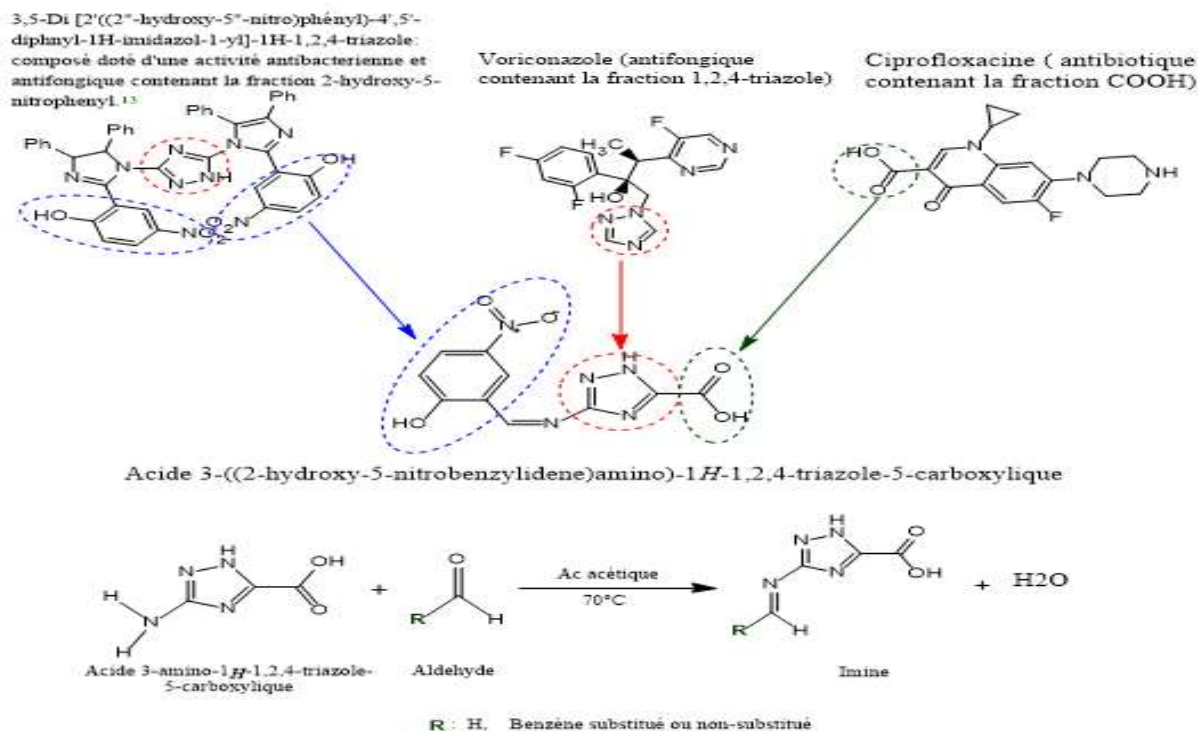
Parmi ces derniers, une classe de composés est particulièrement importante : les hétérocycles à cinq chaînons contenant dans leur structure deux à trois atomes d'azote, comme les pyrazoles, les imidazoles et les triazoles<sup>4</sup>. Les triazoles, en particulier, ont une place considérable dans la chimie hétérocyclique en raison de leurs nombreuses activités biologiques. Il existe deux formes isomères du triazole : le 1,2,4-triazole et le 1,2,3-triazole<sup>5</sup>, mais le noyau 1,2,4-triazole a attiré l'attention des chercheurs<sup>4</sup> car une fois incorporé dans une molécule, il peut influencer certaines propriétés physico-chimiques, pharmacologiques et toxicologiques à savoir leur réactivité, sélectivité, lipophilie, polarité et capacité à former des liaisons hydrogènes<sup>3 5</sup>.

Les dérivés du 1,2,4-triazole possèdent un large éventail d'activités biologiques tels que les effets anticancéreux, antiviraux, antituberculeux, anti-inflammatoires, antioxydants, anticonvulsifs, antidépresseurs, anticoagulants, antimigraineux, analgésiques, antifongiques et antibactériens<sup>4 6</sup>. Ces deux dernières activités ont un intérêt particulier vue la prévalence mondiale des résistances aux antimicrobiens qui est en constante évolution. Selon l'OMS, plus de 10 millions de personnes devraient souffrir d'infections causées par la résistance à des médicaments multiples, impliquant une

augmentation du taux de mortalité humaine<sup>6</sup>. En ce qui concerne la fréquence des infections fongiques, elle s'est considérablement accrue en raison de problèmes cliniques tel que les infections par le VIH et des progrès médicaux, chirurgicaux et thérapeutiques, tels que l'utilisation de cathéters vasculaires, la mise en place de prothèses, la transplantation, la greffe, la chimiothérapie du cancer, l'utilisation d'agents immunosuppresseurs et l'administration d'antibiotiques à large spectre déséquilibrant la flore et conduisant à des situations de fragilité immunologique, et à une exposition accrue à des agents environnementaux opportunistes. Ils représentent 5 à 10% des pathologies infectieuses dans les pays développés<sup>7</sup> et 1,41% des Algériens ont une infection fongique grave chaque année<sup>8</sup>. Pour ce qui est des infections bactériennes courantes, elles deviennent de plus en plus résistantes aux antibiotiques en raison de leur usage excessif et de leurs mésusages (arrêt du traitement, prescription d'antibiotiques pour des pathologies virales...)<sup>9</sup>. Cette résistance aux antibiotiques fait que l'efficacité des traitements commercialisés est diminuée, d'où résulte une augmentation des durées de traitements et d'hospitalisations (augmentation des frais et coûts de la maladie), de la morbidité et de la mortalité<sup>10</sup> ce qui en fait : «une crise qui doit être gérée avec l'extrême urgence»<sup>9</sup> ; comme réaction à cette problématique, notre travail a été orienté vers le développement de nouvelles molécules antibactériennes et antifongiques pour faire face aux germes multi-résistants.

Dans ce contexte s'articule l'objectif principal de ce travail qui consiste en la synthèse d'une nouvelle série de produits renfermant des hétérocycles azotés par condensation en une seule étape de l'acide 3-amino-1,2,4-triazole-5-carboxylique avec des aldéhydes, en présence d'acide acétique comme catalyseur, ainsi qu'une étude, *in vitro*, de leur activité antifongique et antibactérienne. Un Docking moléculaire et une prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques, *in silico*, ont été aussi réalisés.

En complément, un abstract graphique (figure 1) offrant une représentation claire et concise de la démarche suivie.



**Figure 1.** Conception et synthèse de dérivés de l'acide 3-(méthylèneamino)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique

## 2.1-Chimie



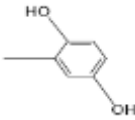
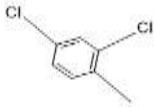
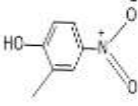
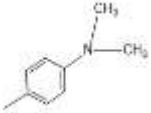
### 2.1.1-Instrumentation

Les réactifs chimiques ont été employés sans purification préalable. Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil à tubes capillaires Stuart SPM30 Melting Point équipé d'un microscope. Les spectres UV-visible ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin Elmer Lambda 25, un balayage a été réalisé entre 200 à 800 nm. Les spectres IR ont été déterminés entre 400 à 4000nm, avec le spectrophotomètre Spectrum-Two Perkin-Elmer.

### 2.1.2-Procédé de synthèse

Un mélange contenant des quantités équimolaires d'aldéhydes (0.005 mol) et d'Acide 3-amino-1,2,4-triazole-5-carboxylique hydraté (0.005 mol) est placé dans un ballon de 100 ml contenant 7 ml d'éthanol et 2 gouttes d'acide acétique comme catalyseur. Un réfrigérant à reflux a été adaptée et le mélange a été chauffé à 70°C et maintenu sous agitation pendant 4 heures. La purification a été faite par recristallisation dans de l'éthanol. La cinétique de la réaction a été suivie par CCM en utilisant une phase mobile (Éther 30%- Méthanol 70% cm). Les composés synthésés constituant notre série sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau I.** Structures chimiques et nomenclatures des composés synthétisés

Composés	Nomenclature	R
M1	Acide 3-(méthylidèneamino) -1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique	
M2	Acide 3-(benzylidèneamino) -1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique	
M3	Acide 3-[(2',5'-dihydroxyphenyl) methylidene amino]-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique	
M4	Acide 3-[(2',4'-dichlorophenyl) methylidene amino] -1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique	
M5	Acide 3-[(2'-hydroxy-5'-nitrophenyl) methylidene amino] -1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique	
M6	Acide 3-[4'-(N,N-diméthylamino) phenyl) methylidene amino] -1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique	

## 2.2-Activité antimicrobienne

### 2.2.1-Antibiogramme et antifongigramme par méthode de diffusion sur disque

L'activité biologique a été évaluée en se référant à la standardisation de l'antibiogramme<sup>11</sup> et de l'antifongigramme<sup>13</sup> pour l'ensemble des molécules synthétisées.

Après activation des souches en effectuant d'abord des isolements en stries (méthode des quatre quadrants) à partir des souches ATCC bactériennes sur leur milieu sélectif : Chapman pour *Staphylococcus aureus* (25923), Hektoen pour *Escherichia coli* (25922) et *Pseudomonas aeruginosa* (27853); ensuite un repiquage sur un milieu gélosé en tube adéquat à partir d'espèces isolées en laboratoire pour chaque souche fongique : Sabouraud Chloramphénicol Actidione pour les levures et Sabouraud Chloramphénicol pour les moisissures et le *Trichosporon sp.*

Les différents composés synthétisés M1-M6 ont été testés in vitro contre la bactérie Gram-positif, ainsi que les deux bactéries Gram-négatives par la méthode de diffusion sur disque telle que décrite par le comité national pour les normes clinique de laboratoire<sup>11 12</sup>. À partir d'une culture pure de 24 h, quelques colonies isolées et parfaitement identiques ont été raclées avec une anse de platine et introduites dans 5-10 mL d'eau physiologique stérile à 0,9%. La turbidité de cette suspension bactérienne a été homogénéisée et ajustée à 0,5 MF (McFarland), puis diluée au 1/10ème. L'inoculum bactérien a été étalé par écouvillonnage dans un milieu gélosé Müller-Hinton dans des boîtes de pétri à température ambiante. Les composés testés ainsi que la gentamicine (matière première de référence) ont été dissous dans de l'eau physiologique stérile à une concentration de 5,12 mg/mL. Des disques vierges de 6 mm de diamètre préalablement placés sur la surface des géloses ont été imbibés de 10µL de la solution. Les boîtes de pétri ont ensuite été incubées à 37 °C pendant 24 h. La détermination de l'activité antibactérienne a été effectuée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition (mm) à l'aide d'un pied à coulisse.

Les composés synthétisés ont ensuite été évalués pour leur activité antifongique à partir de cultures pures de 48 heures pour *Candida albicans* et *Trichosporon sp*, de 72 heures pour *Cryptococcus neoformans*, de 5 jours pour *Aspergillus niger* et *Penicillium sp* suivant la même méthode décrite précédemment, le milieu de culture utilisé est la gélose Sabouraud. Les composés synthétisés ont été dissous dans de l'eau physiologique stérile et les matières premières de références (Voriconazole, Sertaconazole, Miconazole) dans du DMSO. Après ensemencement avec une suspension fongique dont la turbidité a été ramenée à 0,5 10<sup>3</sup> UFC/ml (0,5 Mc Farland) pour les levures et *Trichosporon sp*, 0,4 10<sup>4</sup> UFC/ml pour *Aspergillus sp*<sup>14</sup>. Les boîtes de Pétri contenant des disques imbibés de 10µL de chaque solution ont été incubées à 37°C pendant 24h pour *Candida albicans* et *Trichosporon sp*, 72 h pour *Cryptococcus neoformans*, 48h à 5 jours pour *Aspergillus niger* et *Pinicillium sp*. Les milieux avec DMSO, Voriconazole<sup>15 16 17</sup>, Sertaconazole<sup>18</sup>, Fluconazole<sup>19</sup> et Miconazole<sup>20</sup> ont servi de contrôles.

### **2.2.2-Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)**

Des solutions ont été préparées dans de l'eau physiologique stérile pour les composés testés et dans le DMSO pour les matières premières servant de standard. De la solution à 5120 µg/mL, des dilutions demi-logarithmiques (de moitié à moitié)<sup>21</sup> ont été réalisées jusqu'à la concentration finale de 1,25µg/mL. 2mL de chaque dilution avec 18mL de milieu Müller-Hinton liquéfié ont d'abord été homogénéisés dans une boîte de Pétri, pour obtenir des concentrations finales allant de 512 µg/mL à 0,125µg/mL. La boîte de Petri de gentamicine sans aucune dilution a servi de contrôle. 2µL de chaque inoculum bactérien à 0,05MF ont été spotés et les boîtes de Petri ont été incubées à 37°C pendant 24h. La CMI qui représente la concentration la plus faible qui inhibe la croissance bactérienne visible a été notée. Pour les souches fongiques<sup>13</sup>, comme pour les bactéries, la CMI a été déterminée suivant le

même protocole. Les boîtes de Pétri ont été incubées à 37 °C pendant 24 pour *Candida albicans* et *Trichosporon sp*, 72 heures pour *Cryptococcus neoformans*, 5 jours pour *Aspergillus niger* et *Penicillium sp*, le milieu de culture utilisé est la gélose Sabouraud. Le DMSO, Voriconazole<sup>15 16 17</sup>, Sertaconazole<sup>18</sup>, Fluconazole<sup>19</sup> et Miconazole<sup>20</sup> ont servi de contrôle.

## 2.3-Docking moléculaire

### 2.3.1-Cibles

En raison d'une similitude structurelle entre les molécules synthétisées, la ciprofloxacine, le voriconazole et le sertaconazole qui sont tous des azolés, deux cibles ont été sélectionnées : une enzyme ADN gyrase sous le code 6FQM et sous format pdb, disponible dans la Protein Data Bank avec une résolution de 3.06 Å et elle est obtenue par diffraction de rayons X à partir du *Staphylococcus aureus N315* avec *Escherichia coli* comme organisme d'expression<sup>22</sup> utilisée pour expliquer l'activité antibactérienne. Ainsi qu'une enzyme (CYP51)<sup>23</sup> sous le code 5TZ1 sous forme pdb téléchargée avec une résolution de 2.00 Å et obtenue par diffraction de rayons X à partir du *Candida albicans* avec *Escherichia coli K-12* comme organisme d'expression<sup>24</sup> pour l'activité antifongique.

### 2.3.2-Ligands

Les ligands étudiés sont les composés synthétisés M1-M6 ainsi que la ciprofloxacine, le voriconazole et le sertaconazole utilisés comme références. Les structures bidimensionnelles des différentes molécules ont été dessinées avec ChemDraw Professional 2016 puis converties sous format 3D avec le Chem3D et enregistrées sous format PDB.

### 2.3.3-Docking moléculaire

À l'aide de l'outil Autodock Tools, une préparation du récepteur à partir des cibles choisies a d'abord été réalisée, les macromolécules importées sous format PDB ont été nettoyées puis les atomes d'hydrogènes polaires ajoutés et enfin enregistrées sous format PDBQT. Ensuite, les ligands ont été importés sur le même logiciel, ils ont été définis comme ligand et enregistrés sous format PDBQT. A l'aide de l'outil Grid Box dont les dimensions ont été ajustées, des coordonnées x, y et z ont été obtenues en positionnant cette Box dans le site actif. Toutes ces informations ont été introduites sur un fichier de configuration en format TXT, et en utilisant le logiciel Autodock VINA via la fenêtre de commandes du système d'exploitation, le Docking a été lancé. Les résultats sont enregistrés sur un fichier log en format TXT.

Avant le lancement du docking moléculaire avec les molécules synthétisées et les références, une validation du protocole se doit, pour ce faire un redocking a été lancé. Celui-ci consiste à repositionner un ligand Co-cristallisé dans son site d'interaction à partir du complexe récepteur-ligand duquel il a été extrait.

Ensuite, un calcul du RMSD a été fait entre le ligand Co-cristallisé et le ligand initial ancré dans le site actif pour valider ce redocking. À l'aide du logiciel BIOVIA Discovery Studio, les résultats du Docking comprenant les RMSD, les liaisons et leurs distances ont été visualisés.

## 2.4-Étude ADMET in silico

A fin de prédire le profil ADME/Toxicité pour les molécules synthétisées, le logiciel ADMETSar a été utilisé pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques et leur toxicité grâce à sa boîte à outils basée sur la chimio-informatique, intitulée ADMET-Simulator, qui intègre des modèles QSAR prédictifs de haute qualité<sup>25</sup>.

## 3- Résultats

### 3.1-Chimie

Les composés nouvellement synthétisés étaient très solubles dans l'éthanol, solubles dans l'eau et peu solubles dans le DMSO. Les propriétés physico-chimiques des composés synthétisés ainsi que leur caractérisation ont donné les résultats ci-dessous :

#### M1 : Acide 3-(méthylidèneamino)-1*H*-1,2,4-triazole-5-carboxylique

Poudre blanche ; Rendement 75.19% ; pf 184.2°C ; UV-visible (eau)  $\lambda_{\max}$  237nm (C=N) ; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1700(C=O du carboxyl), 3168(O-H du carboxyl), 3318 (NH), 3040(=C-H), 1634(C=N), 1020(N-N), 3318(NH), 1249(C-N), Rf (Éther 30%- Méthanol 70%, cm) : 0,95.

#### M2 : Acide 3-(benzylidèneamino)-1*H*-1,2,4-triazole-5-carboxylique

Poudre blanche ; Rendement 54,27% ; pf 196°C ; UV-visible (eau)  $\lambda_{\text{max}}$  233nm (C=C, C=N) ; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1688(C=O du carboxyl), 3170(NH), 1688(C=N), 1011(N-N), 1112(C-N), 1504(C=C aromatique), 3027(=C-H aromatique), Rf (Éther 30%- Méthanol 70%, cm) : 0,94.

**M3 : Acide 3-[(2',5'-dihydroxyphenyl) méthylidèneamino]-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique**

Poudre légèrement grisâtre ; Rendement 50,87% ; pf 192.2°C ; UV-visible (eau)  $\lambda_{\text{max}}$  233nm (C=C, C=N) ; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1700(C=O du carboxyl), 3188(O-H), 3337(NH), 1689 (C=N), 1561(C=C aromatique), 1253(C-OH), 1014(N-N), 1112(C-N), 3039(=C-H aromatique), Rf (Éther 30%- Méthanol 70%, cm) : 0,95.

**M4 : Acide 3-[(2',4'-dichlorophenyl) méthylidèneamino]-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique**

Poudre blanche ; Rendement 45,59% ; pf 192.3°C ; UV-visible (eau)  $\lambda_{\text{max}}$  229nm (C=C, C=N) ; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1700(C=O du carboxyl), 3178(O-H), 3301(NH), 1689 (C=N), 1561(C=C aromatique), 1014(N-N), 1112(C-N), 3027(=C-H aromatique), 698(C-Cl), Rf (Éther 30%- Méthanol 70%, cm) : 0,93.

**M5 : Acide 3-[(2'-hydroxy-5'-nitrophenyl) méthylidèneamino]-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique**

Poudre cristalline jaune ; Rendement 39,37% ; pf 180°C ; UV-visible (eau)  $\lambda_{\text{max}}$  230nm (C=C, C=N) ; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1700(C=O du carboxyl), 3092(O-H), 3173 (NH), 1693(C=N), 1562(C=C aromatique), 1012(N-N), 1249(C-N), 3030(=C-H aromatique), 1290-1506(NO<sub>2</sub>), 1054(C-OH), Rf (Éther 30%- Méthanol 70%/ diéthylamine 600 $\mu$ L-acétone10mL-méthanol15mL, cm) : 0,93.

**M6 : Acide 3-[4'-(N,N-diméthylamino) phenyl) méthylidèneamino]-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylique**

Poudre blanche ; Rendement 40,33% ; pf 193.8°C ; UV-visible (eau)  $\lambda_{\text{max}}$  229nm (C=C, C=N) ; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1700(C=O du carboxyl), 3170 (O-H), 3300 (NH), 1689 (C=N), 1561(C=C aromatique), 1014(N-N), 1212(C-N), 3010 (=C-H aromatique), 1368(C-H), Rf (diéthylamine 600 $\mu$ L-acétone10mL-méthanol15mL, cm) : 0,94.

Les produits ont été obtenus selon le mécanisme réactionnel illustré ci-dessous :

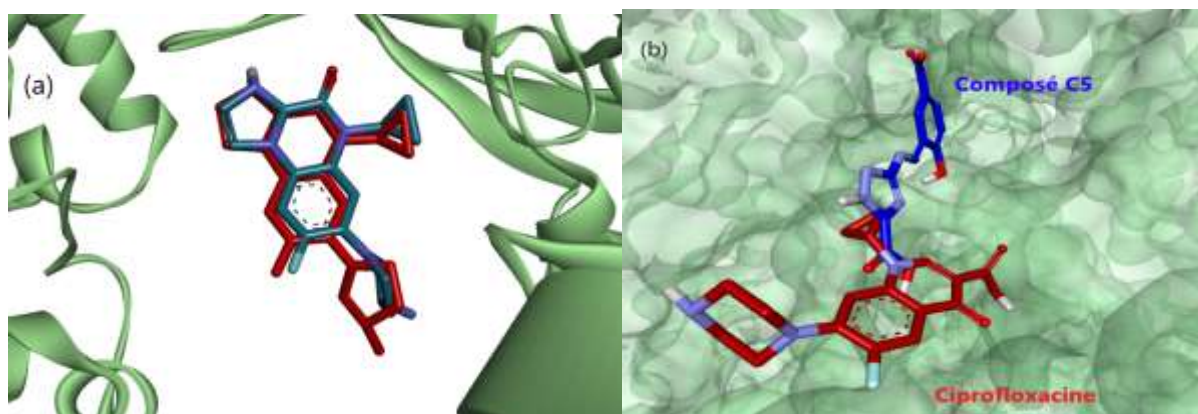


M2	/	/	/	/	/	/	/	/
M3	<b>9</b> ( <b>&gt;512</b> )	/	/	/	/	/	<b>9</b> ( <b>&gt;512</b> )	/
M4	/	/	/	/	/	/	/	/
M5	<b>34</b> ( <b>128</b> )	<b>14</b> ( <b>&gt;512</b> )	/	<b>10</b> ( <b>256</b> )	<b>39</b> ( <b>256</b> )	<b>27</b> ( <b>512</b> )	<b>39</b> ( <b>128</b> )	/
M6	/	/	/	/	/	/	/	/
Gent	<b>36</b> ( <b>0,5</b> )	<b>34</b> ( <b>0,5</b> )	/	NA	NA	NA	NA	NA
Flz	NA	NA	NA	/	<b>35</b>	<b>8</b>	/	/
Stz	NA	NA	NA	<b>15</b> ( <b>1</b> )	<b>30</b>	/	/	/
Vcz	NA	NA	NA	PA	<b>65</b> ( <b>&lt;0,125</b> )	<b>47</b> ( <b>&lt;0,125</b> )	<b>67</b> ( <b>&lt;0,125</b> )	/
Mcz	NA	NA	NA	<b>15</b>	/	/	/	/
DMSO	/	/	/	/	/	/	/	/

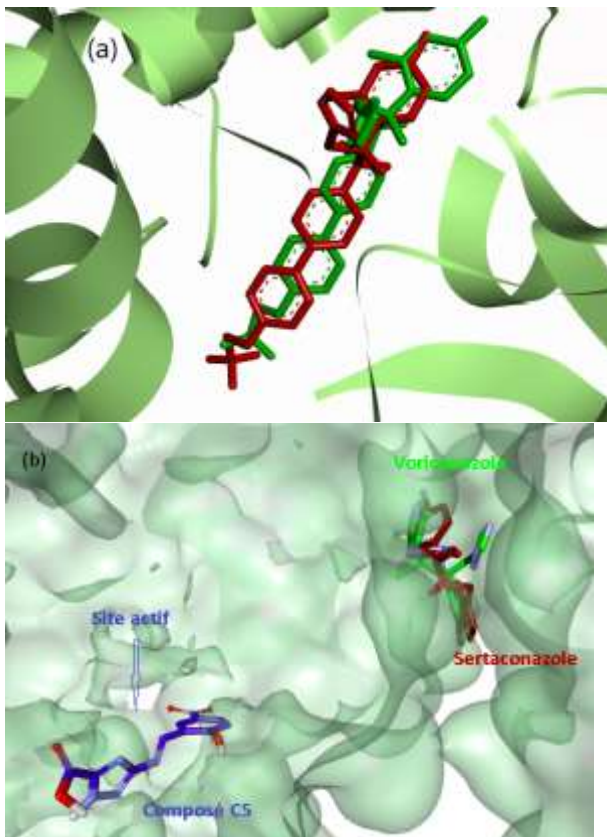
1. Gent : gentamicine    Flz : fluconazole    Stz : sertaconazole    Vcz : voriconazole    Mcz : miconazole
2. DI : diamètre de zone d'inhibition    CMI : concentration minimale inhibitrice    NA : non applicable.    / : absence d'inhibition

### 3.3-Docking moléculaire

Suite au redocking, les conformations des ligands co-cristallisés obtenus avec Autodock Vina, et expérimental ancré au niveau du site actif de la cible choisie, la gyrase bactérienne pour l'activité antibactérienne et le CYP51 pour l'activité antifongique étaient superposables comme illustré dans les figures 3a et 4a. Les RMSD calculés étaient de 0,8 pour le redocking avec la gyrase bactérienne et de 1,96 pour le redocking avec CYP51.

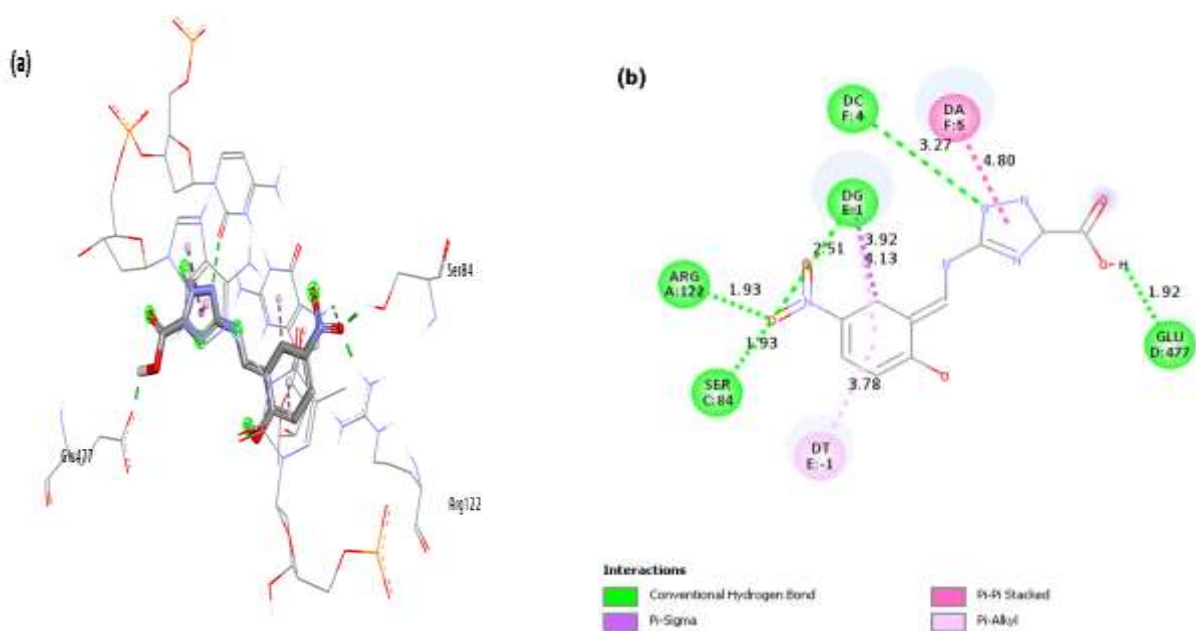


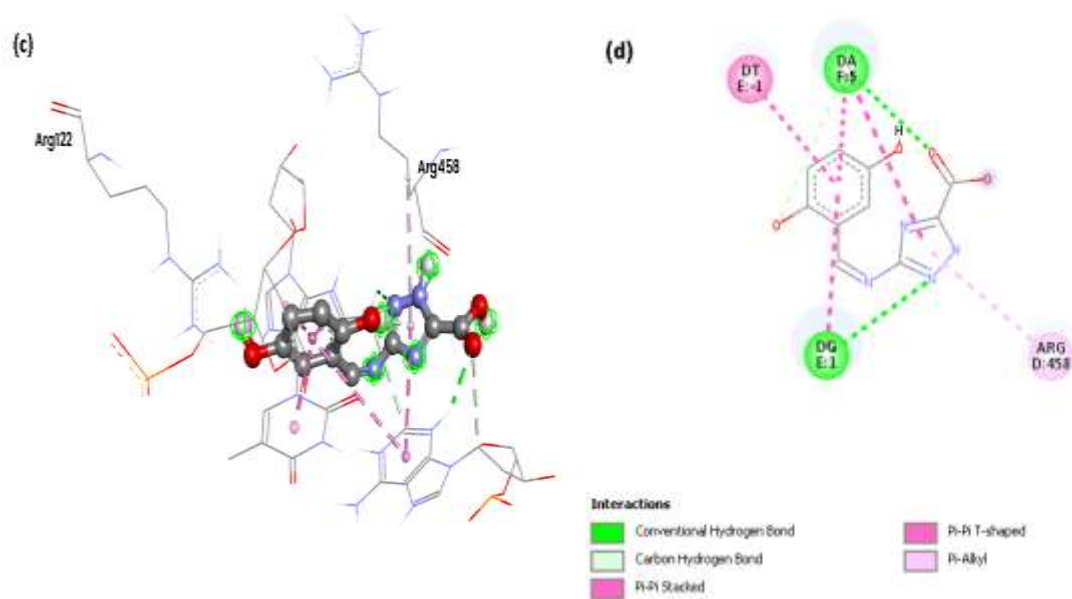
**Figure 3.** (a) Superposition de la conformation du ligand co-cristallisé (bleu, obtenu par Autodock Vina) avec le ligand expérimental (rouge) de la gyrase bactérienne. (b) Mode de liaison du M5 (bleu) et de la ciprofloxacine (rouge) dans le site actif. La protéine était sous forme de ruban vert (a) et de surface verte (b)



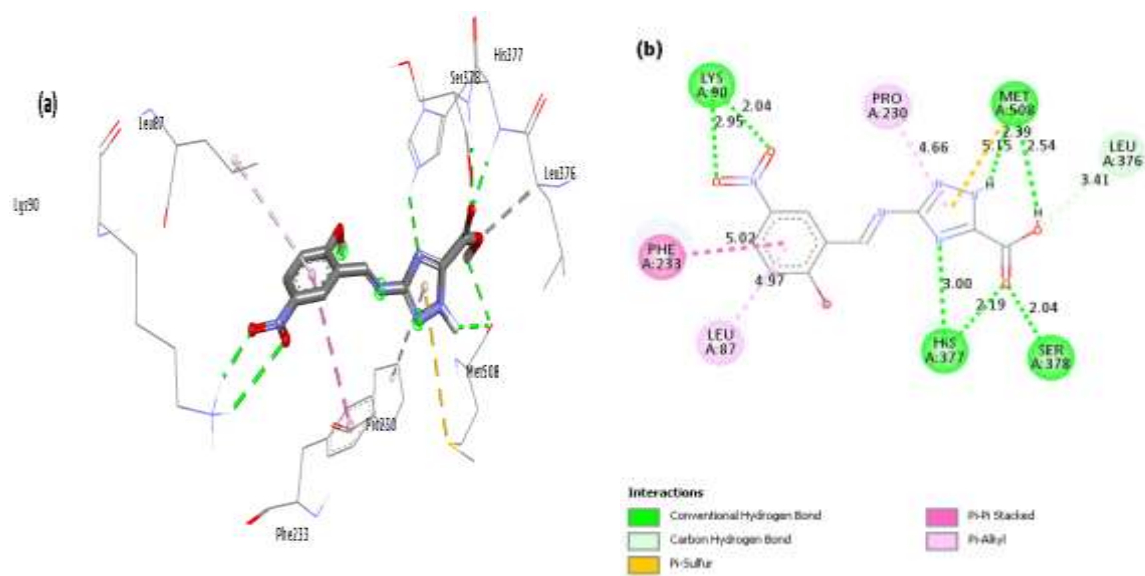
**Figure 4.** (a) Superposition la conformation du ligand co-cristallisé (vert, obtenu par Autodock Vina) avec le ligand expérimental (rouge) du CYP51. (b) Mode de liaison du M5 (bleu), du sertaconazole (rouge) ainsi que du voriconazole (vert) au niveau du site actif de la cible. La protéine était sous forme de ruban vert (a) et de surface verte (b)

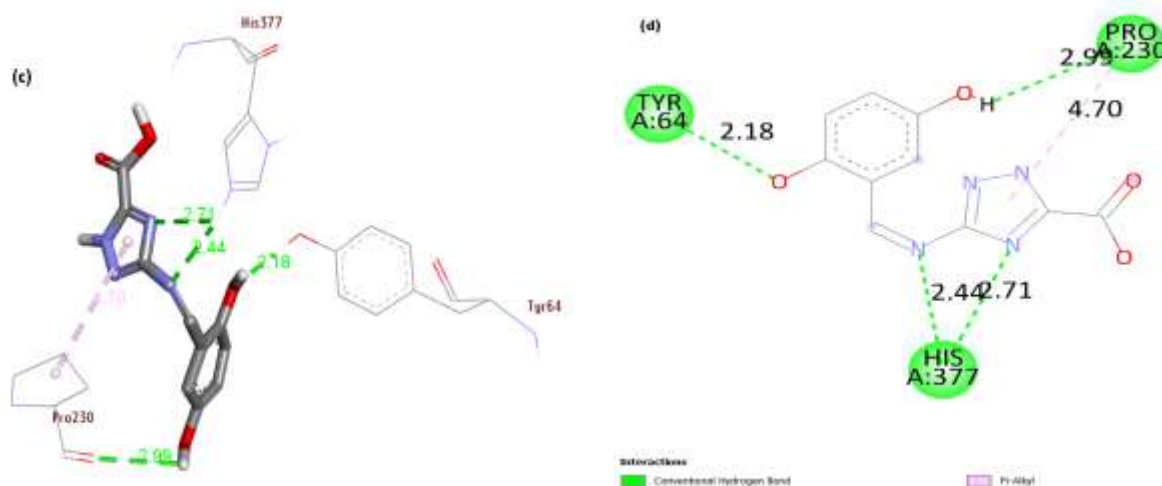
Les interactions des composés M3 et M5 avec les acides aminés du site actif de la gyrase bactérienne (Figure 5) et du CYP51 (Figure 6) sont illustrées ci-dessous





**Figure 5.** Interactions du composé M5 (a) et (b) et du composé M3 (c) et (d) avec les acides aminés du site actif de la gyrase bactérienne.





**Figure 6.** Interactions du composé M5 (a) et (b) et du composé M3 (c) et (d) avec les acides aminés du site actif CYP51

Les résultats du docking moléculaires du M1-M6 ainsi que les références sont regroupés dans le tableau III avec la cible bactérienne et dans le tableau IV avec la cible fongique

**Tableau III.** Énergies d'amarrage et interactions prédites pour les composés synthétisés et références au niveau du site actif de la gyrase bactérienne

	Liaisons-H (d= Å)	Résidus en interaction d=Å (< 5 Å)	Énergies d'amarrage (Kcal/mol)
M1	Arg122 (d=2,21, d=2,03) Ser84 (d=2,05) DG1 (d=2,71)	Pi-Pi Stacked : DA5 (d=4,76) DT-1 (d=4,45) Pi-Alkyl : DG1 (d=4,09), DC4 (d=4,66), DA5 (d=4,88)	-6,2
M2	Arg458 (d=2,38) DG1 (d=2,91)	Pi-Alkyl : Arg458 (d=4,96) Pi-Pi T-Shaped : DA5 (d=4,48) Pi-Pi Stacked : DT-1 (d=3,99)	-7,6
M3	DA5 (d=2,32) DG1 (d=2,86)	Pi-Pi Stacked : DG1 (d=4,06), DT-1 (d=3,86) Pi-Pi T-Shaped : DA5 (d=4,51) Pi-Alkyl : Arg458 (d=4,78) Liaison C-H : DA5 (d=3,58)	-8,4
M4	Aucune	Pi-Sigma : DG1 (d=3,84), DA5 (d=3,61, d=3,52) Pi-Anion : Glu477 (d=3,32) Pi-Alkyl : DT-1 (d=4,53), DA5 (d=4,52)	-7,9
M5	DC4 (d=3,27) DG1 (d=2,51) Ser84 (d=1,93) Arg122 (d=1,93) Glu477 (d=1,92)	Pi-Pi Stacked : DA5 (d=4,8) Pi-Sigma : DG1(d= 3,92) Pi-Alkyl : DG1 (d=4,13), DT-1(d= 3,78)	-9
M6		Pi-Alkyl : DT-1 (d=4,25), DA5	-8,3

Asn475 (d=2,06)	(d=4,34), DG1 (d=3,81,)
Arg458 (d=2,87)	Pi-Pi Stacked : DA5 (d=4,86), DG1 (d=4,34)
Lys460 (d=2,02)	Pi-Anion : Glu477 (d=3,49)
	Liaison C-H : DT6 (d=3,45), DT-1 (d=3,71)
	Pi-Donneur Liaison H : DA5 (d=2,56)

Ciprofloxacin	Asn476 (d=2,60)	Halogène : Asn476 (d=2,77)	-7,9
	Asn475 (d=2,41)	Liaison C-H : Asn476 (d=3,52)	
	Lys460 (d=2,61, d=3,08)	Pi-Anion : Glu477 (d=3,31, d=4,23)	
	DA5 (d=2,10)	Pi-Alkyl : DA5 (d=4,33)	

**Tableau IV.** Énergies d'amarrage et interactions prédites pour les composés synthétisés et références au niveau du site actif de la lanostérol 14 $\alpha$ -déméthylase (CYP51).

	Liaisons-H (d= Å)	Résidus en interaction d=Å (< 5 Å)	Énergies d'amarrage (Kcal/mol)
M1	Ser507 (d=2,72) His377 (d= 2,32) Ser378 (d=2,01)	Liaison C-H : Leu376 (d= 3,28) Pi-Alkyl : Met508 (d=4,71), Tyr118 (d=4,77) Alkyl : Leu121 (d=4,49)	-5,3
M2	Ser378 (d=2,09, d=1,98) His378 (d=2,22)	Pi-Pi Stacked : Tyr118 (d=3,71) Pi-Alkyl : Leu376 (d=4,98)	-7,6
M3	Tyr64 (d= 2,18) His377 (d=2,44, d=2,71) Pro230 (d=2,99)	Pi-Alkyl : Pro230 (d= 4,70)	-7,5
M4	His377 (d=2,36, d=2,42) Ser378 (d=2,07) Met508 (d=2,32, d=2,83)	Alkyl : Leu121 (d=3,88) Pi-Alkyl : Phe228 (d=4,90) Pi-Sulfur : Met508 (d=4,76) Pi-Sigma : Tyr118 (d=3,78), Leu376 (d= 3,89) Liaison C-H : Leu376 (d= 3,31)	-7,9
M5	Lys90 (d= 2,04, d = 2,95) Met508 (d= 2,39, d=2,54)	Pi-Alkyl : Leu87 (d= 4,97), Pro230 (d=4,66) Liaison C-H : Leu376(d= 3,41)	-8,3

His377 (d=3,00,  
d=2,19)  
Ser378 (d= 2,04)

M6	His377 (d=2,30 A) Ser378 (d=2,01) Met508 (d=2,41)	Pi-Alkyl : Phe228 (d=4,91) Pi-Sulfur : Met 508 (d=4,65) Pi-Sigma : Met508 (d=3,65)	-8,0
Voriconazole	Aucune	Pi-Alkyl : Ala62 (d= 4,42) Pi-Pi Stacked : Trp54 (d= 4,49) Halogène : Phe52 (d=3,38)	-7,7
Sertaconazole	Aucune	Pi-Donneur Liaison H : Ser74 (d=2.52) Pi-Pi Stacked : Trp54 (d= 4.14, d=4.80) Pi-Alkyl : Ile55 (d=4.51)	-8,4

### 3.4-ADMET

Les propriétés ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) ainsi que la solubilité dans l'eau prédites par le serveur « admetSAR web server » sont résumés dans le tableau V ci-dessous.

**Tableau V :** Résultats de la prédiction, in silico, des propriétés ADMET et de la solubilité dans l'eau des molécules M1-M6 par admetSAR web server.

	M1	M2	M3	M4	M5	M6
<b>Solubilité dans l'eau (LogS)</b>	(-)1.90	(-)2,30	(-)2,58	(-)3,20	(-)2,66	(-)2,43
<b>Perméabilité CaCO-2</b>	(-) 0.66	(-)0.53	(-)0.70	(+)0.61	(-)0.56	(+)0.60
<b>HIA (% Absorbtion)</b>	(+)95.37	(+)96.04	(+)95.02	(+)97.43	(+)86.19	(+)89.06
<b>Substrat p-glycoprotein I</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Inhibition p-</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non

**glycoprotein I**

<b>Perméabilité BBB</b>	(+)0.52	(+)0.52	(+)0.55	(+)0.52	(-)0.50	(-)0.50
<b>Localisation</b>	Mitochondrie	Mitochondrie	Mitochondrie	Mitochondrie	Mitochondrie	Mitochondrie
<b>Inhibition CYP1A2</b>	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non
<b>Inhibition CYP2C9</b>	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
<b>Inhibition CYP2D6</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Substrat CYP2D6</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Inhibition CYP2C19</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>CPY</b>						
<b>Inhibitory Promiscuity</b>	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
<b>Cancérogénicité</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Mutagénicité AMES</b>	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui
<b>Bloqueurs hERG</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Hépatotoxicité</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Néphrotoxicité</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

**4- Discussion****4.1-Chimie**

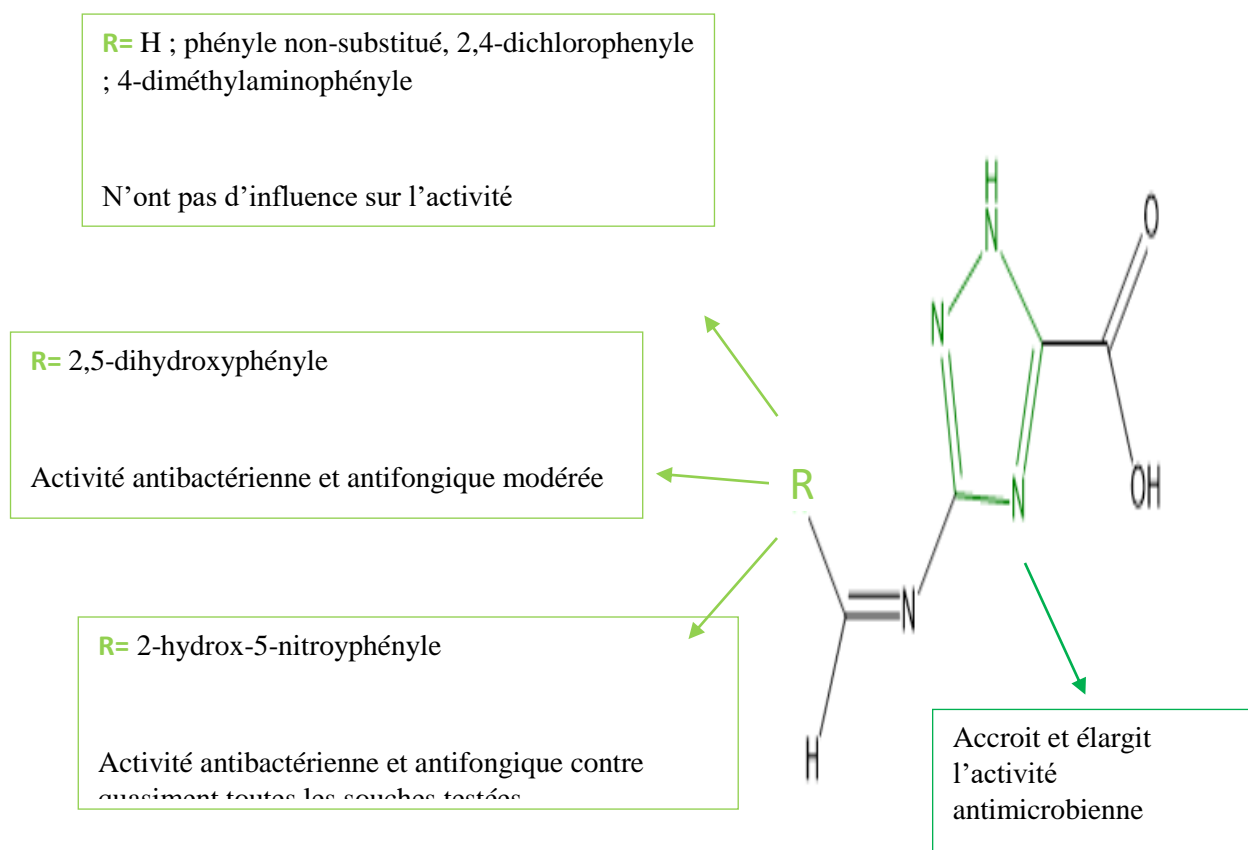
Le mécanisme de synthèse adopté pour la préparation de M1-M6 est représenté dans la (figure 2), il illustre d'abord une protonation du carbonyle de l'aldéhyde par l'acide acétique, suivie d'une attaque nucléophile par le doublet de l'amine primaire sur le carbonyle de l'aldéhyde (addition sur la double liaison C=O), ce dernier va subir une déshydratation après protonation du OH (formation du cation oxonium) et rabattement du doublet libre de l'azote aboutissant à un intermédiaire qui après déprotonation aboutit à un dérivé hydroxylamine. Les rendements de la réaction étaient entre 39.37 et 75.19%.

Les structures chimiques des composés synthétisés ont été confirmées par analyse spectrométrique<sup>26</sup>. Les spectres UV-vis ont montré une bande pour les produits M1, M2, M4, M5 et M6 attribuée à la transition  $\pi-\pi^*$  (C=C ou C=N) et deux bandes pour le produit M3, la première à 233 nm attribuée à la transition  $\pi-\pi^*$  (C=C ou C=N), la deuxième à 309 nm attribuée à la transition  $n-\pi^*$ . Les spectres IR ont révélé les bandes principales de l'acide 3-amino-1,2,4-triazole-5-carboxylique correspondant aux vibrations (C=O) à  $1694\text{ cm}^{-1}$  et (O-H) à  $3327\text{ cm}^{-1}$  qui étaient maintenues dans la totalité des produits, avec la disparition des deux bandes à  $3308\text{ cm}^{-1}$  et  $3170\text{ cm}^{-1}$  qui sont les modes d'étirement du NH<sub>2</sub> et l'apparition de l'élongation ( $\nu$  C=N) dans la plage  $1640-1690\text{ cm}^{-1}$ . Les composés M2-M6 ont indiqué la présence des étirements ( $\nu$  C=C) entre  $1504-1561\text{ cm}^{-1}$  et la vibration correspondant aux hydrogènes aromatiques (=C-H) entre  $3027-3030\text{ cm}^{-1}$ . La présence de l'hydroxyle dans le composé M3 a été confirmée par l'apparition d'un pic aux alentours de  $1258\text{ cm}^{-1}$ , le C-Cl du M4 par le pic à  $698\text{ cm}^{-1}$ , le NO<sub>2</sub> du M5 par ses deux bandes à  $1290$  et  $1506\text{ cm}^{-1}$  ainsi que son hydroxyle à  $1054\text{ cm}^{-1}$  et enfin la liaison C-H du M6 à  $1368\text{ cm}^{-1}$ . L'analyse de M1-M6 par CCM<sup>27</sup> a révélé la présence d'une tache de migration pour chaque produit ce qui signifie la présence d'une seule molécule qui est le principe actif synthétisé, avec des distances parcourues presque égales ce qui indique une similitude structurale entre les composés.

## 4.2-Activité antimicrobienne

L'analyse relation structure activité SAR (figure 7) réalisée pour déterminer l'influence des substitutions au niveau de l'amine primaire de l'acide 3-amino-1,2,4-triazole-carboxylique, sachant qu'au préalable selon les données de la littérature, la fraction triazole est favorable à l'action antimicrobienne et elle élargit le spectre antimicrobien<sup>28</sup>; associée aux résultats de l'étude antimicrobienne regroupés dans le (tableau II) qui ont montré que la non-substitution du carbone de l'imine (M1), ou la présence d'un radical phényle non-substitué (M2) ne contribuait point à l'activité recherchée. Cependant pour les composés substitués avec un phényle portant d'autres groupements fonctionnels, l'activité dépend de ces derniers. Les composés ayant un halogène (chlore)<sup>29</sup> sur le phényle ou un substituant donneur d'électrons<sup>30</sup> (diméthylamino), le M4 et M6 en l'occurrence, n'ont pas donné d'activités in vitro. Par contre, le M3 avec deux hydroxyles a donné une activité modérée contre *Staphylococcus aureus* et *Penicillium sp* avec pour les deux un diamètre de zone d'inhibition de 9 mm et une valeur de CMI > 512  $\mu\text{g/mL}$ . Il est intéressant de noter que le M5 qui possède le groupement nitro attracteur d'électrons<sup>30 31</sup> et un groupement hydroxyle a présenté des activités

antibactériennes et antifongiques prometteuses. Les valeurs de CMI obtenues variaient de 128 à 512  $\mu\text{g}/\text{m}$ . Contre *Pseudomonas aeruginosa*, le M5 a produit une zone d'inhibition de 14 mm, comparée à celle de 34 mm obtenue avec la gentamicine. Pour *Staphylococcus aureus*, le diamètre de la zone d'inhibition était de 34 mm, valeur presque égale à celle obtenue avec la référence qui était de 36 mm. En ce qui concerne le *Cryptococcus neoformans*, le M5 a montré un diamètre de zone d'inhibition de 39 mm, ce qui était supérieur à celui du fluconazole et du sertaconazole, avec des valeurs de 35 mm et 30 mm respectivement. Pour une souche de *Candida albicans* résistante au fluconazole et au voriconazole, le M5 a donné un diamètre d'inhibition de 10 mm proche des 15mm du sertaconazole, contre *Aspergillus niger*, le M5 a produit une zone d'inhibition de 27 mm, comparée à celle de 47 mm obtenue avec le voriconazole, enfin, contre une souche de *Penicillium sp* la zone d'inhibition était de 39 mm, tandis que le voriconazole a montré un diamètre de 67 mm.



**Figure 7.** SAR des dérivés triazoles en tant qu'antibactériens et antifongique in vitro

### 4.3-Docking moléculaire

Les conformations des ligands avec la cible bactérienne 6FQM et fongique 5TZ1 lors du redocking étaient superposables, avec des valeurs de RMSD respectives de 0.8 Å et 1.96 Å qui sont inférieures à 2 Å<sup>32</sup>, valeur seuil pour confirmer la fiabilité du modèle expérimental nécessaire pour prédire correctement les modes de liaison, les énergies et types d'interactions des composés synthétisés avec leurs récepteurs. Le meilleur score dans un docking moléculaire correspond à l'énergie la plus faible<sup>33</sup>, en ce qui concerne les molécules nouvellement synthétisées, l'énergie de ces dernières était négative ce qui montre que le processus de liaison se fait d'une manière spontanée et que les produits ont une bonne affinité pour les cibles et donc peuvent être acceptés comme ligands potentiels<sup>33</sup>.

Pour le docking avec la gyrase bactérienne, certaines molécules synthétisées avaient des énergies d'amarrage plus élevées que la ciprofloxacine, notamment le M3, M6 et M5, cette dernière avait la meilleure énergie (ligand/cible) égale à -9 kcal/mol appuyant son activité *in vitro*. L'énergie du M4 était de -7.9 kcal/mol, valeur égale à celle de la ciprofloxacine, les valeurs des énergies des autres composés étaient aux alentours de celle de la référence. Avec la cible antifongique, deux références ont été utilisées, leurs énergies étaient comme suit : -7.7 kcal/mol pour le voriconazole et -8.4 kcal/mol pour le sertaconazole. Celles des molécules synthétisées étaient proches de celles de ces références notamment pour le M5 avec une énergie d'amarrage de -8.3 kcal/mol qui est presque égale à celle du sertaconazole et supérieure à celle du voriconazole.

Les composés synthétisés sont impliqués dans des liaisons hydrogène, des interactions non covalentes  $\pi$ - $\pi$  en forme de « T »,  $\pi$ - $\pi$  empilés, alkyle,  $\pi$ -alkyle,  $\pi$ - $\sigma$  ainsi que d'autres interactions avec des résidus d'acide aminés des deux cibles comme le montre les tableaux III et IV. Les composés ont formé plusieurs liaisons hydrogène avec les acides aminés de la gyrase bactérienne, le M5 en a formé trois via l'oxygène de son groupement nitro, une liaison avec l'Arg122 et une avec la Ser84 (distances de la liaison  $d=1.93$  Å) ainsi qu'une forte liaison avec DG1 (distance de la liaison  $d=2.51$  Å). Il a aussi formé deux autres liaisons hydrogène dont une impliquant l'azote contenu dans son triazole et l'autre avec son groupement carboxyle. Le M3 a formé lui aussi deux liaisons Hydrogène via son squelette triazolique de base. La ciprofloxacine a formé quant à elle cinq liaisons tout comme le M5

avec Asn476 (d=2.60 Å), Asn475 (d=2.41 Å), Lys460 (d=2.61 Å, d=3.08 Å) et DA5 (d=2.10 Å). Avec le CYP51 comme cible, il faut noter que contrairement aux références qui n'ont formé aucune liaison hydrogène, tous les composés M1-M6 ont en formé plusieurs, le M5 en particulier en compte sept dont trois sont fortes<sup>34</sup>, le composé s'est lié avec Lys90 (d= 2.04 Å, d = 2.95 Å), Met508 (d= 2.39 Å, d=2.54 Å), His377 (d=3.00 Å, d=2.19 Å) et Ser378 (d= 2.04 Å).

En comparant les résultats du docking des molécules synthétisées avec ceux des références, le M5 a démontré *in silico* une affinité plus élevée que la ciprofloxacine et le voriconazole et très proche du sertaconazole, le M3 a quant à lui montré une affinité supérieure à la ciprofloxacine et inférieure au voriconazole et au sertaconazole. Le M1 et M2 ont donné des affinités plus faibles que les références, le M4 et M6 ont donné des affinités supérieures au voriconazole et inférieures au sertaconazole, tandis que le M6 a donné une affinité plus élevée que la ciprofloxacine mais le M4 a donné la même que cette dernière.

Les résultats du docking obtenus sont en concordance avec les données de la relation structure-activité antibactérienne et antifongique obtenus *in vitro*, les résultats des paramètres réunis ainsi que la grande similarité avec les références étudiées déjà disponibles sur le marché pourraient expliquer l'activité antimicrobienne des composés synthétisés.

#### 4.4-ADMET

Les résultats obtenus à l'aide du logiciel admetSAR ont fourni une prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques des composés *in silico*. En ce qui concerne la perméabilité CaCO-2, la majorité des produits ont présenté une faible perméabilité, indiquant une faible capacité à traverser la barrière intestinale à l'exception du M4 et M6 qui ont été prédits comme moyennement perméables sachant que la gamme acceptable de perméabilité au CaCO-2 est comprise entre 0 pour une faible absorption et 1 pour une bonne absorption<sup>25</sup>. Par ailleurs la ciprofoloxacine aussi présente une faible perméabilité.

Cependant, le pourcentage d'absorption (HIA) était élevé pour tous les produits, leur attribuant un bon profil d'absorption intestinale comme le voriconazole et la ciprofloxacine qui sont bien absorbés après une administration orale avec une biodisponibilité dépassant 90%<sup>35 36</sup>. De plus, tous les composés ne

peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique, ils ont montré des valeurs situées en dehors de la fourchette (0.73 à 0.91)<sup>24</sup> or le voriconazole possède une bonne perméabilité à travers BHE<sup>36</sup>.

En ce qui concerne les interactions avec les transporteurs, aucun des produits n'a été identifié comme substrat ou inhibiteur de la p-glycoprotéine, de façon similaire au voriconazole<sup>36</sup>. Il convient de rappeler que la p-glycoprotéine contribue à l'efflux des molécules, son inhibition peut entraîner des interactions médicamenteuses et l'accumulation des médicaments source de toxicité cellulaire<sup>37</sup>.

L'analyse des enzymes du cytochrome P450 a révélé que tous les composés, à l'exception du M5 pour le CYP2C9 et du M3 et M4 pour CYP1A2, n'étaient pas inhibiteurs du CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 et CYP2D6 ni substrat de ce dernier. Le voriconazole, quant à lui est un inhibiteur de plusieurs cytochromes dont CYP2C9 et du CYP2C19<sup>36 38</sup>. Ces enzymes jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des médicaments, et leur inhibition peut entraîner des interactions médicamenteuses et une accumulation toxique<sup>36</sup>.

En ce qui concerne les propriétés toxicologiques, les produits étaient non mutagènes à l'exception du M3, M5 et M6, effet n'apparaissant qu'à long terme et à prise répétitif. Tous les composés synthétisés étaient non cancérigènes et non inhibiteurs du gène hERG, Cela suggère qu'ils ne sont pas susceptibles d'interférer avec la fonction cardiaque en bloquant les canaux ioniques associés au gène hERG, appuyant leur potentiel non toxique. Cependant, tous les produits présenteraient des effets néphrotoxiques et hépatotoxiques, effet également présenté par les deux médicaments de références<sup>39 40</sup>. L'utilisation de ces derniers sous entend que ces effets n'apparaissent que rarement et qu'ils restent dose-dépendants<sup>39</sup>.

Enfin, la prédiction a révélé que tous les composés ont une localisation préférentielle dans les mitochondries après leur administration dans l'organisme. Le voriconazole est distribué principalement au niveau de la mitochondrie<sup>38</sup>.

## 5- Conclusion

Cette étude rapporte la synthèse efficace et pratique en une seule étape de nouveaux dérivés du 1,2,4-triazole, un composé actif présent dans de nombreux médicaments standards connu pour augmenter l'activité pharmacologique des molécules. L'évaluation antimicrobienne des produits a révélé une activité modérée du M3 et puissante du M5, ce qui a mis en évidence l'impact positif de l'hydroxyle et du nitro sur l'activité biologique. Sur la base des études de docking moléculaire, il a été suggéré que le complexe protéine-ligand dans le site actif est principalement formé grâce à des liaisons hydrogènes et stabilisés par d'autres types

d'interactions (non covalentes  $\pi$ - $\pi$ , alkyle,  $\pi$ -alkyle,  $\pi$ - $\sigma$ ). Ces résultats sont en concordance avec les études d'activité in vitro. Des études ADMET in silico ont démontré que ces composés ont un bon profil pharmacocinétique.

## Références

1. Kassab RM, Khalil FSAM, Abbas AA. Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Bis(Schiff Bases) and Their Triazole-Based Lariat Macrocycles. *Polycyclic Aromatic Compounds* 2022;42(5):2751–2766.
2. Heravi MM, Zadsirjan V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Adv* 2020;10(72):44247–44311.
3. Gomtsyan A. Heterocycles in drugs and drug discovery. *Chem Heterocycl Comp* 2012;48(1):7–10.
4. Dar BA, Teli SA, Teli AR, Hilal-Ul-Zaman SP. CHEMISTRY, SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL IMPORTANCE OF 1, 2, 4-TRIAZOLES: A REVIEW. *Journal ISSN 2347:7180*.
5. Janowska S, Khylyuk D, Janowski M, et al. Synthesis and Biological Evaluation of New Schiff Bases Derived from 4-Amino-5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-triazole-3-thione. *Molecules* 2023;28(6):2718.
6. Bitla S, Gayatri AA, Puchakayala MR, et al. Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1,2,3- and 1,2,4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2021;41:128004.
7. Elsevier. Antifongiques azolés : Pharmacologie [Homepage on the Internet]. Elsevier Connect. 2023 [cited 2023 Apr 7]; Available from: [https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/antifongiques-azoles-pharmacologie](https://www.elsevier.com/fr/fr/connect/medecine/antifongiques-azoles-pharmacologie)
8. Chekiri-Talbi M, Denning DW. Estimation des infections fongiques en Algérie. *Journal de Mycologie Médicale* 2017;27(2):139–145.
9. Tunisia: Antibiotic Use and Resistance in Human and Animal Health. Réact; 2022. Disponible sur: <https://www.reactgroup.org/wp-content/uploads/2022/01/Tunisia.pdf>.
10. Opatowski M. Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé.
11. Réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques. Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale (médecine humaine et vétérinaire); 2011. pp.25-178. Disponible sur: <http://www.sante.dz>.
12. Manel Z. Caractérisation de souches de *Staphylococcus aureus* et étude de leur antibiorésistance.
13. Dannaoui E. Méthodologie d'évaluation de la sensibilité in vitro aux antifongiques. *Thérapies* 2006;61(3):201–207.
14. Hadhoum N, Zohra Hadjadj-Aoul F, Hocine S, et al. 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. *HETEROCYCLES* 2021;102(10):1949.
15. Fujioka K, Nagai T, Kinoshita Y, et al. Successful treatment with voriconazole combined with amphotericin B-liposome for fluconazole-resistant pulmonary cryptococcosis after renal transplantation. *CEN Case Rep* 2019;8(4):261–265.
16. Mallick YA. Eumycetoma due to *Aspergillus niger*: First case report and successful treatment with voriconazole. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2019;29(4):428–432.
17. Wiederhold NP, Patterson HP, Sanders CJ, Cañete-Gibas C. Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor olorofim has potent in vitro activity against *Microascus/Scopulariopsis*, *Rasamsonia*, *Penicillium* and *Talaromyces* species. *Mycoses* 2023;66(3):242–248.
18. Hajhashemi H, Taymouri S, Shafiee F. Development and evaluation of wafer loaded with sertaconazole solid dispersion for the treatment of oral candidiasis. *Braz J Pharm Sci* 2023;59:e22452.
19. Lu H, Shrivastava M, Whiteway M, Jiang Y. *Candida albicans* targets that potentially synergize with fluconazole. *Critical Reviews in Microbiology* 2021;47(3):323–337.
20. Regidor PA, Thamkhantho M, Chayachinda C, Palacios S. Miconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis. In vitro, in vivo and clinical results. Review of the literature. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2023;43(1):2195001.
21. Boutchine Amina . Etude comparative de quelques méthodes d'évaluation de la concentration minimale inhibitrice des extraits d plantes . Tlemcen .

faculté des science de la nature et de la vie . 2017.58.

22. Bank RPD. RCSB PDB - 6FQM: 3.06A COMPLEX OF S.AUREUS GYRASE with imidazopyrazinone T1 AND DNA [Homepage on the Internet]. [cited 2023 Jun 4];Available from: <https://www.rcsb.org/structure/6FQM>
23. Wu J, Ni T, Chai X, et al. Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2018;143:1840–1846.
24. Bank RPD. RCSB PDB - 5TZ1: Crystal structure of sterol 14-alpha demethylase (CYP51) from *Candida albicans* in complex with the tetrazole-based antifungal drug candidate VT1161 (VT1) [Homepage on the Internet]. [cited 2023 Jun 4];Available from: <https://www.rcsb.org/structure/5TZ1>
25. Chouaïkhi Imane .karakache Aïcha . Hambli Nesrine.ETUDE COMPARATIVE DES LOGICIELS DE PREDICTION IN SILICO DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES, PHARMACOCINETIQUES ET TOXICITE.Tizi-Ouzou. faculté de médecine. 2022.142.
26. Smain Hocine. Méthodes d'analyse spectroscopiques en chimie organique UV-Visible , IR, RMN Spectroscopie de masse. Tizi-Ouzou . Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou . 2017. 179.
27. Ouattara MMN. ANALYSE DES PARAMÈTRES PHYSICO- CHIMIQUES DES ANTITUBERCULEUX AU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTÉ(LNS). 2022;
28. Stingaci E, Zveaghinteva M, Pogrebnoi S, et al. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2020;30(17):127368.
29. Cheng Y-N, Jiang Z-H, Sun L-S, Su Z-Y, Zhang M-M, Li H-L. Synthesis of 1, 2, 4-triazole benzoyl arylamine derivatives and their high antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2020;200:112463.
30. 4,5-dihydro-1H-pyrazole en tant qu'inh d'ADNgyrase copieVF.pdf.
31. Kumari M, Tahlan S, Narasimhan B, et al. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents. *BMC Chemistry* 2021;15(1):5.
32. Zhu K, Borrelli KW, Greenwood JR, et al. Docking Covalent Inhibitors: A Parameter Free Approach To Pose Prediction and Scoring. *J Chem Inf Model* 2014;54(7):1932–1940.
33. Lamara KO, Makhoulfi-Chebli M, Benazzouz-Touami A, et al. Selectivity control in the reaction between 2-hydroxyarylaldehydes and 4-hydroxycoumarin. Antioxidant activities and computational studies of the formed products. *Journal of Molecular Structure* 2021;1231:129936.
34. Imberty A, Hardman KD, Carver JP, Perez S. Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology* 1991;1(6):631–642.
35. Sood D, Kumar N, Singh A, Sakharkar MK, Tomar V, Chandra R. Antibacterial and Pharmacological Evaluation of Fluoroquinolones: A Chemoinformatics Approach. *Genomics Inform* 2018;16(3):44–51.
36. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals - PubMed [Homepage on the Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 18];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19026034/>
37. Roussin F, Picard N. La glycoprotéine P, une source d'interactions médicamenteuses. *Actualités Pharmaceutiques* 2020;59(601):48–52.
38. Nyga R, Simon L, Chouaki T, et al. The pharmacokinetic challenge of voriconazole therapy for cerebral aspergillosis in patients treated with ibrutinib. *Crit Care* 2019;23(1):88.
39. Kyriakidis I, Tragiannidis A, Munchen S, Groll AH. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opinion on Drug Safety* 2016;1–17.
40. Prochownik W, Kharel MK. Ciprofloxacin [Homepage on the Internet]. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier, 2023 [cited 2023 Jun 20]; p. B9780128243152003000.Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128243152003663>