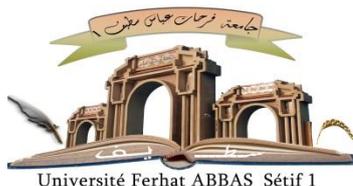


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS - SETIF1

FACULTÉ DE TECHNOLOGIE

THÈSE

Présentée au Département de Génie des Procédés

Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT

Domaine : Sciences et Technologie

Filière: Génie des Procédés

**Option: Génie des Procédés
Pharmaceutiques**

Par

KANOUNI Khalil Errahmane

THÈME

**Conception de nouvelles molécules bioactives à
activité antiémétique par des méthodes basées sur la
modélisation moléculaire**

Soutenue le 08/12/2020 devant le Jury:

BENACHOUR Djafer	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Président
BENGUERBA Yacine	M C A	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Directeur de thèse
BENTOUHAMI Embarek	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Examineur
SOBHI Widad	M C A	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Examinatrice
KHEMILI-TALBI Souad	M C A	Univ. Boumerdes	Examinatrice

JE DEDIE CE TRAVAIL ...

A mes chers parents,

Je ne trouverai jamais l'expression forte pour vous exprimer tout mon amour, ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos sacrifices.

Je prie Dieu, le tout puissant, pour qu'il vous accorde longue vie et qu'il me pardonne la peine que je vous ai infligée durant ces années d'études.

A mes chers frères : **CHAREF EDDINE ET NEDJM EDDINE.**

A ma chère sœur et ses petites filles :

SALSABIL et TASNIME.

A toute la famille : **KANOUNI ET MAKHLOUFI**

A mon très cher ami : **CHEMSOU**

A tous mes amis

A ceux qui m'ont aidé à réaliser ce modeste travail, de près ou de loin

A tous ce qui ont sacrifié leurs efforts pour moi

Je vous dis :

MERCI BEAUCOUP

Remerciements

Je tiens à remercier particulièrement mon directeur de thèse Mr. YACINE BENGUERBA pour m'avoir encadré pendant ces années avec beaucoup d'enthousiasme. Je lui adresse mes plus sincères remerciements pour la confiance qu'il m'a accordée, et pour avoir toujours fait preuve d'une grande disponibilité à mon égard.

Son savoir, sa pédagogie, sa rigueur, sa disponibilité, ses qualités humaines, son humilité ou encore son soutien, sont autant des qualités qui m'ont permis d'avancer et de me faire grandir.

Bien évidemment, l'étape finale de ces années de travail ne pourra être complétée que suite à l'avis des membres de jury : M. BENACHOUR Djafer (Président jury), M. BENTOUHAMI Embarek (Examineur), Mme. SOBHI Widad (Examinatrice) et Mme KHEMILI-TALBI Souad (Examinatrice), pour eux je tiens à exprimer ma reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, et de me faire profiter de leurs expertises.

Un remerciement spécial à tous les membres de ma famille pour leurs encouragements.

Enfin, avec un réel plaisir, je réserve ces lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
<i>Chapitre 01 :</i>	3
GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS ANTIEMETIQUES	3
1.1. Introduction	3
1.2. Les vomissements et les nausées.....	3
1.3. Définition des médicaments antiémétiques	4
1.4. Les sites d'action des médicaments antiémétiques.....	4
1.5. Le récepteur de la dopamine	5
1.6. Les principaux médicaments de la classe des antiémétiques.....	5
1.6.1. La dompéridone.....	5
1.6.1.1. Description de la dompéridone.....	5
1.6.1.2. Mode d'action de la dompéridone.....	6
1.6.1.3. Indications thérapeutiques de la dompéridone.....	7
1.6.1.4. Contre-indications et précautions de l'utilisation de la dompéridone.....	8
1.6.1.5. Les effets secondaires possibles de la dompéridone.....	8
1.6.1.6. Les effets de la dompéridone à long terme	8
1.6.1.7. Posologie de la dompéridone	9
1.6.2. Le métoclopramide.....	9
1.6.2.1. Description du métoclopramide	9
1.6.2.2. Mode d'action du métoclopramide.....	10
1.6.2.3. Indications thérapeutiques du métoclopramide	10
1.6.2.4. Contre-indications et précautions d'utilisation du métoclopramide	11
1.6.2.5. Les effets secondaires possibles du métoclopramide	11
1.6.2.6. Utilisation du métoclopramide lors de la grossesse	12
1.6.2.7. Mode d'emploi et posologie du métoclopramide.....	12
1.6.3. L'ondansétron.....	12
1.6.3.1. Description de l'ondansétron	12
1.6.3.2. Mode d'action de l'ondansétron.....	13
1.6.3.3. Indications thérapeutiques de l'ondansétron	13
1.6.3.4. Contre-indications et précautions d'utilisation de l'ondansétron	13
1.6.3.5. Les effets secondaires possibles de l'ondansétron	13
1.6.3.6. Interactions de l'ondansétron avec d'autres médicaments.....	14

1.6.3.7. Posologie de l'ondansétron.....	14
1.6.4. La chlorpromazine.....	15
1.6.4.1. Description de la chlorpromazine.....	15
1.6.4.2. Mode d'action de la chlorpromazine.....	15
1.6.4.3. Indications thérapeutiques de la chlorpromazine.....	15
1.6.4.4. Contre-indications et précautions d'utilisation de la chlorpromazine.....	16
1.6.4.5. Les effets secondaires possibles de la chlorpromazine.....	16
1.6.4.6. Posologie de la chlorpromazine.....	16
1.6.5. L'halopéridol.....	17
1.6.5.1. Description de l'halopéridol.....	17
1.6.5.2. Mode d'action de l'halopéridol.....	18
1.6.5.3. Indications thérapeutiques de l'halopéridol.....	18
1.6.5.4. Contre-indications et précautions d'utilisation de l'halopéridol.....	18
1.6.5.5. Les effets secondaires possibles de l'halopéridol.....	19
1.6.5.6. Mode d'emploi et posologie de l'halopéridol.....	19
1.7. Conclusion.....	20
 Chapitre 02 :.....	 21
 PRINCIPES ET METHODES DE LA MODELISATION MOLECULAIRE.....	 21
2.1. Introduction.....	21
2.2. La chimie quantique (CQ).....	22
2.2.1. L'équation de Schrödinger.....	22
2.2.2. Approximations utilisées en chimie quantique.....	23
2.2.2.1. L'approximation de Born-Oppenheimer.....	23
2.2.2.2. L'approximation orbitale.....	24
2.2.2.3. L'approximation de Slater.....	24
2.2.3. Les méthodes de calcul.....	24
2.2.3.1. La méthode de Hückel.....	24
2.2.3.2. La méthode ab-initio.....	24
2.2.3.3. Les méthodes semi-empiriques.....	25
2.2.3.4. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	26
2.2.3.5. Les grandes familles des fonctionnelles d'échange-corrélation.....	26
2.2.3.6. Les succès et limites de la DFT.....	27
2.3. La mécanique moléculaire (MM).....	28
2.3.1. Le Champ de force.....	30
2.3.1.1. Energie d'interaction entre atomes liés.....	30
2.3.1.2. Energie d'interaction entre atomes non liés.....	31

2.3.2. Quelques champs de force	31
2.3.3. Principes de la minimisation	33
2.3.4. Limites de la mécanique moléculaire.....	34
2.4. La dynamique moléculaire (DM)	34
2.4.1. Principe de la dynamique moléculaire	35
2.4.2. Mise en œuvre d'un calcul de DM	36
2.4.3. Limites de la dynamique moléculaire.....	36
2.5. L'amarrage moléculaire (Le docking moléculaire).....	36
2.5.1. Niveaux de flexibilité de la protéine pour fixer le ligand.....	38
2.5.2. Approches utilisées pour la recherche de la flexibilité du ligand	39
2.5.2.1. L'approche combinatoire	39
2.5.2.2. L'approche stochastique.....	40
2.5.2.3. L'approche déterministe.....	40
2.6. Domaine d'application de la modélisation moléculaire.....	40
2.7. Les principaux programmes utilisés	41
2.7.1. HyperChem	41
2.7.2. ADF.....	41
2.7.3. Gaussian	41
2.7.4. TURBOMOLE.....	42
2.7.5. TmoleX.....	42
2.7.6. COSMOtherm.....	42
2.7.7. Materials Studio	42
2.7.8. SeeSAR	43
2.8. Conclusion	43

Chapitre 03 : 44

ETUDE DES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DES MEDICAMENTS ANTIEMETIQUES : DOMPERIDONE ET METOCLOPRAMIDE	44
3.1. Introduction	44
3.2. Méthodes de calcul	45
3.3. Résultats et discussion.....	45
3.3.1. L'optimisation de la géométrie.....	45
3.3.2. L'analyse de population de Mulliken et des orbitales moléculaires frontières	47
3.3.3. Les propriétés physicochimiques.....	51
3.4. Conclusion	53

Chapitre 04 : 54

ETUDE COMPARATIVE DE LA SOLUBILITE DE QUELQUES
MEDICAMENTS ANTIEMETIQUES PAR LA MODELISATION
MOLECULAIRE54

4.1. Introduction	54
4.2. La solubilité des médicaments antiémétiques.....	55
4.3. Méthodes de calcul	56
4.3.1. Calcul COSMO-RS.....	56
4.3.2. Calcul des énergies d'interaction et de solvation.....	56
4.3.3. Calcul AIM.....	56
4.4. Résultats et discussion.....	58
4.4.1. Confirmation des données géométriques	58
4.4.2. L'étude COSMO-RS	62
4.4.3. La réactivité	64
4.4.4. Les énergies d'interaction et de solvation	65
4.4.5. Discussion des charges de Fukui	66
4.4.6. L'analyse AIM.....	68
4.5. Conclusions	72

Chapitre 05 : 73

DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX MEDICAMENTS A ACTIVITE
ANTIEMETIQUE PAR LA MODELISATION MOLECULAIRE73

5.1. Introduction	73
5.2. Construction des molécules dérivées de l'étiopride	74
5.3. Prédiction de la bioactivité.....	85
5.4. Évaluation des médicaments candidats.....	87
5.5. Prédiction de l'affinité.....	89
5.6. Prédiction du complexe ligand/récepteur	90
5.7. Etude des quelques propriétés des nouveaux ligands	94
5.7.1. Les propriétés électroniques.....	94
5.7.2. Calcul COSMO-RS.....	94
5.7.3. L'énergie d'interaction et de solvation.....	97
5.8. Étude de la solubilité	97
5.9. Score d'accessibilité synthétique.....	98
5.10. Conclusion.....	99

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....100**ANNEXES**

ANNEXE 1- LA STRUCTURE 3D DE LA MOLECULE_01	103
ANNEXE 2- LA STRUCTURE 3D DE LA MOLECULE_03	104
ANNEXE 3- LA STRUCTURE 3D DE LA MOLECULE_04	105
ANNEXE 4- LA STRUCTURE 3D DE LA MOLECULE_66	106
ANNEXE 5- LA STRUCTURE 3D DE LA MOLECULE_80	107
ANNEXE 6- LES CHARGES DE FUKUI DE LA MOLECULE_01	108
ANNEXE 7- LES CHARGES DE FUKUI DE LA MOLECULE_03	109
ANNEXE 8- LES CHARGES DE FUKUI DE LA MOLECULE_04	110
ANNEXE 9- LES CHARGES DE FUKUI DE LA MOLECULE_66	111
ANNEXE 10- LES CHARGES DE FUKUI DE LA MOLECULE_80.....	112
ANNEXE 11- LES PROPRIETES HOMO ET LUMO DE LA MOLECULE_01	113
ANNEXE 12- LES PROPRIETES HOMO ET LUMO DE LA MOLECULE_03	114
ANNEXE 13- LES PROPRIETES HOMO ET LUMO DE LA MOLECULE_04	115
ANNEXE 14- LES PROPRIETES HOMO ET LUMO DE LA MOLECULE_66	116
ANNEXE 15- LES PROPRIETES HOMO ET LUMO DE LA MOLECULE_80	117
ANNEXE 16- LE SPECTRE IR DE LA MOLECULE_01	118
ANNEXE 17- LE SPECTRE IR DE LA MOLECULE_03	119
ANNEXE 18- LE SPECTRE IR DE LA MOLECULE_04	120
ANNEXE 19- LE SPECTRE IR DE LA MOLECULE_66	121
ANNEXE 20- LE SPECTRE IR DE LA MOLECULE_80.....	122

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....123

Liste des figures

Figure 1-1. Forme semi développée de la molécule de la dompéridone.....	5
Figure 1-2. Forme semi développée de la molécule du métoclopramide.....	9
Figure 1-3. Forme semi développée de la molécule de l'ondansétron.....	12
Figure 1-4. Forme semi développée de la molécule de chlorpromazine.....	15
Figure 1-5. Forme semi développée de la molécule de l'halopéridol.....	17
Figure 2-1. Représentation mécanique d'une structure moléculaire.....	29
Figure 2-2. Décomposition énergétique classique d'un champ de force.....	31
Figure 2-3. Protocole général de docking moléculaire.....	37
Figure 2-4. Principes de base de la conception de la notion clé-serrure.....	38
Figure 2-5. Représentation des trois niveaux de la flexibilité d'une protéine.....	38
Figure 3-1. Structure moléculaire optimisée en 3D de la dompéridone obtenue par ADF.....	46
Figure 3-2. Structure moléculaire optimisée en 3D du métoclopramide obtenue par ADF.....	46
Figure 3-3. Compositions des orbitales moléculaires atomiques de la dompéridone.....	49
Figure 3-4. Compositions des orbitales moléculaires atomiques du métoclopramide.....	51
Figure 4-1. Energies des conformations du métoclopramide.....	58
Figure 4-2. Forme développée de la molécule du métoclopramide.....	59
Figure 4-3. Profil- σ de l'eau, chlorpromazine, halopéridol, métoclopramide et ondansétron.....	62
Figure 4-4. Densité de charge de l'eau, la chlorpromazine, l'halopéridol, métoclopramide et l'ondansétron.....	63
Figure 4-5. Potentiel- σ de l'eau, la chlorpromazine, l'halopéridol, métoclopramide et l'ondansétron.....	64
Figure 4-6. Représentation des numéros des atomes du métoclopramide pour le calcul AIM.....	66
Figure 4-7. Représentation du point critique calculé par AIM pour le métoclopramide.....	68
Figure 4-8. Graphique du calcul AIM pour le métoclopramide entouré par des molécules d'eau.....	71
Figure 5-1. Structure de la molécule d'étiopride.....	74
Figure 5-2. Structure des molécules dérivées de l'étiopride.....	75
Figure 5-3. Structure du site récepteur de la dopamine D3 (PDB) en complexe avec les différents ligands.....	91
Figure 5-4. Profil- σ de l'eau, l'étiopride et les quatre molécules développées.....	95
Figure 5-5. Densité de charge de l'eau, l'étiopride et les quatre molécules développées.....	96
Figure 5-6. Potentiel- σ de l'eau, l'étiopride et les quatre molécules développées.....	96

Liste des tableaux

Tableau 3-1. Différentes énergies électroniques de la dompéridone et du métoclopramide.....	48
Tableau 3-2. Charges de Mulliken de la molécule de la dompéridone	49
Tableau 3-3. Charges de Mulliken de la molécule du métoclopramide.....	50
Tableau 3-4. Propriétés physicochimiques de la dompéridone	52
Tableau 3-5. Propriétés physicochimiques du métoclopramide	52
Tableau 4-1. Solubilité des médicaments antiémétiques	55
Tableau 4-2. Longueurs des liaisons du métoclopramide.....	59
Tableau 4-3. Angles de valence du métoclopramide	61
Tableau 4-4. Angles de torsion du métoclopramide.....	61
Tableau 4-5. $\xi_{(HOMO)}$, $\xi_{(LUMO)}$, μ , η , ω et D de la molécule du métoclopramide.....	65
Tableau 4-6. Énergies d'interaction et de solvatation des médicaments antiémétiques dans l'eau	65
Tableau 4-7. Charges de Fukui de la molécule du métoclopramide	66
Tableau 4-8. Point critique de liaison (BCP) du métoclopramide.....	68
Tableau 4-9. Points critiques des liaison (BCP) pour le métoclopramide entouré par des molécules d'eau	70
Tableau 5-1. 126 Molécules obtenues par modification chimique de l'étiopride.....	76
Tableau 5-2. Prédiction de la bioactivité de 65 molécules dérivées de l'étiopride	86
Tableau 5-3. Log (P), MW, HBA et HBD de 39 molécules dérivées de l'étiopride.....	88
Tableau 5-4. Valeurs de pIC_{50} de 39 molécules pour le récepteur de la dopamine D3.....	89
Tableau 5-5. Longueurs des liaisons entre les molécules de ligand et la protéine (A°).....	93
Tableau 5-6. ξ_{HOMO} , ξ_{LUMO} et propriétés électroniques des molécules dérivées de l'étiopride.....	94
Tableau 5-7. Énergies d'interaction et de solvatation des médicaments antiémétiques avec l'eau.....	97
Tableau 5-8. Solubilité de l'étiopride et les quatre molécules dérivées	98
Tableau 5-9. Scores d'accessibilité synthétique de l'étiopride et les quatre molécules dérivées.....	98

Listes des Acronymes et Symboles

Acronyme / Symbole	Définition du terme
3D	Trois Dimensions
5-HT3	Récepteur sérotoninergique type 3
5-HT4	Récepteur sérotoninergique type 4
ADF	Amsterdam Density Functional
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion
AIM	Atom In Molecules
APJ	Récepteur de l'Apeline
ASP	Aspartique (acide aminé)
B3LYP	Becke à 3 paramètres, Lee, Yang et Parr
BCPs	Bond Critical Points
CNRS	Centre National de La Recherche Scientifique
COSMO-RS	COnductor-like Screening MOdel for Realistic Solvents
CQ	Chimie Quantique
CTZ	Chemoreceptors Trigger Zone
D	Le moment dipolaire
D2	Récepteur de la Dopamine type 2
D3	Récepteur de la Dopamine type 3
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
DM	Dynamique Moléculaire
DNP	Dynamic Nuclear Polarization
EMO	Energy of Molecule
eV	Electron-volt
GGA	Approximation de Gradients Généralisés
GGA-BP	Approximation de Gradient Généralisée de Becke-Perdew
GPCR	G Protein Coupled Receptor
Ha	Hartree
HBA	Hydrogen Bond Acceptor
HBD	Hydrogen Bond Donor
H-bond	Hydrogen bond
HF	La méthode Hartree-Fock
HMO	Orbitales Moléculaires de Hückel
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HOMO +1	Second Highest Occupied Molecular Orbital
HYDE	HYdrogen bond and DEhydration energies
IR	Infra Rouge
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
IV	Intraveineuse
LDA	Approximation de la Densité Locale

LE	Ligand Efficiency
LH	Hormone Lutéinisante
LLE	Lipophilic Ligand Efficiency
Log (P)	Coefficient Partage
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
LUMO +1	Second Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M-GGA	Méta-GGA
MM	Mécanique Moléculaire
MM	Modélisation Moléculaire
η	La dureté globale
NHL	Nosé Hoover Langevin
Oms	Orbitales Moléculaires
PDB	Protein Data Bank
pKa	Constante d'acidité
post HF	La méthode post Hartree-Fock
QT	Une des données électriques de l'électrocardiogramme
RCPs	Ring Critical Points
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	Rayons X
SCF	Self-Consistent Field method
SIDA	Syndrome D'Immunodéficience Acquise
SNC	Système Nerveux Central
TD-DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité Dépendante du Temps
TSH	Hormone Stimulant La Thyroïde
TZVP	Triple Zeta Valence Plus Polarization
UV	Ultra-Violet
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
ΔG	L'enthalpie libre
M	Le potentiel chimique électronique
Ω	L'indice d'électrophilicité

INTRODUCTION GENERALE

La conception des molécules à usage diagnostique ou thérapeutique représente un défi majeur en biologie [1]. Bien que cette recherche ait bénéficié de la compréhension croissante des phénomènes pathologiques et physiologiques [2], au niveau moléculaire, la demande continue d'augmenter en raison des défis croissants auxquels est confrontée la santé publique [3] (cancer et pathologie liée à ses symptômes [4], SIDA (Syndrome D'Immunodéficience Acquise) [5], résistance aux antibiotiques [6] ...).

Cependant, malgré la mise en œuvre de diverses méthodes, le nombre de nouvelles molécules bioactives identifiées est encore relativement faible [7]. Par conséquent, il est nécessaire de développer de nouvelles méthodes pour améliorer l'efficacité et augmenter le rendement du processus de conception [8].

De plus, au cours des dernières décennies, la découverte de nouvelles molécules biologiquement actives ne se limite plus aux méthodes expérimentales [9], et de nouvelles façons de développer de telles molécules sont envisagées [10]. Le nombre de structures protéiques 3D connues et rapportées dans PDB (Protein Data Bank) [11] continue d'augmenter [12], ce qui constitue une richesse considérable dans la perspective de la compréhension de l'interaction entre ligands et protéines [13], et aussi dans la conception de nouvelles molécules avec des propriétés plus adéquates [14].

La protéine réceptrice [13] a des caractéristiques plus suffisantes que lors de la conception de nouvelles molécules [14].

La forte solubilité dans l'eau représente la propriété la plus désirée dans la conception des médicaments [15] afin de faciliter leur transport dans le sang [16]. Ceci dit, la majorité des médicaments antiémétiques commercialisés à l'heure actuelle, ont une faible solubilité [17] à l'exception du métoclopramide (solubilité modérée) [18].

Le travail réalisé dans le cadre de cette thèse s'inscrit dans le contexte de l'utilisation des méthodes de modélisation moléculaire pour la conception des nouvelles molécules ayant une activité antiémétique [19], pouvant soulager les symptômes liés au traitement par la chimiothérapie comme les vomissements et les nausées [20]. Ces molécules doivent avoir des propriétés supérieures à celles des molécules déjà mises sur le marché.

La partie théorique de cette thèse comporte dans un premier chapitre une étude détaillée sur les différents médicaments antiémétiques mis sur le marché avec leurs indications thérapeutiques et leurs effets secondaires possibles. Dans le deuxième chapitre un rappel des différentes approches et méthodes de modélisation moléculaire appliquées à l'optimisation de la géométrie des molécules [21], pour la détermination de leurs propriétés [22] et à la conception [23] de nouveaux composés bioactifs.

La partie expérimentale est constituée de trois chapitres :

Dans le premier chapitre, la DFT sera utilisée pour l'optimisation des structures et ainsi calculer les propriétés physicochimiques de deux médicaments antiémétiques à savoir la dompéridone et le métoclopramide. Les résultats sont comparés avec des valeurs obtenues de la bibliographie dans le but de valider la faisabilité et l'efficacité de cette méthode.

Dans le deuxième chapitre, les structures de cinq médicaments antiémétiques sont construites, optimisées et analysées afin de comparer les rôles des liaisons hydrogène et la compétition entre les interactions intermoléculaires et intramoléculaires dans l'augmentation de la solubilité dans l'eau. Diverses techniques seront utilisées pour mettre en évidence et expliquer toutes les contributions physiques conduisant à une solubilité aqueuse élevée.

Enfin, l'utilisation des techniques prédites précédemment nous permet de développer de nouveaux ligands d'intérêts biologiques en se basant sur des méthodes chimio-informatiques dites "*in silico*" [24]. La similarité pharmacophorique entre les molécules appartenant à la même classe thérapeutique et l'analyse des interactions supramoléculaires (docking) sont les bases permettant la conception de nouveaux ligands ayant la même activité thérapeutique avec les propriétés désirées (solubilité).

Chapitre 01 :

GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS ANTIEMETIQUES

1.1. Introduction

Dans ce chapitre on va commencer par détailler les principaux médicaments antiémétiques, ainsi que leurs cas d'utilisation, pour ensuite déterminer les sites récepteurs de ces médicaments avec leur mode de fixation.

Les médicaments antiémétiques sont d'une importance royale du fait que la majorité des gens sont victimes de nausées et vomissements au moins une fois dans leurs vies [25]. Il est à signaler qu'une grande quantité de médicaments est commercialisée pour le traitement de ces maladies, mais le problème est que certains n'atteignent pas l'effet désiré [26].

1.2. Les vomissements et les nausées

Les vomissements représentent un reflet mécanique des défenses de l'organisme [27] pour forcer l'expulsion du contenu de l'estomac. La nausée est définie comme des maux d'estomac ou une envie de vomir [28]. Les nausées et les vomissements sont deux manifestations différentes, qui peuvent survenir séparément, mais peuvent parfois être combinées [29]. Ces symptômes sont l'une des raisons les plus courantes de consultation, en particulier chez les femmes enceintes.

Les vomissements surviennent pendant la fatigue [30], et le reflux qui fait refluer les aliments dans la bouche est sans effort ou nauséux [31]. Les symptômes sont la fièvre, la douleur, le teint, la transpiration, l'augmentation de la salivation et la perte d'appétit, parfois accompagnées de nausées et de vomissements, en particulier dans les maladies plus graves [32].

Il peut y avoir de nombreuses causes de nausées et de vomissements [33], notamment liées à des maladies légères dans une large mesure, telles que la gastro-entérite, la migraine, l'intoxication alimentaire, le mal des transports ou les effets secondaires de certains médicaments [34]. Les nausées peuvent être provoquées aussi par un repas copieux [35].

1.3. Définition des médicaments antiémétiques

Un antiémétique est un médicament qui permet de soulager de façon préventive ou de façon curative les vomissements et les nausées [36].

Les antiémétiques agissent en modifiant la sensation de nausée au niveau du cerveau [37] et certains en détendant les muscles du bas de l'estomac [38]. Ils sont utilisés en cas de mal des transports [39], pour soulager des effets indésirables induits par les chimiothérapies anticancéreuses ou suite à une intervention chirurgicale [40]. Ils sont administrés par voie orale (comprimé ou sirop) ou par voie injectable (IV (intraveineuse)).

1.4. Les sites d'action des médicaments antiémétiques

De nombreux sites récepteurs jouent un rôle dans la communication cellulaire [41] on cite les suivants :

- ❖ Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (GPCR : G Protein Coupled Receptor) : sont une famille de récepteurs membranaires existants chez les mammifères, la majorité des agents pharmacologiques agissent sur les GPCR : thérapeutiquement, ils représentent la classe de protéines la plus importante [42].

Les GPCR comprennent :

- ✓ Le récepteur muscarinique de l'acétylcholine [43] ;
- ✓ Les récepteurs à d'autres amines telles que **la dopamine** [44], la sérotonine [45], l'histamine [46] ou la mélatonine [47] ;
- ✓ Les récepteurs de la FSH (Hormone Folliculo Stimulante), de la LH (Hormone Lutéinisante) et de la TSH (Hormone Stimulant La Thyroïde) [48] ;
- ✓ Les récepteurs des prostaglandines et leucotriènes [49] ;
- ✓ APJ, (Récepteur de l'Apeline).
- ❖ Modulateur de Canal Ionique (Ion Channel Modulator) : est un type de médicament qui module les canaux ioniques [50] ;
- ❖ Inhibiteur de La Protéine Kinase (Kinase Inhibitor) : est un type d'inhibiteur enzymatique qui bloque l'action d'une ou plusieurs protéines kinases. Les protéines kinases sont des enzymes qui ajoutent un groupe phosphate (PO_4) à une protéine et peuvent moduler sa fonction [51] ;

- ❖ Les Récepteurs Nucléaires (Nuclear Receptor) : sont des protéines actives dans le noyau des cellules [52] ;
- ❖ Les Inhibiteurs de la Protéase (Protease Inhibitor) : sont une classe de médicaments antiviraux, ils sont largement utilisés pour traiter le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) [53] ;
- ❖ Inhibiteur Enzymatique (Enzyme Inhibitor) : Un est une substance se liant à une enzyme et qui diminue l'activité [54].

Il est très clair que tous les médicaments qui ont une activité antiémétique seront fixer sur les récepteurs de la dopamine [55] qui font partie des GPCR, donc Parmi les sites récepteurs mentionnés ci-dessus je m'intéresse dans cette étude seulement au GPCR.

1.5. Le récepteur de la dopamine

La dopamine est une substance chimique qui est utile comme neurotransmetteur dans le cerveau [56], elle est synthétisée à partir d'un acide aminé (la tyrosine) par les neurones dopaminergiques, et libérée dans le noyau accumbens (Le noyau accumbens est une partie du cerveau impliquée dans le cas de la récompense et de la dépendance aux drogues). D'après le CNRS (Centre National français de La Recherche Scientifique), la dopamine est utilisée dans « l'attention, le contrôle moteur, le sommeil, la mémoire et la cognition, le plaisir et la motivation » [57] elle est appelée quelques fois « molécule du plaisir ».

1.6. Les principaux médicaments de la classe des antiémétiques

Il existe une gamme de médicaments antiémétiques, dont chacun est conçu pour fonctionner dans des situations différentes, les médicaments les plus utilisés sont :

1.6.1. La dompéridone

1.6.1.1. Description de la dompéridone

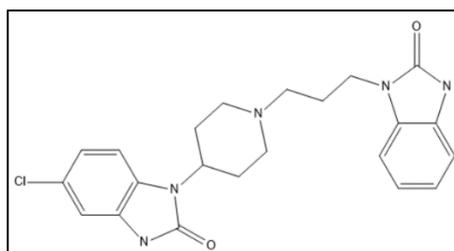


Figure 1-1. Forme semi développée de la molécule de la dompéridone

- ❖ Nom IUPAC : 5-chloro-1-(1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl) propyl] pipéridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one.
- ❖ Formule brute : $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$.

La dompéridone : dérivé de benzimidazoles, est un antagoniste de la dopamine [58], elle est utilisée comme antiémétique pour le traitement à court terme des nausées et des vomissements et pour maîtriser le contrôle des effets gastro-intestinaux causés en cas d'utilisation des médicaments dopaminergiques [59]. La base libre est utilisée dans les suspensions orales (forme liquide), tandis que le sel de maléate est utilisé dans les préparations des comprimés (forme solide), et parfois en forme injectable.

La dompéridone est commercialisée par Janssen-Cilag Laboratories [Motilium] [60]. C'est une substance chimique de la classe des benzimidazoles et pipéridines. Elle a des propriétés antiémétiques, elle est donc généralement désignée comme faisant partie du traitement des nausées ou des vomissements (en particulier la chimiothérapie). Elle peut être utilisée aussi pour traiter le reflux gastro-œsophagien [61].

La dompéridone (Motilium) est un médicament qui a un bon effet sur l'augmentation de la sécrétion de lait [62]. Elle est pour la première fois commercialisée pour le traitement des problèmes gastro-intestinaux et pas pour stimuler la production de lait. Cela signifie qu'il peut être prescrit pour les deux cas, mais le fabricant ne suggère pas de l'utiliser à cette fin. Diverses études ont cependant démontré son effet sur la production de lait et son innocuité. Il a été administré depuis plusieurs années aux nourrissons qui régurgitent et perdent du poids, mais après quelques années, il a été remplacé par le cisapride (Prepulsid). Le cisapride a été retiré du marché car il peut provoquer de graves problèmes cardiaques [63]. La dompéridone n'a pas d'effets secondaires potentiels [64], du fait qu'elle ne pénètre pas de manière significative dans les tissus cérébraux (il ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique) [65].

1.6.1.2. Mode d'action de la dompéridone

La dompéridone : est un antagoniste spécifique de la dopamine, ayant une activité antiémétique. Après l'administration, la dompéridone se lie aux récepteurs de la dopamine exprimés par les neurones périphériques ; cela inhibe la signalisation médiée par la dopamine D2. L'inhibition de la signalisation périphérique D2 prévient ou soulage divers symptômes gastro-intestinaux, tels que les nausées et les vomissements, et peut aider à soulager le reflux et les symptômes de divers autres troubles de l'appareil gastro-intestinal [66].

1.6.1.3. Indications thérapeutiques de la dompéridone

La dompéridone est indiquée pour :

- ❖ Un complexe symptomatique dyspeptique souvent associé à une vidange gastrique retardée ;
- ❖ Un reflux gastro-œsophagien et à une œsophagite (L'œsophagite est une inflammation de l'œsophage (L'œsophage, fait partie de l'appareil digestif, est un tube musculaire creux situé devant la colonne vertébrale et derrière la trachée. Il permet le passage des aliments solides et liquides de l'arrière de la bouche à l'estomac)) [67] ;
- ❖ Sensation de plénitude épigastrique, sensation de distension abdominale, douleurs abdominales supérieures [68] ;
- ❖ Ballonnements, éructations, flatulences et vomissements [69] ;
- ❖ Brûlures d'estomac avec ou sans régurgitations du contenu gastrique dans la bouche ;
- ❖ Nausées et vomissements d'origine fonctionnelle, organique, infectieuse ou diététique ;
- ❖ Nausées et vomissements provoqués par :
 - ✓ Une radiothérapie ou une pharmacothérapie ;
 - ✓ Des agonistes de la dopamine tels que la L-dopa et la bromocriptine (utilisé pour traiter la maladie de Parkinson).

La dompéridone fonctionne bien dans les situations suivantes :

- ❖ Mère d'un bébé prématuré ou malade, elle extrait régulièrement du lait pour le bébé hospitalisé et voit un médecin après quelques semaines (généralement 4-5 semaines), sa sécrétion lactée baisser. La raison qui l'explique est que l'administration de la dompéridone permet d'augmenter la production lactée [70] ;
- ❖ Lorsque la mère prend souvent des contraceptifs oraux ou d'autres médicaments réduisant sa sécrétion de lait, la dompéridone peut être utilisée pour normaliser la production, mais l'effet est évident à [71], mais l'effet n'est pas évident :
 - ✓ La mère extrait le lait d'un bébé prématuré ou malade, mais ne parvient pas à accoucher complètement ;
 - ✓ La mère essaie de stimuler la production de lait entier pour nourrir l'enfant adopté ;
 - ✓ La mère fournit souvent de la nutrition au bébé et espère reprendre l'allaitement complet.

1.6.1.4. Contre-indications et précautions de l'utilisation de la dompéridone

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- ❖ Aux allergiques aux substances actives ou à tout excipient ;
- ❖ Patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ;
- ❖ Chez les patients ayant une hémorragie gastro-intestinale, ou souffrant d'une obstruction mécanique ou d'une perforation ;
- ❖ Administration concomitante avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (l'une des enzymes les plus importantes dans l'organisme humain ayant une activité dans le métabolisme des xénobiotiques) [72].

1.6.1.5. Les effets secondaires possibles de la dompéridone

Comme toutes les substances, la dompéridone peut avoir des effets secondaires. Outre l'augmentation de la production de lait, certains effets indésirables ont également été rapportés chez les mères traitées :

- ❖ Les maux de tête généralement suite à une diminution de la dose (effet secondaire le plus courant) ;
- ❖ Crampes abdominales ;
- ❖ Bouche sèche ;
- ❖ Changements de menstruation.

De petites quantités de médicaments qui entrent dans le lait n'ont aucun effet secondaire, et les mères qui ont reçu de traitement à la dompéridone n'ont pas signalé cet effet chez les enfants qui allaitent et sont traitées depuis de nombreuses années. En fait, les enfants ne reçoivent qu'une petite fraction de la quantité administrée pour le traitement des problèmes de reflux [73].

1.6.1.6. Les effets de la dompéridone à long terme

La déclaration du fabricant dans sa littérature affirme que le traitement chronique à la dompéridone chez les rongeurs provoque des tumeurs mammaires chez les sujets.

Il est nécessaire de souligner que cet effet n'a jamais été retrouvé chez l'homme. Veuillez noter que la toxicité nécessite de fortes doses sur une longue période (jusqu'à toute la vie de l'animal). Il convient également de rappeler que le fait de ne pas allaiter augmentera le risque de cancer du sein, et plus nous allaitons longtemps, plus ce risque diminuera [74].

1.6.1.7. Posologie de la dompéridone

La dose initiale est de 30 mg par jour (trois comprimés de 10 mg 3 fois par jour). Dans certains cas, on peut augmenter la dose jusqu'à 40 mg répartie sur 4 fois par jour. Les fiches d'information fournies par le pharmacien conseillent l'administration de ce médicament 30 minutes avant les repas, mais il n'est pas nécessaire tant qu'il n'est pas utilisé pour un problème digestif. La dompéridone peut être prise toutes les huit heures, si cela convient (il n'est pas obligatoire de se lever la nuit). Il est utilisé par la plupart des mères pendant 3 à 8 semaines, parfois plus, et parfois, il sera nécessaire pour maintenir une production adéquate. Les femmes qui allaitent un bébé adopté peuvent avoir besoin de le prendre beaucoup plus longtemps. Les patients qui souffrent des problèmes d'estomac peuvent l'administrer pendant plusieurs années [75].

Certaines mères commencent à remarquer une augmentation de leurs sécrétions de lait au bout de 24 heures, mais généralement, cet effet ne sera pas observable avant 3 à 4 jours, et il faudra 2 ou 3 semaines pour qu'il soit maximum. Dans quelques cas, les effets ont été observés seulement après 4 semaines ou plus. Pour prédire l'inefficacité de la dompéridone il est impératif de faire l'essai pendant 4 à 6 semaines [76].

1.6.2. Le métoplopramide

1.6.2.1. Description du métoplopramide

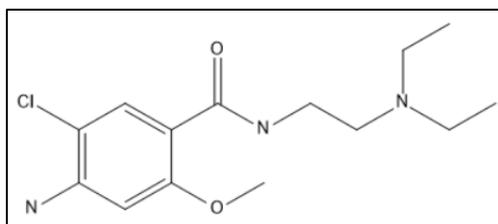


Figure 1-2. Forme semi développée de la molécule du métoplopramide

- ❖ Nom IUPAC : 4-amino-5-chloro-N-(2-(diethylamino) ethyl)-2-methoxybenzamide.
- ❖ Formule brute : C₁₄H₂₂ClN₃O₂.

Le métoplopramide est un benzamide substitué [77], dérivé de l'acide para-amino-benzoïque, il a des effets gastro-pelliculaires et antiémétiques. Le métoplopramide exerce son effet procinétique en antagonisant l'effet de relaxation induit par la dopamine sur le muscle lisse gastro-intestinal [78]. Cela améliore la réponse du muscle lisse gastro-intestinal à la stimulation cholinergique, entraînant ainsi une augmentation de la vidange gastrique dans les intestins. Le métoplopramide peut également renforcer le sphincter inférieur de l'œsophage, empêchant ainsi le reflux acide. Cet agent antagonise

les récepteurs de la dopamine dans la zone déclencheur de la chimio-réception de la moelle épinière, prévenant ainsi les nausées et les vomissements [79].

Le métoclopramide est un antagoniste dopaminergique, antiémétique et antipsychotique, et appartient aux benzamides couramment utilisé comme médicament humain et vétérinaire (médecine générale et hospitalière) [80]. Il peut également être utilisé pour stimuler la motilité intestinale chez les patients atteints de gastroparésie. (La gastroparésie est un trouble fonctionnel digestif d'estomac, généralement chronique, caractérisé par une vidange très lente, en l'absence de tout obstacle mécanique, la gastroparésie peut entraîner chez les diabétiques des effets secondaires dangereux). Il a un petit effet de reflux gastro-œsophagien. Il peut être administré par voie orale ou parentérale [81].

Il est commercialisé dans le domaine public depuis le 6 avril 1982. Il existe en tant que médicament générique.

1.6.2.2. Mode d'action du métoclopramide

Le métoclopramide a été décrit pour la première fois en 1964 par le professeur Louis Justin Besançon et le professeur C. Lavelle. Il se lie aux récepteurs dopaminergiques, où il agit en antagonisant les récepteurs dopaminergiques D3. C'est aussi un antagoniste du récepteur 5-HT3 (Récepteur sérotoninergique type 3) et un agoniste du récepteur 5-HT4 (Récepteur sérotoninergique type 4) [82].

L'effet antiémétique du métoclopramide est dû à son action antagoniste des récepteurs D3 ou les chimiorécepteurs dans la zone « gâchette » (CTZ : Chemoreceptor Trigger Zone) du SNC (Système Nerveux Central), qui peut soulager la plupart des personnes souffrants des nausées et des vomissements. À doses élevées, l'activité antagoniste de la 5-HT3 peut également contribuer à l'effet antiémétique [83].

1.6.2.3. Indications thérapeutiques du métoclopramide

a. Antiémétique

Le métoclopramide est couramment utilisé pour traiter les nausées et les vomissements associés à certaines conditions, notamment : certain effet indésirable des médicaments : les émétiques, l'urémie, les tumeurs, les femmes enceintes et les infections du syndrome de radiation aiguë. Il peut également être utilisé seul ou en association avec le paracétamol pour traiter les migraines. Selon la dose conventionnelle, il est considéré comme inefficace pour les nausées et vomissements postopératoires et pour le mal des transports. Après une tumeur maligne et des

vomissements secondaires à la chimiothérapie anticancéreuse, il a été remplacé par des antagonistes 5-HT3 plus efficaces [84].

b. Prokinétique

Le métoclopramide peut améliorer la tension et l'amplitude des contractions de l'estomac et détendre le sphincter pylorique et le bulbe duodéal [85]. Ces effets prokinétiques nécessitent l'utilisation du métoclopramide dans le traitement de la stase gastrique (par exemple, après une chirurgie gastrique ou dans la gastroparésie diabétique), ou en accélérant le transport du produit de contraste baryté comme moyen auxiliaire de radiologie gastro-intestinale. Il est également utilisé pour le reflux gastro-œsophagien [86].

c. Autres indications

En antagonisant l'action de la dopamine, qui inhibe la sécrétion de prolactine, le métoclopramide peut être parfois utilisé pour stimuler la lactation [87].

1.6.2.4. Contre-indications et précautions d'utilisation du métoclopramide

- ❖ Relative dans la maladie de Parkinson ;
- ❖ Il faut éviter une utilisation à long terme chez les patients souffrant de dépression, car elle peut aggraver leur état mental ;
- ❖ Obstruction intestinale suspectée ;
- ❖ Évitez la consommation à long terme pendant plus de 3 mois pour s'échapper à la dyskinésie tardive.

1.6.2.5. Les effets secondaires possibles du métoclopramide

- ❖ Fréquent : irritabilité, somnolence, vertiges et / ou maux de tête [88] ;
- ❖ Les effets suivants sont rares : réactions extrapyramidales (crise oculaire, dyskinésie buccale et de la langue, triceps), hypertension artérielle, hypotension, hyperprolactinémie, conduisant à une galactorrhée, diarrhée, constipation et parfois même dépression sévère (Indépendamment des antécédents médicaux du patient dans la région), l'apparition d'idées suicidaires [89] ;
- ❖ Rares, mais graves: agranulocytose (état anormal se caractérisant par la disparition de l'un des types de globules blancs dans le sang), la tachycardie supraventriculaire (accélération de la

fréquence cardiaque), l'hyperaldostéronisme (diminution du débit sanguin rénal), le syndrome malin des neuroleptiques et/ou la dyskinésie tardive [90] ;

- ❖ Autres : dépression respiratoire, réaction allergique (allergique) [91].

Les jeunes (<20 ans) et les enfants sont plus à risque d'effets extrapyramidaux. De fortes doses ou une utilisation à long terme produiront des effets extrapyramidaux et un risque accru de dyskinésie tardive [92].

1.6.2.6. Utilisation du métoclopramide lors de la grossesse

Le métoclopramide est utilisé depuis longtemps à tous les stades de la grossesse. Il n'y a aucune preuve de danger pour la mère ou le fœtus [93].

1.6.2.7. Mode d'emploi et posologie du métoclopramide

Les prises de ce médicament doivent être espacées d'au moins 6 heures. En cas de vomissements après la prise du comprimé (susceptibles d'entraîner un rejet du médicament), il faut respecter également l'intervalle de 6 heures entre deux prises [94].

Posologie usuelle :

- ❖ Adulte de plus de 18 ans : 10 mg / prise, 1 à 3 fois / jour ;
- ❖ Enfant de 1 à 18 ans : 0,1 à 0,15 mg/kg, 1 à 3 fois / jour, soit :
 - ✓ Enfant de 9 à 18 ans (de 30 à 60 kg) : 5 mg (1/2 comprimé), 1 à 3 fois / jour ;
 - ✓ Enfant de 15 à 18 ans (plus de 60 kg) : 10 mg (1 comprimé), 1 à 3 fois / jour.

La durée du traitement ne doit pas être prolongée plus de 5 jours [95].

1.6.3. L'ondansétron

1.6.3.1. Description de l'ondansétron

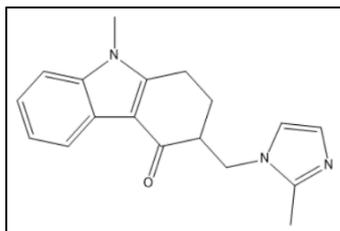


Figure 1-3. Forme semi développée de la molécule de l'ondansétron

- ❖ Nom IUPAC : 9-methyl-3-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]-2,3-dihydro-1H-carbazol-4-one.
- ❖ Formule brute : C₁₈H₁₉N₃O.

C'est un médicament utilisé pour traiter les nausées et les vomissements du par la chimiothérapie anticancéreuse. Il peut être utilisé aussi comme antagoniste des récepteurs 5HT3 pour le traitement antidépresseur, car le blocage du récepteur 5-HT3 améliore le traitement antidépresseur [96]. Il est commercialisé en France par le laboratoire GlaxoSmithKline sous le nom de Zophren [97].

1.6.3.2. Mode d'action de l'ondansétron

L'ondansétron est un puissant antagoniste qui a une sélectivité des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine, concernée dans les phénomènes de réflexe émétique [98].

Dans le traitement des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie, l'ondansétron a un effet dans l'antagonisme des récepteurs 5-HT3 sur les neurones situés dans le système nerveux central et périphérique [99]. Les mécanismes d'action des nausées et des vomissements postopératoires ne sont pas connus, mais ils peuvent être similaires aux nausées et aux vomissements provoqués par les médicaments cytotoxiques [100].

1.6.3.3. Indications thérapeutiques de l'ondansétron

Ondansétron est utilisé dans le cas de :

- ❖ Prévention et traitement des nausées et des vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois ;
- ❖ Traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 1 mois [101].

1.6.3.4. Contre-indications et précautions d'utilisation de l'ondansétron

Les patients ayant une hypersensibilité à la substance active doivent éviter ce médicament.

1.6.3.5. Les effets secondaires possibles de l'ondansétron

L'utilisation d'ondansétron au cours du premier trimestre de la grossesse augmentera légèrement le risque de fente labiale et de fissures (le tissu facial du fœtus ne conduit pas à la fusion de la matière de la lèvre supérieure) [102].

1.6.3.6. Interactions de l'ondansétron avec d'autres médicaments

- ❖ Augmentation du risque d'arythmie (Caractère irrégulier du rythme cardiaque) en cas d'utilisation concomitante d'ondansétron avec des médicaments antiarythmiques, cardiotoxiques, antibiotiques, et des bêta-bloquants [103] ;
- ❖ À la suite de l'utilisation de l'ondansétron avec des médicaments sérotoninergiques, des cas de troubles de la conscience, dysautonomie (une anomalie du fonctionnement du système nerveux autonome) et des troubles neuromusculaires ont été rapportés [104] ;
- ❖ L'utilisation concomitante avec l'apomorphine est contre-indiquée ;
- ❖ Les données d'une petite étude suggèrent que l'ondansétron peut réduire l'effet analgésique du tramadol.

1.6.3.7. Posologie de l'ondansétron

a. Adultes

Une dose de 8 mg par voie intraveineuse lente avant 30 minutes de la chimiothérapie ou la radiothérapie dans le cas de nausée et de vomissements aigus induits par une chimiothérapie ou une radiothérapie cytotoxique.

En cas des nausées et des vomissements postopératoires, la dose diminue jusqu'à 4 mg administrée par voie intraveineuse lente [105].

b. Population pédiatrique

Pour les nausées et les vomissements provoqués par la chimiothérapie cytotoxique chez les enfants à partir de 6 mois et les adolescents, l'ondansétron doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou dans une solution de glucose à 5% ou tout autre liquide de perfusion compatible pour le patient, administré par perfusion intraveineuse pendant au moins 15 minutes.

La dose totale sur 24 heures (divisée en plusieurs doses) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg [106].

1.6.4. La chlorpromazine

1.6.4.1. Description de la chlorpromazine

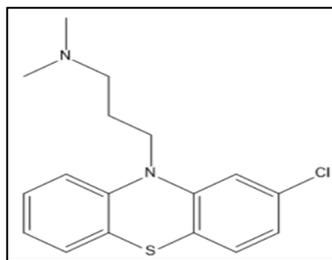


Figure 1-4. Forme semi développée de la molécule de chlorpromazine

- ❖ Nom IUPAC : 3-(2-chlorophenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amine.
- ❖ Formule brute : C₁₇H₁₉ClN₂S.

Ce médicament appartient à la famille des médicaments antipsychotiques [107], mais il a une action antiémétique. Il agit sur le cerveau, il est utilisé pour traiter les symptômes suivants : entendre, voir ou ressentir des choses qui n'existent pas, des doutes inhabituels, de fausses croyances, des incohérences dans la parole et le comportement et le retrait émotionnel et social [108].

1.6.4.2. Mode d'action de la chlorpromazine

La chlorpromazine est une phénothiazine et un antipsychotique traditionnel ayant une activité antiémétique. La chlorpromazine exerce son effet antipsychotique en bloquant les récepteurs postsynaptiques de la dopamine dans les régions corticales et limbiques du cerveau, empêchant ainsi l'excès d'une quantité de dopamine dans le cerveau [109]. Cela mène à une réduction des symptômes psychotiques. La chlorpromazine semble exercer son activité antiémétique en bloquant les récepteurs de la dopamine dans la zone de déclenchement chimique (CTZ) du cerveau, soulageant ainsi les nausées et les vomissements [110].

1.6.4.3. Indications thérapeutiques de la chlorpromazine

a. Chez l'adulte

- ❖ Nausées et vomissements [111] ;
- ❖ Etats psychotiques chroniques ;
- ❖ Etats psychotiques aigus.

b. Chez l'enfant de plus de 6 ans

- ❖ Troubles du comportement très graves chez l'enfant avec agitation et agressivité [112].

1.6.4.4. Contre-indications et précautions d'utilisation de la chlorpromazine

L'utilisation de ce médicament est interdite dans les cas suivants :

- ❖ Enfant de moins de 6 ans ;
- ❖ Au personnes allergiques à la chlorpromazine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament [113] ;
- ❖ Les patients ayant des difficultés à uriner ;
- ❖ S'il y a un risque d'avoir un glaucome (une maladie caractérisée par l'augmentation de la pression du liquide à l'intérieur de l'œil et peut retentir sur la vue) [114] ;
- ❖ Les patients ayant déjà eu une maladie appelée agranulocytose (chute importante du nombre de certains globules blancs dans le sang) [115] ;
- ❖ Les femmes prenant des médicaments utilisés pour traiter un écoulement anormal de lait contenant de la cabergoline ou de la quinagolide [116].

1.6.4.5. Les effets secondaires possibles de la chlorpromazine

Ce médicament peut provoquer des effets secondaires, les effets qui peuvent survenir sont :

- ❖ Difficultés à rester immobile [117] ;
- ❖ Tremblements et rigidité ;
- ❖ Mouvements anormaux ;
- ❖ Sensations de vertiges juste après le passage de la position couchée ou assise à la position debout [118] ;
- ❖ Prise de poids ;
- ❖ Somnolence ou sédation ;
- ❖ Sécheresse de la bouche ;
- ❖ Constipation.

1.6.4.6. Posologie de la chlorpromazine

Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

La posologie efficace sera toujours recherchée, si l'état clinique du patient le permet, le traitement débutera à faible dose, puis augmentera progressivement par étapes, à condition que la dose quotidienne soit divisée en 2 ou 3 doses [119].

a. Chez l'adulte

- ❖ La posologie est de 25 à 300 mg / jour en cas de :
 - ✓ Etats psychotiques chroniques.
 - ✓ Etats psychotiques aigus ;
- ❖ Dans des cas exceptionnels, la posologie peut être augmentée jusqu'à 600 mg / jour [120].

b. Chez l'enfant de plus de 6 ans

La posologie est de 1 à 5 mg / kg / jour, dans le cas des troubles assez graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

Chez l'enfant il sera mieux d'administrer ce médicament en forme solution buvable [121].

1.6.5. L'halopéridol

1.6.5.1. Description de l'halopéridol

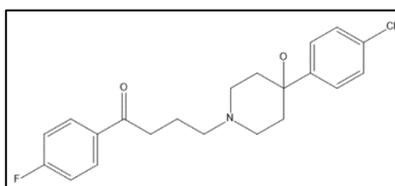


Figure 1-5. Forme semi développée de la molécule de l'halopéridol

- ❖ Nom IUPAC: 4-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl) butan-1-one.
- ❖ Formule brute : $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

Le médicament est prescrit aux adultes, adolescents et enfants pour traiter les maladies qui affectent la pensée, les sentiments ou le comportement [122]. Cela comprend les problèmes de santé mentale (tels que la schizophrénie et le trouble bipolaire) et les problèmes de comportement liés aux vomissements [123].

1.6.5.2. Mode d'action de l'halopéridol

L'halopéridol est un dérivé de la phénylbutylpipéradine ayant des activités antipsychotiques, neuroleptiques et antiémétiques [124]. L'halopéridol bloque de manière compétitive les récepteurs postsynaptiques de la dopamine dans le système mésolimbique du cerveau, éliminant ainsi la neurotransmission de la dopamine. L'activité antagoniste médiée par les récepteurs de la dopamine dans la CTZ explique son activité antiémétique [125].

1.6.5.3. Indications thérapeutiques de l'halopéridol

Il est également utilisé pour :

- ❖ Traiter des problèmes comportementaux [126] ;
- ❖ Traiter les mouvements ou émissions de sons incontrôlables ;
- ❖ Contrôler les mouvements associés à la maladie de Huntington ;
- ❖ Traiter la schizophrénie.

Il est parfois utilisé lorsque d'autres médicaments ou traitements sont inefficaces ou provoquent des effets secondaires inacceptables [127].

1.6.5.4. Contre-indications et précautions d'utilisation de l'halopéridol

Il ne faut pas prendre ce médicament pour :

- ❖ Les personnes allergiques à l'halopéridol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament ;
- ❖ Les patients ayant une paralysie supranucléaire progressive [128] ;
- ❖ Les patients souffrant de la maladie de Parkinson ;
- ❖ Les patients ayant une maladie cardiaque appelée « allongement de l'intervalle QT » (L'intervalle QT est une des données électriques de l'électrocardiogramme) ;
- ❖ Les patients ayant des troubles du rythme cardiaque [129] ;
- ❖ Le niveau de conscience du patient change ou ces réactions sont anormalement lentes ;
- ❖ Avec des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou de crise cardiaque récente ;
- ❖ Le taux de potassium dans le sang est très bas et vous n'avez pas reçu de traitement [130].

1.6.5.5. Les effets secondaires possibles de l'halopéridol

L'halopéridol peut causer des problèmes cardiaques, des difficultés à contrôler les mouvements du corps et il provoque un effet indésirable grave appelé « syndrome malin des neuroleptiques » [131]. Il peut aussi entraîner des caillots sanguins et des réactions allergiques sévères.

1.6.5.6. Mode d'emploi et posologie de l'halopéridol

La dose d'halopéridol que vous prendrez dépendra :

- ❖ De la maladie traitée ;
- ❖ De l'âge du patient ;
- ❖ De l'état des reins ou de foie du patient ;
- ❖ Des autres médicaments pris par le patient [132].

a. Adultes

- ❖ La dose est de 0,5 à 10 mg / jour ;
- ❖ La dose maximale varie de 5 à 20 mg / jour, elle dépend de la maladie traitée.

b. Personnes âgées

- ❖ Les personnes âgées commenceront généralement le traitement avec 0,5 mg / jour ;
- ❖ La dose maximale pouvant être utilisée est de 5 mg / jour sauf si une dose supérieure sera nécessaire [133].

c. Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans

- ❖ La dose est de 0,5 à 3 mg / jour ;
- ❖ Pour les patients de moins de 17 ans, qui sont traités pour la schizophrénie ou des problèmes de comportement, des doses plus élevées peuvent être administrées, jusqu'à 5 mg / jour [134].

1.7. Conclusion

Une maîtrise optimale des vomissements et des nausées associées à la chimiothérapie ou autres manifestations, nous aident à améliorer non seulement la qualité de vie des patients, mais aussi leur fidélité à leur traitement et leur satisfaction pour le médicament [135]. Le pharmacien doit conseiller les patients au choix, aux doses et aux voies d'administration des médicaments antiémétiques parce que même si plusieurs d'entre eux souffrent de la même maladie (nausées et vomissements), chacun administre son propre médicament en augmentant l'efficacité et en diminuant les effets secondaires [136].

Dans le cas de la chimiothérapie, il faut effectuer un suivi auprès des patients pour vérifier l'efficacité et les effets indésirables des médicaments antiémétiques utilisés dans le traitement [137].

Les médicaments les plus utilisés comme antiémétiques sont la dompéridone et le métoclopramide qui agissent sur le système nerveux périphérique mais le métoclopramide a une action secondaire sur le système nerveux centrale (SNC) [138].

Chapitre 02:

PRINCIPES ET METHODES DE LA MODELISATION MOLECULAIRE

2.1. Introduction

La modélisation moléculaire représente un ensemble de techniques et d'outils permettant d'effectuer des calculs sur des ordinateurs [139], d'étudier et de traiter des problèmes chimiques [140], sans avoir besoin de se rendre au laboratoire pour réaliser des expériences [141]. Ces dernières années, elle a connu des développements très importants dans de nombreux domaines d'application, en particulier dans l'industrie pharmaceutique et la biologie [142].

Pour chaque problème rencontré, une ou plusieurs techniques de modélisation très adaptées sont utilisées [143]. Les techniques les plus connues sont basées sur la mécanique statistique (méthodes de simulation classiques) [144] ou basées sur la mécanique quantique (méthodes de modélisation quantique) [145], ou une combinaison des deux (méthodes hybrides) [146].

Grâce à ces méthodes, nous sommes guidés pour obtenir des informations de complexité variable [147], qui peuvent être obtenues ou non par des moyens expérimentaux [148]. Ces méthodes vont du calcul de l'énergie des liaisons et de la détermination de la géométrie des molécules ou des solides [149] au calcul des propriétés dynamiques et thermodynamiques [150] : détermination des débits de fluides, des isothermes d'adsorption et des enthalpies, des coefficients de diffusion des gaz dans un système donné, etc. La cohérence entre les résultats de la simulation et les résultats expérimentaux nous permet de comprendre le phénomène à la micro-échelle et à la macro-échelle [151].

Les calculs théoriques sont de plus en plus utilisés pour interpréter les données expérimentales, comme la spectroscopie IR, UV et RMN [152]. Pour certains systèmes, cela peut être difficile à déterminer et même impossible à expliquer par des expériences [153]. Il est également utilisé pour prédire certains processus réactionnels et le comportement de certains systèmes dans des conditions expérimentales très strictes à des pressions ou températures extrêmes [154].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers le Docking moléculaire [155] qui signifie que la connaissance de la structure moléculaire des protéines et des molécules déjà existantes [156]

permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules ayant des bonnes propriétés physiques et chimiques [157].

Dans ce qui suit, nous présentons les méthodes de calculs par modélisation moléculaire: les calculs par la chimie quantique et la mécanique classique [158]. Nous discuterons ensuite les bases de la dynamique moléculaire[159] et les méthodes et approximations utilisées dans le docking moléculaire.

2.2. La chimie quantique (CQ)

C'est une branche de la chimie théorique [160], qui applique les notions de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires afin d'étudier les propriétés et les processus chimiques [161]. Le comportement électronique et nucléaire d'une molécule est responsable de ces propriétés chimiques [162]. Il ne peut être entièrement décrit qu'à partir de l'équation quantique du mouvement (équation de Schrödinger) [163] et d'autres hypothèses de base de la mécanique quantique [164]. Cette nécessité a favorisé le développement de concepts (en particulier les orbitales moléculaires) et d'autres méthodes de calcul numérique [165], ces outils ont permis à la chimie moderne de faire des progrès importants dans la compréhension des phénomènes [166].

En 1925, le physicien autrichien Erwin Schrödinger a établi une équation (ci-après dénommée « Equation de Schrödinger ») dont la résolution peut déterminer la fonction d'onde du système à l'étude. Cette équation constitue l'hypothèse de base de la chimie quantique [167].

2.2.1. L'équation de Schrödinger

Pour un système avec N particules qui évoluent dans le temps, il faut utiliser la formule suivante pour déterminer la fonction d'onde $\Psi(\vec{r}, t)$ [168] :

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(\vec{r}, t)}{\partial t}$$

C'est ce qu'on appelle l'équation de Schrödinger dépendante du temps. La fonction d'onde est également appelée fonction d'onde dépendante du temps. Dans cette équation, \vec{r} définit les coordonnées spatiales de toutes les particules du système, et \hat{H} représente l'hamiltonien du système étudié (lié à l'énergie totale) [169]. Il s'agit de la somme de l'énergie cinétique et des opérateurs énergétiques potentiels.

L'opérateur hamiltonien s'écrit sous la forme [170] :

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i^N \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2} \sum_A^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_i^N \sum_A^M \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 \vec{r}_{iA}} + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_{j \neq i}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 \vec{r}_{ij}} + \frac{1}{2} \sum_A^M \sum_{B \neq A}^M \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 \vec{R}_{AB}}$$

Où :

- ❖ ∇_i^2 est le laplacien de l'électron i, $\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$;
- ❖ m est la masse de l'électron et e sa charge ;
- ❖ M_A est la masse du noyau A et Z_A sa charge ;
- ❖ ϵ_0 est la constante de permittivité de vide ;
- ❖ $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ où : h est la constante de Plank ;
- ❖ \vec{r}_{iA} la distance entre l'électron i et le noyau A ;
- ❖ \vec{r}_{ij} la distance entre les deux électrons i et j ;
- ❖ \vec{R}_{AB} la distance entre les deux noyaux A et B.

Avec toutes ces variables dont dépend l'équation de Schrödinger, il est impossible de la résoudre [171]. Cela a incité les scientifiques à rechercher des méthodes approximatives pour la simplifier, facilitant ainsi son utilisation [172].

2.2.2. Approximations utilisées en chimie quantique

2.2.2.1. L'approximation de Born-Oppenheimer

Les noyaux atomiques sont beaucoup plus lourds que les électrons (le noyau le plus léger a une masse de protons 1 800 fois supérieure à celle des électrons), leur mouvement est donc très lent par rapport aux électrons. Sur la base de ce fait, Born et Oppenheimer ont établi leur célèbre méthode d'approximation, qui suppose que les noyaux atomiques sont figés dans l'espace et que les électrons se déplacent dans le champ de ces noyaux fixes [173].

Même avec cette approximation simplifiée de l'équation de Schrödinger, tant que le système a deux électrons ou plus, une résolution précise est toujours impossible. Afin de trouver la solution exacte le plus précisément possible, plusieurs méthodes ont été développées, plus ou moins satisfaisantes [174].

2.2.2.2. L'approximation orbitale

C'est une simplification de l'écriture des solutions de l'équation de Schrödinger, elle inclut l'hypothèse que les électrons sont effectivement indépendants les uns des autres, ce qui permet de faciliter l'écriture de l'équation de fonction d'onde [175]. Il s'agit toujours d'une approximation, car en toute rigueur il existe des interactions entre les électrons, ainsi que pour un électron donné, la présence des autres électrons modifie l'interaction avec le noyau [176].

2.2.2.3. L'approximation de Slater

Cette approximation a été proposée par le physicien américain John Clarke Slater en 1930 [177]. Il s'agit d'un ensemble de règles tracées pour évaluer la charge nucléaire effective. Dans un atome contenant plusieurs électrons, la charge effective par électron est calculée à partir de la charge nucléaire réelle en éliminant la charge générée par l'effet de blindage des électrons proches ou proches du noyau [178].

2.2.3. Les méthodes de calcul

2.2.3.1. La méthode de Hückel

La méthode de Hückel [179] ou HMO (Orbitales Moléculaires de Hückel), proposée par Erich Hückel en 1930, est une méthode utilisée pour calculer les énergies des orbitales moléculaires des électrons π dans les systèmes d'hydrocarbures conjugués, comme le benzène, l'éthylène ou encore le buta-1,3-diène [180]. Elle a été plus tard utilisée pour les molécules conjuguées contenant des atomes autres que le carbone comme la pyridine, le pyrrole et le furane. L'inconvénient de cette méthode c'est qu'elle est limitée aux hydrocarbures conjugués [181].

2.2.3.2. La méthode ab-initio

Cette méthode prend en compte tous les électrons mis en jeu par l'atome, elle est plus rigoureuse et permet de résoudre l'équation de Schrödinger avec une bonne approximation [182]. Cependant elle est lente et exige des ordinateurs puissants [183], c'est pourquoi cette méthode est limitée aux petits systèmes (moins de dix atomes, lourds en général) [184]. L'énergie de la structure moléculaire peut être calculée à partir des orbitales moléculaires définies par la somme des orbitales atomiques [185].

Les calculs ab-initio sont répartis en deux classes :

a. La méthode de Hartree-Fock

La méthode Hartree-Fock (HF) est également appelée méthode du champ auto-cohérent [186]. Afin d'obtenir cette méthode, Hartree a d'abord développé l'équation de Hartree comme approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger, de sorte que le champ final calculé à partir de la distribution de charge soit "auto-cohérent" avec le champ calculé initialement. L'hypothèse initiale est que faire de l'auto-cohérence une condition nécessaire pour la solution [187]. Le comportement de la solution de l'équation non linéaire de Hartree-Fock fait également que chaque particule est affectée par le champ moyen généré par toutes les autres particules, conservant ainsi la caractéristique d'auto-cohérence [188]. Ces équations sont presque toutes résolues à l'aide des méthodes itératives.

La méthode Hartree-Fock est couramment utilisée pour résoudre l'équation de Schrödinger des atomes, des molécules, des nanostructures et des solides, mais elle est maintenant utilisée comme point de départ pour la solution [189]. En fait, cette méthode considère l'influence de la densité électronique et du principe de Pauli (les électrons appartenant au même système ne peuvent pas être dans le même état quantique en même temps) à travers la forme du déterminant de Slater. [190], mais elle oublie toutes les autres contributions de type corrélations associées à des systèmes comportant plusieurs sujets en interaction [191].

b. Les méthodes post-Hartree-Fock

La méthode post-Hartree-Fock est un ensemble de méthodes développées pour améliorer la méthode Hartree-Fock [192]. Ils augmentent la corrélation électronique, qui est une méthode plus précise que la méthode Hartree-Fock, qui ne fait que la moyenne, y compris la force de répulsion entre électrons [193].

Ces deux méthodes ne conviennent que pour les systèmes avec seulement des dizaines d'atomes pour les méthodes HF, les méthodes post HF ne conviennent que pour les systèmes avec seulement dix atomes [194].

2.2.3.3. Les méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques qui peuvent être utilisées pour résoudre l'équation de Schrödinger d'un système multi-électrons. Contrairement à d'autres méthodes, les méthodes semi-empiriques utilisent des données adaptées aux résultats expérimentaux pour simplifier les calculs [195].

Dans ces méthodes, on suppose que seuls les électrons de valence sont explicitement traités dans les calculs. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons de valence interviennent dans les liaisons chimiques et définissent ainsi les propriétés du système [196].

2.2.3.4. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

Comme nous l'avons vu, la principale entité de calcul dans les méthodes HF et Post HF est la fonction d'onde multi-électrons. Compte tenu du nombre de variables dont dépendent ces calculs, ces méthodes de calcul deviendront très lourdes et ne pourront même pas être appliquées aux grands systèmes. Ce n'est qu'à la naissance de la théorie fonctionnelle de la densité dans les années 1960 [197] que ce problème a commencé à être résolu. L'objectif principal de la DFT est d'utiliser la densité électronique comme base de calcul pour remplacer la fonction d'onde multi-électrons [198]. De cette manière, l'énergie de l'état fondamental du système à l'étude sera déterminée par la résolution de l'équation qui dépend de la densité de seulement trois coordonnées dans l'espace [199].

2.2.3.5. Les grandes familles des fonctionnelles d'échange-corrélation

En fonction de l'année de découverte et de la précision des résultats, les fonctionnelles sont divisées en trois familles par ordre croissant :

a. Approximation de la Densité Locale (LDA)

Dans cette approximation, nous considérons un système modèle de gaz d'électrons homogène, pour lequel la densité électronique est constante en tous points de l'espace. La raison d'utiliser ce modèle est que bien qu'il soit loin de la situation réelle des atomes et des molécules dont la densité change rapidement, la vérité est que c'est le seul modèle qui connaît la forme des fonctionnelles d'échange et de corrélation exactes, (le terme d'échange-corrélation porte l'erreur faite sur les deux termes d'énergie : cinétique et Coulomb) [200].

Bien que l'approximation LDA soit basée sur le principe qui ne semble pas du tout convenir au système moléculaire réel, car la densité est loin d'être constante (à part entre les noyaux où la densité peut être à peu près constante), elle arrive à expliquer de nombreuses caractéristiques telles que les spectres des complexes des métaux de transition, et à donner de bons résultats pour les géométries. En revanche, elle surestime les énergies d'ionisation et d'interaction [201].

Afin d'améliorer l'approximation LDA, de gros efforts ont été consentis et pour ces raisons, une nouvelle génération de fonctionnelles a émergé, y compris l'inégalité de densité [202].

b. Approximation de Gradients Généralisés (GGA)

Dès 1970, l'idée de s'éloigner du modèle local et d'effectuer une expansion de gradient dans fonctionnelles d'échange-corrélation a été proposée, mais les résultats obtenus ne sont évidemment pas aussi bons que les résultats donnés par l'approximation LDA, et parfois même complètement incorrects. Dix ans plus tard, seuls les travaux de J.P. Perdew et de M. Lévy permettent de comprendre pourquoi. En effet, il existe un certain nombre de conditions mathématiques, qui doivent généralement obéir à une fonction de densité [203].

Par rapport au LDA, l'approximation GGA présente des améliorations significatives, notamment dans l'estimation de l'énergie totale, des énergies d'atomisation, et des barrières énergétiques [204], par contre, en termes des affinités électroniques et du potentiel d'ionisation, les résultats des deux fonctions semblent être les mêmes [205].

Récemment, une nouvelle classe de fonctionnelles a été développée, elles sont appelées méta-GGA (M-GGA) et utilisées pour déterminer de nombreuses caractéristiques (par exemple, l'énergie d'atomisation) [206]. Cependant, elles sont plus coûteuses en termes de calculs, et l'optimisation de leurs paramètres est plus subtile [207].

c. Les Fonctionnelles Hybrides

Le principe sur lequel repose ce type de fonctionnelles est de partir de l'expression de l'échange-corrélation des fonctionnelles GGA, et d'y ajouter une certaine proportion d'échange réel ou précis, c'est-à-dire l'échange Hartree-Fock. Le nombre exact d'échanges Hartree-Fock est déterminé de manière semi-empirique. Les résultats obtenus avec cette fonctionnelle montrent que cette dernière est la meilleure pour décrire la structure électronique et les propriétés associées de la molécule [208].

En juin 2000, Perdew a présenté ses progrès en densité fonctionnelle avec une échelle composée de 5 étapes, chaque étape représentant une génération de fonctionnelles d'échange-corrélations : LDA (première étape) ; GGA (deuxième étape) ; méta-GGA (troisième étape) ; hybride (quatrième étape) ; enfin au niveau 5, nous avons trouvé des fonctionnalités complètement non localisées. L'utilisateur monte et descend les escaliers en fonction de la précision et du temps de calcul désirés, espérant à arriver au 5^{ème} échelon [209].

2.2.3.6. Les succès et limites de la DFT

Le succès et la popularité de DFT sont relativement nouveaux. W. Kohn a remporté le prix Nobel en 1998 pour ses travaux sur cette théorie. Depuis le début des années 1990, il y a eu une réelle

augmentation du nombre de publications scientifiques utilisant la DFT dans divers domaines de la chimie et de la physique [210]. La DFT permet d'obtenir des résultats proches de la précision obtenue par la méthode post-HF à un coût relativement faible. Un grand nombre de travaux menés ces dernières années a confirmé que les calculs basés sur la DFT donnent de bons résultats pour divers systèmes, en particulier l'état fondamental de molécules complexes relativement grandes contenant des centaines d'électrons (ions, systèmes métalliques et organométalliques, etc.). Elle présente de nombreuses caractéristiques (potentiel d'ionisation, structure moléculaire, fréquence de vibration, etc.) [211].

Cependant, DFT a encore de nombreuses lacunes. Du fait qu'elle est limitée par l'approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation, l'énergie du système peut varier dans une très large gamme selon la fonctionnelle utilisée. De plus, il n'y a pas de critère pour choisir une fonctionnelle plutôt qu'une autre. Parce qu'il est difficile de trouver des normes pour améliorer une fonctionnelle donnée [212].

Cependant, il reste du travail pour corriger ces lacunes. Des développements récents ont utilisé le formalisme dépendant du temps TD-DFT (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité Dépendante du Temps), qui peut décrire des états excités [213].

2.3. La mécanique moléculaire (MM)

Les méthodes de modélisation moléculaire basées sur la mécanique quantique présentent un inconvénient majeur : le temps de calcul est très coûteux, elle ne convient donc qu'aux systèmes moléculaires à contraintes de taille. Enfin, le temps nécessaire pour traiter le système par la méthode ab-initio est approximativement proportionnel à la quatrième puissance du nombre d'électrons qu'il contient, car la mécanique moléculaire ne considère que les positions atomiques dans l'énergie du système [214].

Le terme « mécanique moléculaire » est actuellement une méthode de calcul largement utilisée qui permet d'obtenir des résultats de géométrie moléculaire et d'énergie basés sur la mécanique classique. L'idée de base de cette méthode a été proposée par Andrews en 1930, dans laquelle une forme simple et facile à calculer peut être utilisée pour écrire les forces qui contrôlent l'interaction entre les atomes liés et non liés [215]. En 1956, grâce au développement des ordinateurs, Westheimer a terminé avec succès le premier calcul de mécanique moléculaire [216]. Par la suite, Hendrickson, Schleier et Allinger [217] ont fait des progrès importants. Ce concept a été mis en avant lorsque les gens avaient déjà reconnu la théorie quantique des liaisons chimiques, et lorsque l'ordinateur a effectué le premier calcul quantique des molécules organiques. La mécanique moléculaire n'est pas

donc une méthode de chimistes théoriciens, mais développée par une communauté de spectroscopistes. A cette époque, les gens se sont rendu compte que la fréquence d'absorption IR peut correspondre à la vibration d'une liaison d'une molécule [218].

Les chimistes peuvent utiliser la mécanique moléculaire (parfois appelée « calculs de champ de force ») pour étudier la structure 3D des molécules et les propriétés physicochimiques associées. Il s'agit d'une méthode non quantique obtenue en adaptant les résultats expérimentaux à des fonctions mathématiques simples. En particulier, la mécanique moléculaire peut étudier un large éventail de propriétés, qui décrivent une série d'énergies expliquant les interactions intramoléculaires et intermoléculaires [219]. Pour chaque contribution, lorsqu'une variable (par exemple, longueur de liaison ou angle de valence) s'écarte de sa valeur de référence, une pénalité énergétique sera imposée. Ces variables de calcul sont les coordonnées internes du système : longueurs des liaisons, angles de valence, angles dièdre et distances entre les atomes non liés.

Chaque coordonnée est définie par la disposition des atomes, et la fonction d'énergie apportée par chaque écart déterminé dépend de la distance ou de l'angle [220]. Les calculs de mécanique moléculaire conduisent à la disposition des atomes de manière à minimiser la somme de toutes les contributions énergétiques, et les résultats concernent principalement la géométrie et l'énergie du système [221].

La mécanique moléculaire est une méthode empirique dans laquelle les atomes (noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères et sont liés par des ressorts de différentes forces. Les valeurs de ces forces sont obtenues par la méthode ab-initio, ou par des données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle ou de diffraction des rayons X. En calculant toutes ces forces, l'énergie moléculaire peut être obtenue et la structure tridimensionnelle peut être déterminée [222].

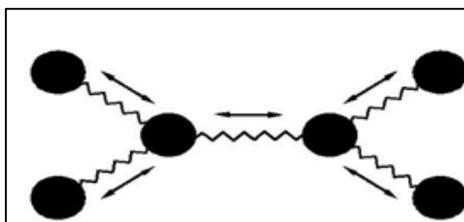


Figure 2-1. Représentation mécanique d'une structure moléculaire [223]

L'idée principale de cette méthode est d'établir un modèle mathématique "champ de force" en sélectionnant la fonction d'énergie et ses paramètres contenus [224]. Ce champ de force représente autant que possible le changement d'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Le modèle dépend étroitement des propriétés expérimentales retenues : la géométrie de l'entité moléculaire, la chaleur de la formation, la fréquence de vibration et même la réactivité [225].

Par rapport à d'autres méthodes, un avantage majeur de la mécanique moléculaire est la vitesse de calcul rapide. Cela est dû à la simplification de l'équation du champ de force. Par conséquent, de très grands systèmes moléculaires peuvent être traités. Cependant, cette méthode ne prend pas en considération la structure électronique moléculaire, il est donc impossible d'étudier les systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants [226].

2.3.1. Le Champ de force

Le champ de force est une expression empruntée à la spectroscopie vibrationnelle par la mécanique moléculaire [224]. En modifiant légèrement sa signification, il se divise en deux éléments sous ce terme : d'une part, il exprime les différentes fonctions qui contribuent au calcul de l'énergie, et d'autre part, la paramétrisation des valeurs des différentes constantes de ces fonctions. Ces valeurs sont identifiés à partir de données expérimentales (infrarouge, micro-ondes, etc.), ou évalués théoriquement [227].

Par conséquent, l'énergie totale du système est une énergie potentielle multidimensionnelle, qui décrit des interactions intramoléculaires ou des interactions liantes (impliquant des atomes connectés par des liaisons dominantes) et des interactions intermoléculaires ou des interactions non liées (impliquant des interactions sans liaisons explicites) [228]:

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{liante}} + E_{\text{non-liante}}$$

L'amélioration du champ de force, le modèle de système réel, est le principal défi de la technologie de simulation moléculaire pour prédire avec succès et avec précision les caractéristiques et le comportement de systèmes de plus en plus complexes.

2.3.1.1. Energie d'interaction entre atomes liés

Combinez le groupe énergétique (E_{liante}) par un, deux ou trois atomes liés de manière covalente ensemble, et il se décompose en plusieurs éléments [229] :

$$E_{\text{liante}} = E_{\text{liaison}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}}$$

Avec :

- ❖ E_{liaison} : énergie d'élongation de liaison (stretching) ;
- ❖ E_{flexion} : déformation des angles de valence (flexion) ;
- ❖ E_{torsion} : énergie de torsion.

2.3.1.2. Energie d'interaction entre atomes non liés

L'énergie non liante peut également être divisée en plusieurs termes [230] :

$$E_{\text{non-liante}} = E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{hydrogène}}$$

Avec :

- ❖ $E_{\text{électrostatique}}$: énergie d'interaction électrostatique ;
- ❖ E_{vdW} : énergie d'interaction de Van der Waals ;
- ❖ $E_{\text{hydrogène}}$: énergie de liaison hydrogène.

La figure suivante montre les différentes formes d'énergies d'un champ de force, où les atomes sont représentés par des sphères et sont liés par des traits. Certains champs de force sont différents en raison du nombre de termes présents dans l'équation., ces termes augmentent généralement avec la complexité du champ de force [231].

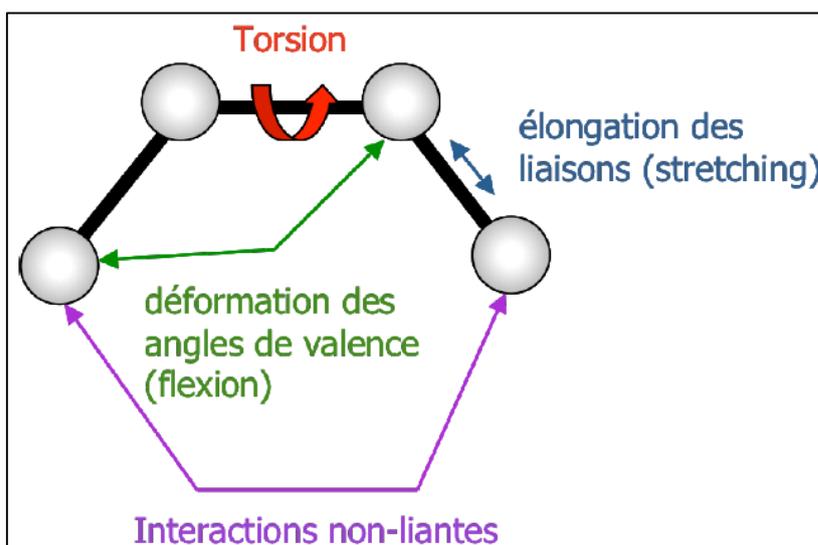


Figure 2-2. Décomposition énergétique classique d'un champ de force [232]

2.3.2. Quelques champs de force

Dans la littérature, il existe plusieurs champs de force exprimés en termes d'énergie moléculaire, et les domaines d'application se distinguent des termes existant dans les propriétés que nous souhaitons étudier.

Il existe plusieurs champs de forces classiques :

a. MM2 / MM3 / MM4

MM2 est le premier champ de force développé par Allinger et al. Au début, il a été conçu pour des molécules simples, puis développé par des versions améliorées de MM3 (1989) et MM4 (1996) pour traiter des molécules plus complexes [233].

b. OPLS

Le programme OPLS (Optimal Potential for Liquid Simulation) développé par Jorgensen et Rives permet de calculer les propriétés de solvation des liquides [234].

c. GROMOS

(Groningen Molecular Simulation Program Package) a été développé par Gusteren pour étudier l'interaction entre les groupements polaires de protéines et les molécules d'eau [235].

d. CHARM (Bio+)

Développé par Karplus et al., Il est utilisé pour calculer les propriétés des biomolécules. Premièrement, ce champ de force est développé pour les acides aminés et les protéines. Désormais, il peut gérer toutes les biomolécules [236].

e. AMBER

(Assisted Model Building with Energy Refinement) Écrit par Kollman, ce champ est largement utilisé dans la recherche de protéines et d'acides nucléiques, puis utilisé dans la recherche de polymères et autres petites molécules [237].

f. SPASIBA

(Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating bimolecular Conformational Adaptability), développé en 1995 par Vergoten et al. [238]. Il s'agit d'une combinaison de deux champs de force : AMBRE et champ de force spectrale Urey-Bradly-Shimanouchi. Il est utilisé pour la conception structurale, le calcul de la fréquence d'énergie et des vibrations.

g. EMO

Le programme EMO (Energy of Molecule) a été développé par Blaise et est basé sur l'ancien champ de force (MM2) : il aide à la conception et aux opérations géométriques des molécules, ainsi qu'au calcul de leur énergie [239].

Et d'autres champs de forces développés récemment

h. COMPASS

COMPASS (Condensed-phase Optimized Molecular Potentials for Atomistic Simulation Studies) [240] est le premier champ de force qui a été paramétré et validé en utilisant des propriétés de phase condensée en plus de données diverses et empiriques pour les molécules isolées [241]. Par conséquent, ce champ de force permet une prédiction précise et simultanée des propriétés structurales, conformationnelles, vibrationnelles et thermo-physiques pour une large gamme de molécules isolées et en phases condensées [242].

i. DREIDING

Le champ de force DREIDING a été conçu pour prédire les structures et la dynamique des molécules organiques, inorganiques et biologiques [243].

j. CVFF

CVFF (Consistent Valence Force Field) a été paramétré en vue de simuler les structures protéiques [244].

2.3.3. Principes de la minimisation

La mécanique moléculaire vise à trouver la valeur minimale de la fonction d'énergie E , de sorte que l'énergie ait un minimum global. Par conséquent, il est nécessaire de couvrir tout l'espace des variables indépendantes. Compte tenu du grand nombre de variables indépendantes, cela est impossible [245].

Toutes les méthodes de minimisation ne permettent de trouver que des minimums locaux, et la surface d'énergie pour ces multiples variables est très robuste. Par conséquent, la structure trouvée par minimisation d'énergie est toujours relativement proche de la structure de départ [246].

La minimisation de la fonction énergie s'effectue par une dérivation de l'équation de l'énergie de la molécule par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule [247], et en cherchant le lieu où les dérivés s'annulent simultanément.

Les différentes méthodes de minimisation les plus utilisées sont :

- ❖ La méthode de la plus grande pente appelée aussi "steepest descent" [248] ;
- ❖ La méthode du gradient conjugué [249] ;
- ❖ La méthode de Newton Raphson [250].

En tenant compte des avantages et des limites de chaque méthode, différentes méthodes de minimisation d'énergie sont généralement combinées afin d'utiliser leur vitesse de convergence et leur précision dans leurs domaines d'application [251]. Par conséquent, en mécanique moléculaire, la minimisation de la structure moléculaire met généralement en œuvre le type de calcul « steepest descent », permettant une convergence rapide vers l'énergie minimale la plus proche, puis effectuant des calculs de type Newton-Raphson ou gradient conjugué, permettant une convergence précise vers ce minimum [252].

2.3.4. Limites de la mécanique moléculaire

Les limites de la mécanique moléculaire sont tributaires des facteurs suivants :

- ❖ Le paramétrage du champ de force exige une base expérimentale suffisante [253] ;
- ❖ Contrairement aux méthodes quantiques, la mécanique moléculaire ne peut pas fournir de renseignement sur des types de molécules qui n'existe pas ou type d'interaction ou de déformation non paramétrée [254] ;
- ❖ La mécanique moléculaire n'est pas bien applicable que dans l'étude des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifique, sur les hydrocarbures conjugués, les protéines, les peptides et les polymères [255].

2.4. La dynamique moléculaire (DM)

La première étape de la dynamique moléculaire ne peut commencer qu'avec l'avènement des premiers ordinateurs vers 1957 [256]. Cependant, comme Rahman était engagé dans la simulation de l'argon liquide, le temps de simulation était de 10-11 s, suivi de l'eau liquide en 1971, la première simulation réelle a donc été réalisée en 1964 [257].

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules à l'état d'énergie minimale (0 K), c'est-à-dire sans vibration ni mouvement. Mais la dynamique moléculaire tente de simuler le mouvement des atomes et des molécules dans le temps à des températures supérieures à 0 K [258]. Elle comprend l'étude de la trajectoire des molécules en appliquant les lois newtoniennes classiques de la mécanique, et peut simuler les mouvements intramoléculaires que nous pouvons visualiser en temps réel. Ces mouvements sont liés à la plus petite vibration, ou au passage de la plus petite énergie à une autre plus petite énergie [259].

2.4.1. Principe de la dynamique moléculaire

Chaque atome d'une molécule est considéré comme une masse ponctuelle et obéit à la loi de l'action de masse, et son mouvement est déterminé par la fonction de la force appliquée à l'atome par d'autres atomes au cours du temps, en utilisant la loi suivante [260]:

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2}$$

Avec :

- ❖ F_i : Vecteur force agissant sur l'atome i ;
- ❖ m_i : masse de l'atome i ;
- ❖ a_i : Vecteur accélération de l'atome i ;
- ❖ r_i : La position de l'atome i .

En utilisant la vitesse et la position de chaque atome au fil du temps, des données macroscopiques telles que l'énergie cinétique et la température peuvent être évaluées.

L'énergie cinétique est calculée selon la formule [261] :

$$E_C = \sum_{i=1}^N \frac{|P_i|^2}{2m_i}$$

Où p_i est la quantité de mouvement de l'atome i .

La température (T) est obtenue par l'énergie cinétique [262] :

$$E_C = \frac{K_b T}{2} (3N - N_C)$$

- ❖ K_b : constante de Boltzmann ;
- ❖ $3N - N_C$: nombre totale de degré de liberté, (représente le nombre de variables qui ne peuvent pas être déterminées par l'équation).

La vitesse de chaque atome est calculée sur la base de la connaissance de l'accélération atomique selon la relation [263] :

$$\vec{a}_i = \frac{d\vec{V}_i}{dt}$$

La position de chaque atome est calculée à partir de la vitesse par la relation [264] :

$$\vec{V}_i = \frac{d\vec{r}_i}{dt}$$

2.4.2. Mise en œuvre d'un calcul de DM

Avant de démarrer la simulation DM, il est important d'avoir un modèle de départ proche de la structure réelle.

- ❖ La structure moléculaire est minimisée par la mécanique moléculaire pour obtenir une conformation optimisée avec la plus petite valeur d'énergie [265].
- ❖ Dynamique moléculaire : Généralement, le calcul DM peut être divisé en trois étapes :
 - ✓ Thermalisation : Cela implique de chauffer le système pour atteindre la température requise (généralement 300 K) [266].
 - ✓ Equilibration : Il s'agit d'une étape importante de stabilisation de la température du système, et il y aura des échanges majeurs entre l'énergie potentielle et cinétique.
 - ✓ Dynamique ou production : Il s'agit d'une étape vraiment utilisable dans ce processus de simulation, la conformation peut être sauvegardée tous les 0,05 ou 0,1ps [267].

2.4.3. Limites de la dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une méthode puissante et efficace pour étudier les phénomènes biologiques à l'échelle atomique. Comme pour tout outil, vous devez être conscient de ses limites pour l'utiliser dans des conditions optimales. En effet, la paramétrisation du champ de force nécessite l'utilisation de constantes mesurées empiriquement qui peuvent varier d'un programme à l'autre [268], et les équations qui fonctionnent à travers la somme des différentes contributions énergétiques ne sont pas toujours capables d'expliquer les phénomènes [269].

2.5. L'amarrage moléculaire (Le docking moléculaire)

L'amarrage moléculaire informatisé implique l'utilisation de programmes appropriés pour prédire la structure des complexes moléculaires à partir des molécules isolées, ce qui est plus facile et moins coûteux à mettre en œuvre que l'utilisation des méthodes expérimentales, [270]. Le programme d'amarrage moléculaire représente l'outil de base pour les calculs d'amarrage moléculaire [271], car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligands) qui interagissent avec des cibles biologiques (généralement des protéines (récepteurs)), pour inhiber le mécanisme impliqué dans cette protéine [272]. La figure ci-dessous représente un schéma d'amarrage moléculaire général.

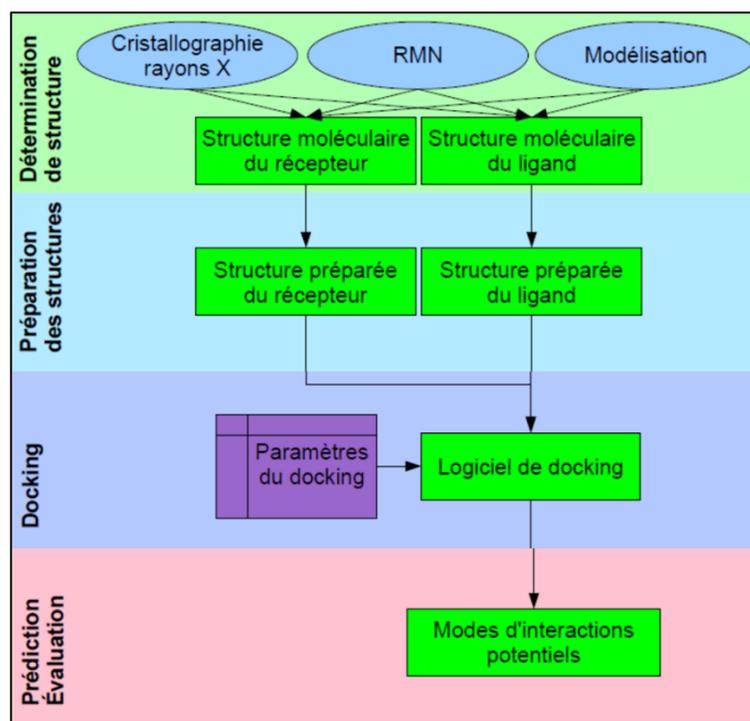


Figure 2-3. Protocole général de docking moléculaire [273]

Afin d'effectuer des calculs d'amarrage moléculaire, il est nécessaire de trouver les conformations possibles du ligand, puis il est nécessaire d'utiliser une fonction de scoring pour évaluer ces conformations afin d'attribuer le meilleur score au complexe le plus adapté [274].

Pour mieux choisir la fonction de notation, il est nécessaire de se baser sur la complémentarité spatiale de la fonction et des groupements chimiques. Il existe de nombreuses fonctions de score, mais la fonction de score de toutes les interactions intermoléculaires n'est pas prise en compte à l'heure actuelle [275].

En 1894, Emile Fischer a proposé l'idée originale basée sur le modèle de verrouillage à clé-serrure (illustré ci-dessous) : « la reconnaissance a lieu lorsque le récepteur et son ligand offrent une complémentarité géométrique exacte » [276]. En 1958, Koshland Marie Brut introduit la flexibilité dans l'interaction entre molécules et récepteurs, considérant ainsi l'adaptation mutuelle entre eux lors de l'interaction, et développe donc une nouvelle méthode [277].

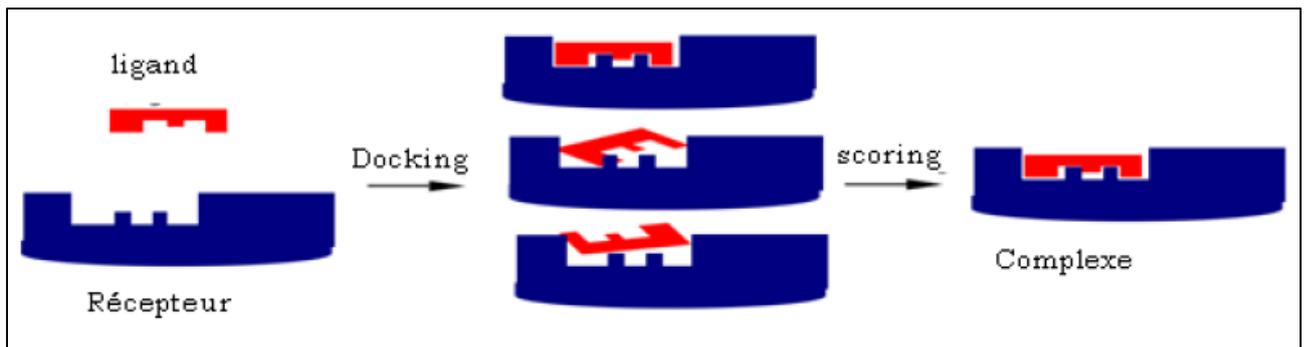


Figure 2-4. Principes de base de la conception de la notion clé-serrure [273]

Afin d'obtenir des prédictions de haute qualité, il est nécessaire d'établir un modèle rigoureux en introduisant de la flexibilité et d'autres paramètres (interaction électrostatique, liaison hydrogène...) [278], bien que cela complique le calcul.

2.5.1. Niveaux de flexibilité de la protéine pour fixer le ligand

La figure suivante représente les trois niveaux de flexibilité d'une protéine :

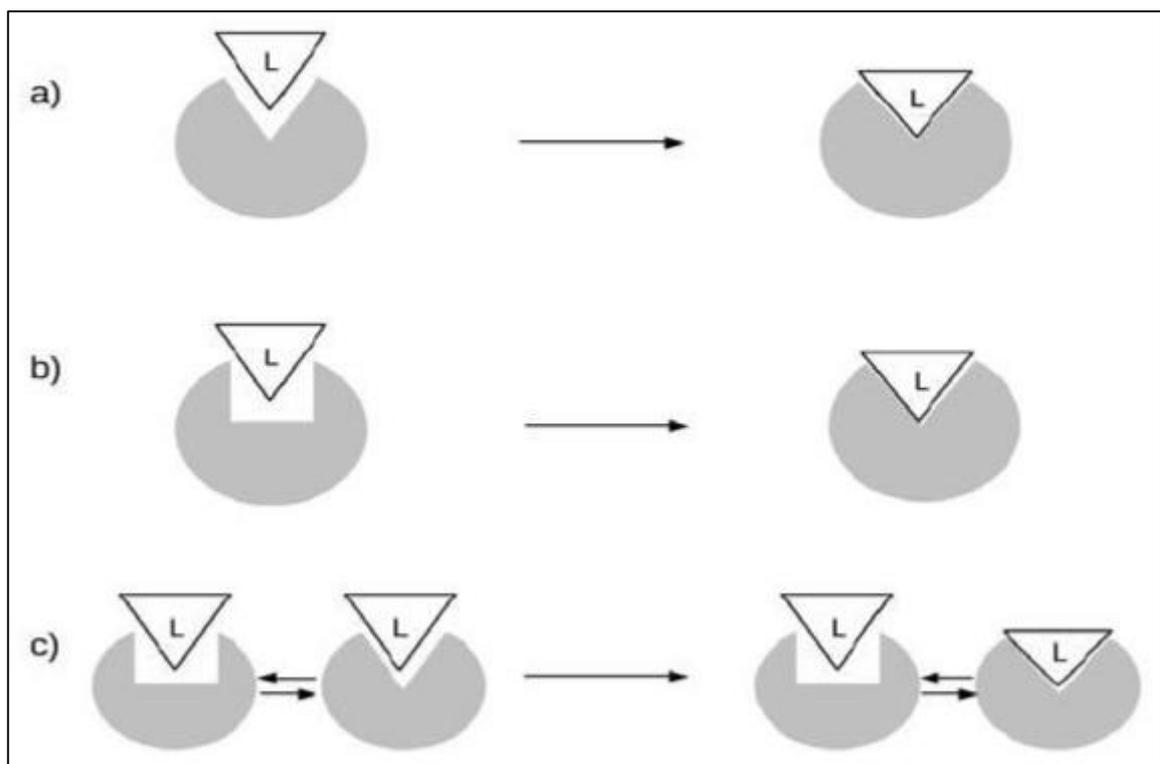


Figure 2-5. Représentation des trois niveaux de la flexibilité d'une protéine [273]

a. Modèle clé-serrure

Le mécanisme par lequel les protéines fixent les ligands à leurs sites récepteurs peut suivre

plusieurs alternatives : Historiquement, le premier modèle proposé était le modèle de Fischer, appelé le modèle « clé-serrure » [279]. Il repose sur l'hypothèse que la forme de la cavité entre le ligand et le site récepteur est complémentaire.

b. Modèle d'ajustement induit (induced-fit)

Le modèle de Koshland est basé sur l'hypothèse que la structure de la protéine est déformée pour s'adapter à son ligand. Une partie de l'énergie d'interaction entre la protéine et son ligand est utilisée pour rendre cette déformation possible, ce qui contribue à faire de la protéine une conformation active. Il s'agit d'un modèle dynamique dans lequel la structure de la protéine n'est pas fixée [280].

c. Le modèle de la sélection conformationnelle

Le modèle suppose qu'il existe un équilibre préexistant entre les différentes conformations de la protéine, et le ligand est préférentiellement attaché à l'une de ces conformations [281].

La différence entre le modèle de sélection conformationnel et l'ajustement induit est que dans le premier cas, la déformation précède l'interaction avec le ligand, tandis que dans le second cas, la formation de l'interaction induit cette déformation.

Cependant, certaines des forces en jeu sont plus importantes que d'autres. Les liaisons hydrogène jouent également un rôle essentiel dans l'interaction entre les molécules. Ceci est principalement dû à l'ubiquité des groupements polaires dans les macromolécules biologiques [282].

2.5.2. Approches utilisées pour la recherche de la flexibilité du ligand

Dans l'amarrage moléculaire, l'étape la plus importante est de parcourir autant que possible l'espace conformationnel. La complexité de ce problème est fonction de plusieurs paramètres, que nous citons : le nombre de degrés de liberté, la translation, la rotation et la conformation de départ du ligand, plusieurs algorithmes et approximations peuvent être utilisés pour éviter de perdre du temps [283], nous pouvons les diviser en trois approches :

2.5.2.1. L'approche combinatoire

Cette approche est caractérisée par une grille de valeurs pour chaque degré de liberté. Chacune de ces grilles est explorée en combinaison au cours du processus de recherche, ce qui augmente le nombre d'évaluations, car le critère final est imposé pour capturer uniquement la bonne solution pour gagner du temps [284].

2.5.2.2. L'approche stochastique

L'approche stochastique consiste à changer de manière aléatoire la structure tridimensionnelle du ligand en changeant le degré de liberté à chaque fois. Le principal inconvénient de cette méthode est l'incertitude de convergence [285] car elle est basée sur la méthode de Monte Carlo [286].

2.5.2.3. L'approche déterministe

Cette méthode est la plus simple et la plus directe, car l'état initial détermine le mouvement à effectuer pour générer l'état suivant, dont la valeur énergétique est égale ou inférieure à l'état initial, c'est l'inconvénient des systèmes déterministes car ils ne peuvent pas surmonter la barrière énergétique [287], afin qu'ils puissent rester dans un minimum local.

2.6. Domaine d'application de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est un outil lié à la structure et à la réactivité des molécules. Il permet aux chercheurs pour :

- ❖ Obtenir la forme géométrique d'une molécule avec une structure connue, car la compréhension de la structure moléculaire permet de comprendre les résultats d'une transformation chimique, physique ou biologique, la modélisation moléculaire permet aussi de prévoir de telles transformations [288] ;
- ❖ Interpréter les effets stériques sur la stabilité et la réactivité des molécules [289] ;
- ❖ Préciser par des calculs, la position des atomes d'une molécule dans l'espace et calculer son énergie [290] ;
- ❖ Prévoir les interactions intra et intermoléculaires [291] ;
- ❖ Déterminer les différents spectres IR, Raman, UV et RMN [292] ;
- ❖ Déterminer les propriétés physicochimiques et thermodynamiques des molécules [293] ;
- ❖ Simuler le mouvement d'un groupe de dizaines à milliers de particules dans un certain environnement (température, pression, champ électromagnétique, conditions aux limites, etc.) [294] ;
- ❖ Visualiser les structures 3D de ligands et de protéines et d'identifier les interactions entre eux, cette application aboutit à la découverte de nouveaux ligands [295].

2.7. Les principaux programmes utilisés

2.7.1. HyperChem

HyperChem est un outil de modélisation moléculaire sophistiqué, reconnu pour sa qualité, sa flexibilité et sa facilité d'utilisation. Associant la visualisation et l'animation 3D aux calculs de la chimie quantique, à la mécanique moléculaire et à la dynamique moléculaire [296].

2.7.2. ADF

ADF (Amsterdam Density Functional), est un programme de calcul de structure électronique basé sur les principes de base et utilisant la DFT. L'ADF a été développé pour la première fois au début des années 1970 par le groupe de Baerends de l'université d'Amsterdam et par le groupe de Ziegler de l'université de Calgary. De nos jours, de nombreux autres groupes académiques contribuent au logiciel. Parallèlement à la popularité croissante de la DFT dans les années 1990, l'ADF est devenu un progiciel de chimie informatique très utilisé dans la recherche industrielle et universitaire. L'ADF excelle dans les domaines de la spectroscopie, des métaux de transition et des éléments lourds [297].

Grace à l'ADF on peut déterminer :

- ❖ Les différentes propriétés moléculaires : spectres IR, Raman, UV et RMN ;
- ❖ Les effets sur les solvants et l'environnement via COSMO ;
- ❖ Les propriétés thermodynamiques des solvants et des solutions (solubilité, Log (P), ...) avec COSMO-RS.

2.7.3. Gaussian

Il s'agit d'un logiciel de chimie numérique créé et publié à l'origine en 1970 par John Pople. Comparé au logiciel qui utilise des orbitales Slater, le nom vient de l'utilisation d'orbitales gaussiennes pour accélérer les calculs. Cela a favorisé le développement de la chimie computationnelle, en particulier des méthodes basées sur les ab-initio comme la méthode Hartree-Fock, qui est rapidement devenue un programme de structure électronique très populaire et largement utilisé [298].

2.7.4. TURBOMOLE

C'est un programme de chimie computationnelle ab-initio qui met en œuvre diverses méthodes de chimie quantique. Il a été développé en 2007 par le groupe du professeur Reinhart Ahlrichs de l'université de Karlsruhe [299].

Ce programme est l'un des outils utiles dans de nombreux domaines de recherche, notamment la catalyse homogène et hétérogène, la chimie organique et inorganique, la spectroscopie et la biochimie [300].

2.7.5. TmoleX

TmoleX est un interface graphique facile à utiliser pour gérer rapidement les calculs TURBOMOLE. Alors que les suites de chimie quantique ont été développées traditionnellement pour une utilisation en ligne de commande ou script (destinées aux utilisateurs expérimentés), TmoleX permet d'optimiser la géométrie d'une molécule dans quelques minutes. C'est l'outil idéal pour une utilisation occasionnelle de TURBOMOLE [301].

2.7.6. COSMOtherm

COSMOtherm est un outil universel de calcul des propriétés prédictives des liquides. Il associe de manière unique la chimie quantique et la thermodynamique. Il calcule le potentiel chimique de la majorité des molécules dans presque tous les liquides purs ou mélangés à une température variable. C'est la clé pour la prédiction d'une multitude de propriétés requises dans les applications industrielles ou la recherche universitaire, y compris la solubilité, $\text{Log}(P)$, la pression de vapeur et des diagrammes de phase complets [302]. Contrairement à plusieurs autres méthodes disponibles, COSMOtherm est capable de prédire les propriétés en fonction de la concentration et de la température en appliquant des équations thermodynamiquement cohérentes [303].

2.7.7. Materials Studio

Materials Studio est un logiciel de simulation et de modélisation de matériaux. Il est utilisé dans la recherche avancée sur divers matériaux, tels que les médicaments, les polymères, les nanotubes de carbone, les catalyseurs, les métaux, la céramique, etc., par des universités, des centres de recherche et des sociétés de haute technologie [304]. Il est utilisé pour :

- ❖ Trouver les sites d'adsorption les plus stables pour divers matériaux, y compris les zéolithes, les nanotubes de carbone, le gel de silice et le charbon actif [305] ;

- ❖ Prédire les propriétés électroniques, optiques et structurales ;
- ❖ Prédire les propriétés des matériaux par des méthodes de mécanique quantique ;
- ❖ Calculer à grande vitesse d'une variété de propriétés moléculaires physiques et chimiques, par exemple pour un criblage rapide lors de la découverte d'un médicament ;
- ❖ Identifier des composés dotés de propriétés physicochimiques optimales [306] ;
- ❖ Construire et caractériser des modèles de chaînes isolées ou de polymères en vrac et prévoir leurs propriétés [307].

2.7.8. SeeSAR

Le module SeeSAR permet de visualiser facilement les structures 3D des ligands et des protéines et d'identifier les interactions clés qui conduisent à l'affinité de liaison [308]. Ces structures peuvent être dérivées de la cristallographie aux rayons X ou prédites avec n'importe quel logiciel de station d'accueil, facilitant ainsi la collaboration entre les modélisateurs informatiques et les chimistes spécialisés en médecine pour optimiser les composés [309].

2.8. Conclusion

En conclusion, on peut dire que la modélisation moléculaire est aujourd'hui à la portée de tous les chercheurs, elle peut concurrencer avec les méthodes expérimentales dans beaucoup de domaine, mais elle reste la meilleure dans l'optimisation de l'énergie d'une molécule et la détermination de ces propriétés physicochimiques et thermodynamiques,

L'inconvénient majeure de la modélisation moléculaire est le cout élevé en terme de temps de calcul, mais grâce au développement de nouvelles méthodes (DFT), elle est devenue plus rapide et très utilisable surtout dans les systèmes de quelques dizaine d'atomes.

L'application des lois de la mécanique classique Newtonienne nous permet de simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps en fonction de la température et de la pression, ce qui facilite la simulation des expériences dans des conditions réelles, et parfois irréalisable au niveau des laboratoires.

Le développement rapide des logiciels de docking moléculaire en appliquant des nouvelles approximations, nous permet d'étudier l'interaction entre le principe actif (ligand) et la cible biologique (récepteur), cette application mène au développement des molécules ayant un intérêt thérapeutique.

Chapitre 03:

ETUDE DES PROPRIETES PHYSICOCHEMIQUES DES MEDICAMENTS ANTIEMETIQUES : DOMPERIDONE ET METOCLOPRAMIDE

3.1. Introduction

De nos jours, le développement de nouveaux médicaments est de plus en plus facile à réaliser pour les pharmaco-chimistes [310] utilisant des ordinateurs simples possédant des notions de base de la mécanique moléculaire [311] et de la mécanique quantique [312].

La modélisation moléculaire (MM) [313] est un ensemble de méthodes physiques théoriques et de techniques informatiques [314] visant à prédire virtuellement le comportement des molécules [315]. MM est l'étude des structures moléculaires [316] et des propriétés physicochimiques en utilisant des techniques de chimie informatique et de visualisation graphique [317] pour fournir une représentation 3D plausible dans des circonstances définies. La MM implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire [318], dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab initio* ou semi-empirique, etc.) pour déterminer la représentation graphique de la géométrie ou des configurations moléculaires et pour évaluer ses propriétés physico-chimiques [319]. La MM associé à une représentation infographique de la stéréochimie permet d'interpréter la propriété physicochimique [320], de suggérer de nouvelles expériences [321] et d'analyser les résultats de manière plus critique que les expériences classiques [322]. À propos, les approches théoriques et les études expérimentales sont complémentaires [323].

Récemment, la MM a pris un essor considérable dans de nombreux domaines d'application [324], notamment l'industrie pharmaceutique, la biologie et la médecine [325]. C'est l'ensemble des techniques permettant d'étudier et de traiter des problèmes chimiques sur un ordinateur sans avoir à se rendre dans la salle de manipulation pour monter des expériences [326]. Les calculs théoriques sont de plus en plus utilisés dans les interprétations des données expérimentales qui, pour certains systèmes, peuvent être très compliquées, ou impossible à interpréter expérimentalement [327]. Ils sont utilisés pour prédire les processus de réaction [328] et le comportement du système dans des conditions expérimentales très dures, telles que dans des pressions ou des températures extrêmes.

Ce chapitre a été conduit pour montrer une comparaison fondamentale et originale entre deux molécules pharmaceutiques, à savoir la dompéridone (5-chloro-1-(1-(3-(2-oxo-2,3-Dihydrobenzo[D]imidazol-1-yl) propyl) piperidin-4-yl)-1H-benzo[D]imidazol-2(3H)-one) et le métoclopramide (4-amino-5-chloro-N-(2-(diethylamino) ethyl)-2-methoxybenzamide).

3.2. Méthodes de calcul

Les géométries et les propriétés des liaisons [329] vont être prédites par la méthode DFT (Density Functional Theory). L'analyse de la population de Mulliken et de l'orbitale moléculaire frontière avec la détermination des propriétés physicochimiques peuvent être réalisées à l'aide du logiciel ADF (Amsterdam Density functional). Pour calculer l'énergie d'échange et de corrélation, on utilise la méthode GGA-BP (approximation de gradient généralisée de Becke-Perdew) afin de confirmer la fiabilité de cette méthode pour prédire les propriétés physicochimiques des médicaments par une comparaison des résultats théoriques obtenus à partir du logiciel ADF avec ceux obtenus expérimentalement dans la littérature.

3.3. Résultats et discussion

3.3.1. L'optimisation de la géométrie

Les géométries moléculaires ont été optimisées à l'aide de la fonction de corrélation d'échange GGA-BP [330] dans le programme ADF. L'ensemble de base TZVP [331] et les critères de convergence SCF [332] ont été utilisés pour les calculs. La molécule de la dompéridone est représentée dans la figure 3-1 et la molécule du métoclopramide est montré à la figure 3-2.

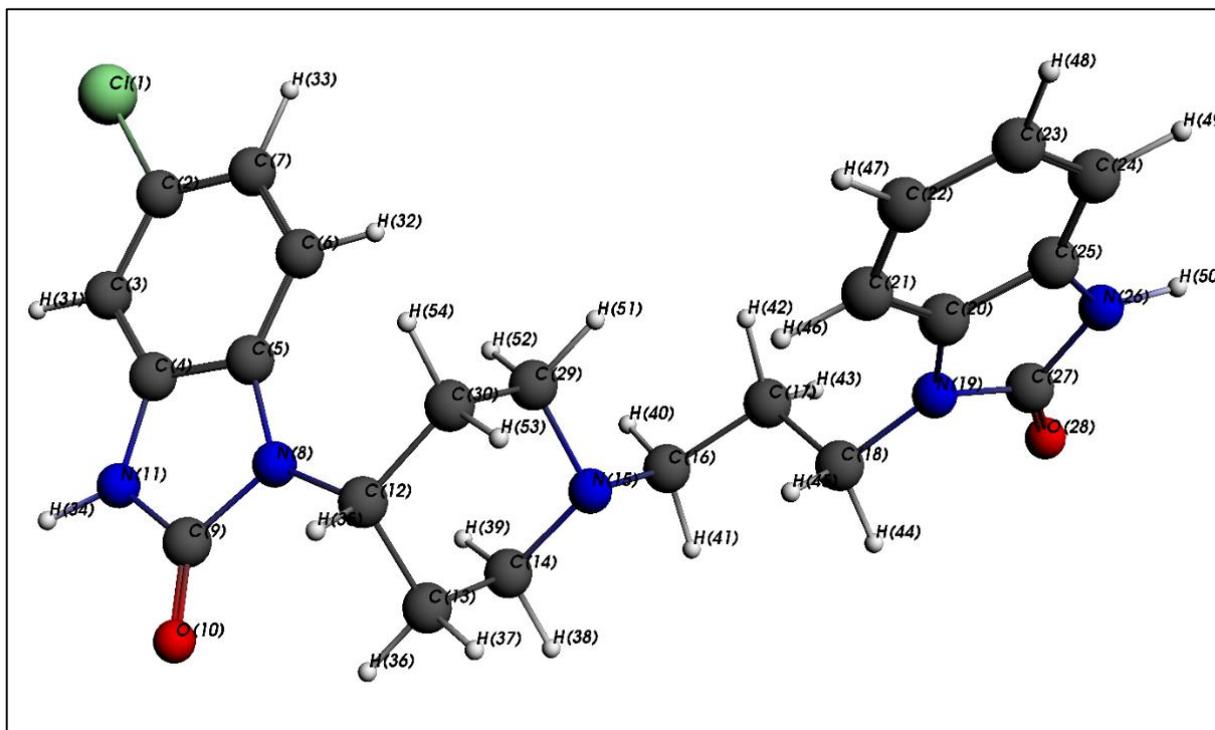


Figure 3-1. Structure moléculaire optimisée en 3D de la dompéridone obtenue par ADF

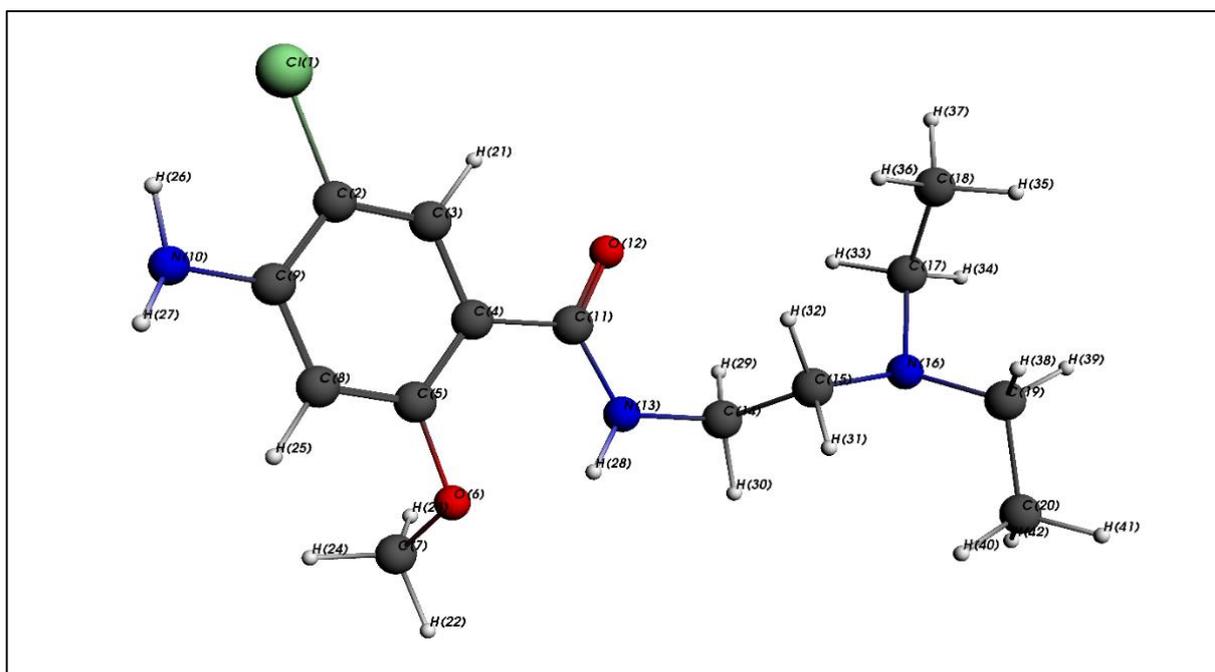


Figure 3-2. Structure moléculaire optimisée en 3D du métoclopramide obtenue par ADF

3.3.2. L'analyse de population de Mulliken et des orbitales moléculaires**frontières**

Les charges de Mulliken sont dérivées de l'analyse de population de Mulliken [333] et permettent d'estimer les charges atomiques partielles, lorsque les méthodes de chimie numérique sont utilisées dans les calculs, ainsi que celles basées sur la combinaison linéaire d'orbitales atomiques [334].

Quatre orbitales moléculaires (OMs) [335] ont été prédites : HOMO (the Highest Occupied Molecular Orbital) [336], LUMO (the Lowest Unoccupied Molecular Orbital) [337], HOMO⁺¹ (the second Highest Occupied Molecular Orbital) [338] et LUMO⁺¹ (the second Lowest Unoccupied Molecular Orbital). Généralement, la tendance à donner des électrons à une molécule accepteuse appropriée est indiquée par une valeur élevée de l'énergie ξ_{HOMO} [339], tandis que la grande capacité d'acceptation des électrons de la molécule est indiquée par une faible valeur de l'énergie ξ_{LUMO} [340]. Les énergies des orbitales moléculaires ξ_{HOMO} et ξ_{LUMO} sont utilisées pour calculer le potentiel chimique électronique μ [341] et la dureté globale η [342] comme suit :

$$\mu = (\xi_{HOMO} + \xi_{LUMO})/2 \quad (1)$$

$$\eta = (\xi_{LUMO} - \xi_{HOMO})/2 \quad (2)$$

Physiquement, μ est capable de décrire la tendance des électrons à s'échapper d'un système d'équilibre et η est lié à la résistance à la déformation ou à la polarisation du nuage d'électrons des molécules [343].

La relation suivante exprime l'indice d'électrophilicité ω , calculé à l'aide des deux paramètres précédents : μ et η :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (3)$$

L'indice d'électrophilicité ω exprime la capacité d'un électrophile à acquérir une charge électronique supplémentaire [344].

La notion de moment dipolaire en physique et en chimie s'exprime par l'existence de nombreux dipôles électrostatiques [345]. Il s'agit d'une distribution hétéroclite des charges électriques telle que le barycentre des charges positives ne coïncide pas avec celui des charges

négatives [346]. Le dipôle le plus simple est donc une paire de deux charges, de signes opposés, séparées par une distance non nulle [347].

Selon le tableau 3-1, les potentiels chimiques des deux molécules sont très proches, ce qui indique que les deux molécules ont une tendance à dégager des électrons d'un système d'équilibre très similaire (légèrement plus élevé pour la dompéridone). Les deux molécules se sont avérées très stables avec η égal à 0,1312 et 0,1026 Ha, respectivement. Il est évident que la dompéridone a une dureté supérieure à celle du métoclopramide [348].

Tableau 3-1. Différentes énergies électroniques de la dompéridone et du métoclopramide

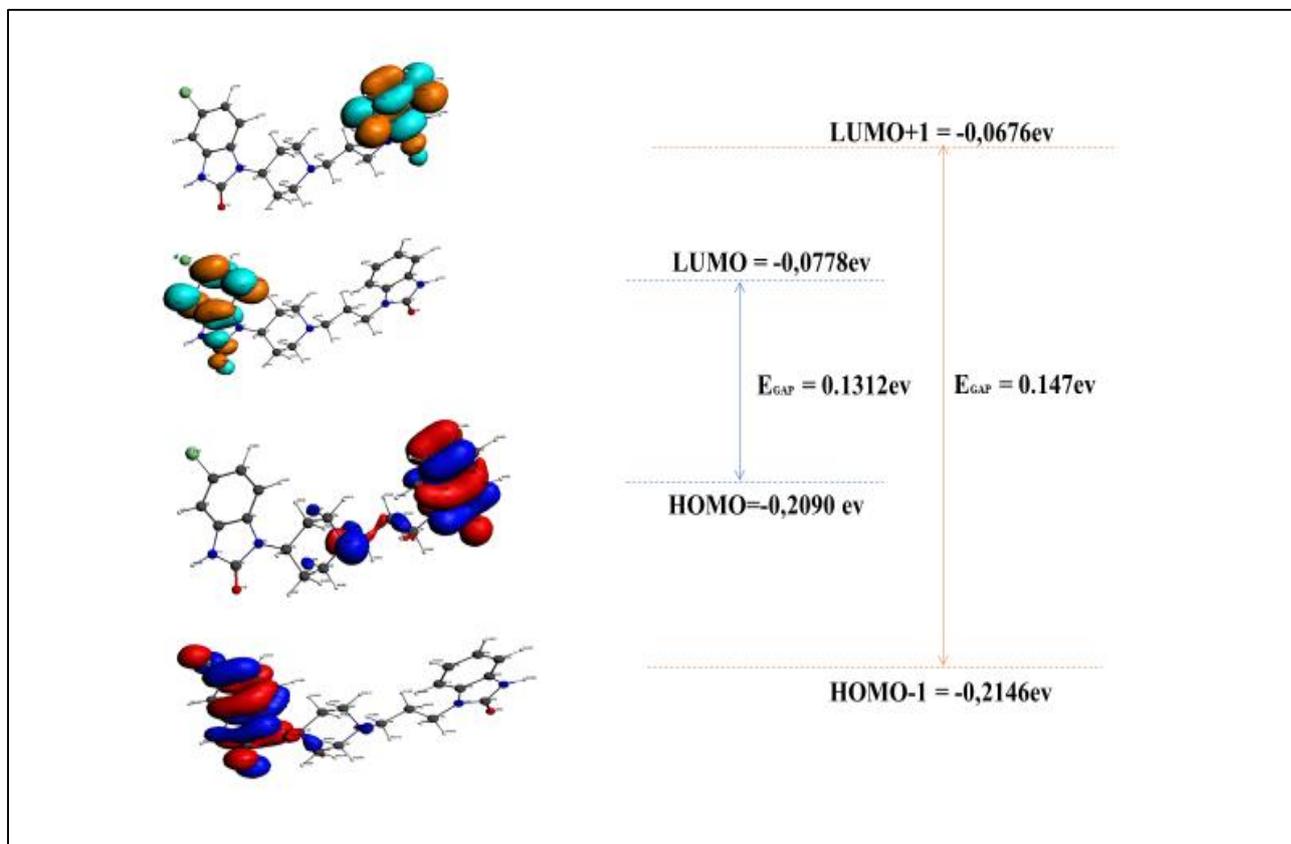
Energies	Dompéridone	Métoclopramide
ξ_{HOMO} (Ha)	-0,2090	-0,1834
ξ_{LUMO} (Ha)	-0,0778	-0,0808
μ (Ha)	-0,1434	-0,1321
η (Ha)	0,1312	0,1026
ω (Ha)	0,0784	0,0851
D (Debye)	1,9099	4,8654

L'indice d'électrophilicité (ω) du métoclopramide est supérieur à celui de la dompéridone, ce qui indique que le métoclopramide est plus apte à accepter les électrons [349]. Le moment dipolaire de la dompéridone, $D = 1,9099$ Debye, est très proche de celui de l'eau $D_{\text{water}} = 1,9$ Debye mais pour le métoclopramide, $D = 4,8654$ Debye. Cette différence dans les moments dipolaires entre ces deux molécules est due à la différence dans la distribution des atomes [350] (en particulier les plus électronégatifs) dans les structures de leurs molécules. La valeur élevée du moment dipolaire du métoclopramide peut augmenter son interaction avec des molécules polaires telles que l'eau, ce qui explique sa forte solubilité [351].

Selon le tableau 3-2 qui représente les charges de Mulliken pour la molécule de la dompéridone, où O (10) et O (28) ont la plus faible charge négative, il est à noter que le nuage électronique HOMO de l'O (28) est plus élevé que celui observé pour l'O (10) montrant que l'O (28) est l'atome le plus apte à l'attaque électrophile. La charge positive la plus élevée a été trouvée pour C (9), ce qui est favorable à l'attaque nucléophile. Les orbitales HOMO et LUMO (Figure 3-3) sont principalement situés sur les deux oxobenzimidazolyl. Dans cette molécule, l'écart énergétique entre HOMO et LUMO / $HOMO^{-1}$ et $LUMO^{+1}$ est de 0,1312 eV / 0,147 eV, respectivement.

Tableau 3-2. Charges de Mulliken de la molécule de la dompéridone

N°	Atome	Charge	N°	Atome	Charge	N°	Atome	Charge
1	Cl	-0,1030	19	N	-0,5726	37	H	0,0965
2	C	-0,1520	20	C	0,2071	38	H	0,0968
3	C	0,0057	21	C	-0,0749	39	H	0,0571
4	C	0,2673	22	C	-0,0377	40	H	0,0495
5	C	0,1765	23	C	-0,0413	41	H	0,1022
6	C	-0,0726	24	C	-0,0564	42	H	0,1083
7	C	0,0388	25	C	0,2490	43	H	0,1201
8	N	-0,5698	26	N	-0,4763	44	H	0,1062
9	C	0,9975	27	C	0,9735	45	H	0,1217
10	O	-0,7375	28	O	-0,7301	46	H	0,0616
11	N	-0,4656	29	C	-0,0103	47	H	0,0294
12	C	-0,0430	30	C	-0,1786	48	H	0,0347
13	C	-0,1369	31	H	0,0775	49	H	0,0347
14	C	0,0417	32	H	0,0790	50	H	0,1275
15	N	-0,5509	33	H	0,0697	51	H	0,1290
16	C	0,0195	34	H	0,1284	52	H	0,0837
17	C	-0,1932	35	H	0,1455	53	H	0,1311
18	C	0,0110	36	H	0,1250	54	H	0,0998

**Figure 3-3.** Compositions des orbitales moléculaires atomiques de la dompéridone

Selon le tableau 3-3, les charges de Mulliken pour la molécule du métoclopramide indiquent que l'atome d'oxygène O (6) a la plus faible charge négative (favorable à l'attaque électrophile) [352] et que l'atome de carbone C (11) possède la plus forte charge positive (favorable à l'attaque nucléophile) [353]. Les orbitales HOMO et LUMO (figure 4-4) sont principalement situés sur les deux méthoxybenzamides, à l'exception de l'HOMO situé sur la triéthylamine. Dans cette molécule, l'écart énergétique entre HOMO et LUMO / HOMO⁻¹ et LUMO⁺¹ est de 0,1026 eV / 0,14722 eV, respectivement. Les écarts énergétiques calculés pour les deux molécules ont été trouvés assez similaires pour HOMO⁻¹ : LUMO⁺¹, mais l'écart énergétique HOMO : LUMO pour la dompéridone était plus élevé. Cela signifie que le métoclopramide est plus réactif que la dompéridone [354]. La localisation des orbitales HOMO et LUMO a révélé la présence de benzyle et d'amine pour les deux molécules. Cela indiquera que les deux molécules ont une affinité assez similaire pour attaquer le site actif [355].

En ce qui concerne l'électrophilicité (tableau 3-1), il a été noté que des valeurs proches ont été calculées pour la dompéridone et le métoclopramide. On peut conclure que les deux molécules ont le même caractère électrophile / nucléophile vis-à-vis du site récepteur [356]. ceci nous a permis de conclure que ces deux molécules attaquent le même site récepteur [357] car elles ont déjà la même activité thérapeutique. Cela dit, les deux antiémétiques (dompéridone et métoclopramide) ont le même effet dans l'organisme humain [358].

Tableau 3-3. Charges de Mulliken de la molécule du métoclopramide

N°	Atome	Charge	N°	Atome	Charge	N°	Atome	Charge
1	Cl	-0,1110	15	C	0,0013	29	H	0,1104
2	C	-0,1400	16	N	-0,5627	30	H	0,0834
3	C	0,1221	17	C	-0,0418	31	H	0,0912
4	C	-0,1883	18	C	-0,0948	32	H	0,1041
5	C	0,3515	19	C	-0,0231	33	H	0,1260
6	O	-0,7552	20	C	-0,0541	34	H	0,0879
7	C	0,2963	21	H	0,1240	35	H	0,0309
8	C	-0,0379	22	H	0,0424	36	H	0,0476
9	C	0,2635	23	H	0,0348	37	H	0,0444
10	N	-0,3744	24	H	0,0496	38	H	0,0452
11	C	0,7747	25	H	0,0737	39	H	0,1010
12	O	-0,7343	26	H	0,1515	40	H	0,0337
13	N	-0,4880	27	H	0,1142	41	H	0,0341
14	C	0,0240	28	H	0,2027	42	H	0,0394

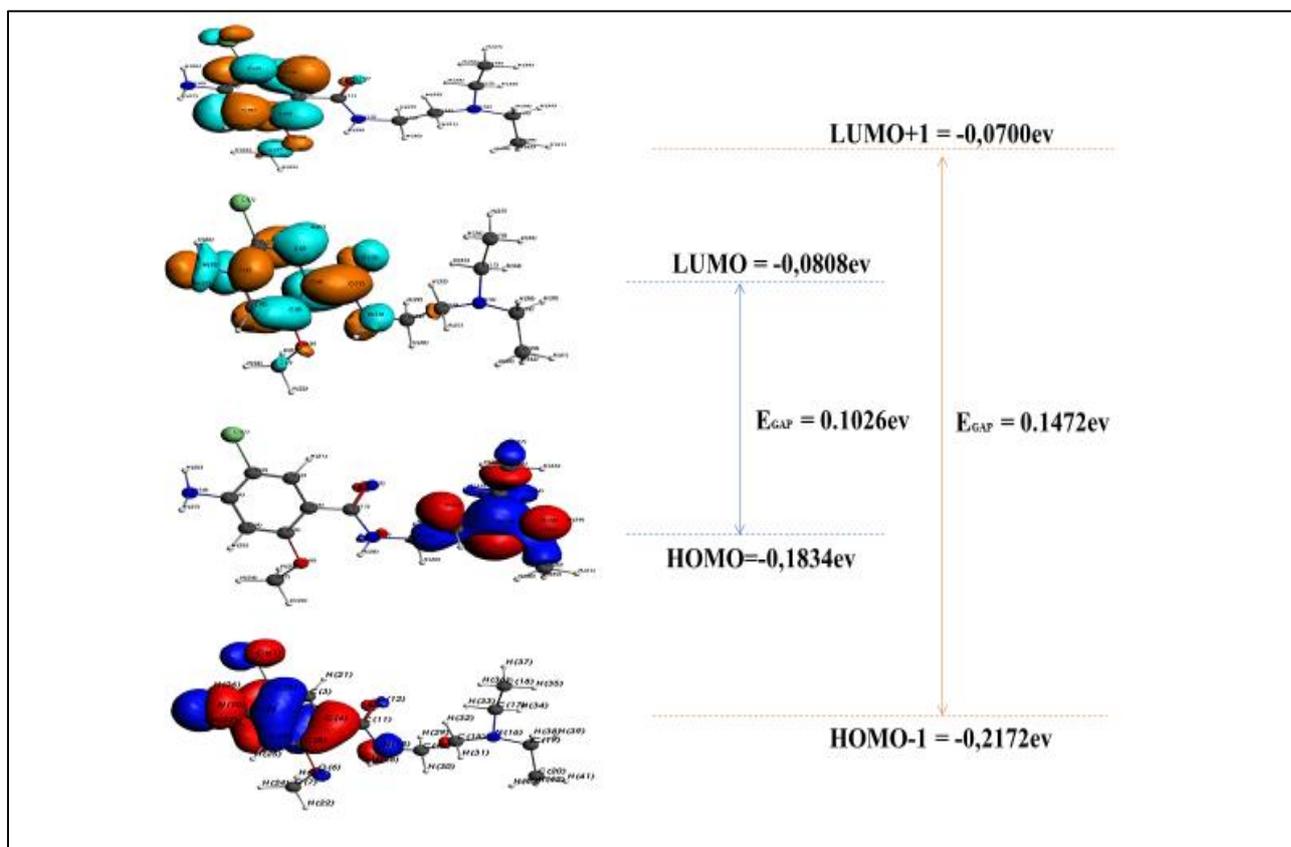


Figure 3-4. Compositions des orbitales moléculaires atomiques du métochloramide

3.3.3. Les propriétés physicochimiques

Pour calculer les propriétés physicochimiques, on a utilisé le COSMO-RS (COnductor-like Screening MOdel for Realistic Solvents) [359].

Les propriétés physicochimiques calculées données dans les tableaux 3-4 et 3-5 se révèlent être proches des valeurs expérimentales. La pression de vapeur donnée pour les deux molécules montre la faible volatilité de la dompéridone et du métochloramide

Le point d'ébullition calculé s'est révélé être très élevé, 629,9 et 415,38 °C pour la dompéridone et le métochloramide respectivement [360]. Le point de fusion a été trouvé à 240,09 et 144,21 °C pour la dompéridone et le métochloramide respectivement. Il est remarquable que les plages de température dans lesquelles les deux médicaments sont en phase liquide soient très grandes. Il est également noté que les températures de fusion et d'ébullition du métochloramide sont les plus basses.

Log (P) caractérise le caractère hydrophile ou lipophile d'une molécule [361] et est calculé par le logarithme du coefficient de partage entre l'octanol et l'eau. Il est utilisé pour évaluer la biodisponibilité d'une molécule : Log (P) < 0, la molécule est dite hydrophile ; Log (P) > 5, la

molécule est lipophile ; Un bon équilibre est nécessaire entre le caractère hydrophile et le caractère lipophile pour une activité biologique optimale $0 < \text{Log}(P) < 5$ [362]. Une molécule ayant une activité biologique optimale est suffisamment hydrophile pour être soluble en milieu aqueux (sang, cytoplasme...) et doit en même temps avoir un caractère hydrophobe (lipophile) pour pouvoir traverser les membranes [363]. Il convient de noter que les coefficients de partage des deux molécules ont une activité biologique optimale [364] avec 3,808 et 2,592 respectivement pour la dompéridone et le métoclopramide.

Le pKa des deux molécules est supérieur à 7, indiquant un caractère basique pour les deux molécules. Cela dit, la basicité du métoclopramide est plus forte [365].

La solubilité du métoclopramide est beaucoup plus élevée que celle de la dompéridone, ce qui signifie qu'elle facilite le transport dans le sang [366].

Tableau 3-4. Propriétés physicochimiques de la dompéridone

Les propriétés	Valeur calculée	Valeur expérimentale [367]
Pression de vapeur (bar à 25°C)	$8,64 \cdot 10^{-17}$	Inconnue
Température d'ébullition (°C)	629,902	633,17
Température de fusion (°C)	240,09	242,5
Coefficient de Partage (Log P)	3,808	3,9
pKa	7,922	7,9
Solubilité (mg/l)	1,003	0,986

Tableau 3-5. Propriétés physicochimiques du métoclopramide

Les propriétés	Valeur calculée	Valeur expérimentale [368]
Pression de vapeur (bar à 25°C)	$6,17 \cdot 10^{-12}$	$6,05 \cdot 10^{-12}$
Température d'ébullition (°C)	415,38	418,7
Température de fusion (°C)	144,21	147,25
Coefficient de Partage (Log P)	2,592	2,62
pKa	9,199	9,27
Solubilité (mg/l)	194,02955	200

3.4. Conclusion

Cette nouvelle méthode (l'étude théorique) est utilisée pour déterminer certaines propriétés physicochimiques telles que le coefficient de partage, la solubilité, le pKa, etc. Les propriétés physicochimiques expérimentales de la dompéridone et du métoclopramide sont calculées avec confiance à l'aide de la fonction de corrélation d'échange GGA-BP et des ensembles de base TZVP, avec des critères de convergence SCF serrés pour les calculs. L'optimisation de la géométrie, l'analyse de la population et les charges de Mulliken ont été calculées et analysées selon la même méthode et avec les mêmes paramètres. Ces résultats obtenus théoriquement ont été comparés aux valeurs expérimentales. L'application de méthodes théoriques, telles que la dynamique moléculaire, a permis de déterminer les propriétés physicochimiques des deux médicaments antiémétiques. Les valeurs des propriétés calculées étaient assez proches des valeurs expérimentales, notamment le point d'ébullition, le point de fusion et la solubilité. Cette étude complémentaire renforce le choix de la modélisation moléculaire comme outil indispensable en chimie pharmaceutique pour le développement des médicaments, et conduit à une réduction du nombre d'expériences aux laboratoires.

Chapitre 04:

ETUDE COMPARATIVE DE LA SOLUBILITE DE QUELQUES MEDICAMENTS ANTIEMETIQUES PAR LA MODELISATION MOLECULAIRE

4.1. Introduction

Un antiémétique est un médicament qui agit contre les vomissements et les nausées, les plus utilisées sont la chlorpromazine, l'halopéridol, l'ondansétron et le métoclopramide. Plus spécifiquement, le métoclopramide est un antagoniste de la dopamine très soluble dans l'eau [369].

L'augmentation de la lipophilie des médicaments est une propriété pharmacodynamique hautement souhaitable car elle améliore l'activité des antiémétiques [370]. Cette tendance à l'augmentation de la lipophilie, en général, diminue la solubilité dans l'eau [371], mais a très peu d'effet sur la perméabilité (à condition que la lipophilie ne soit pas extrêmement élevée) [372].

La conception et la mise au point des médicaments présentant des propriétés de transport requises impliquent généralement la connaissance et l'étude de la solubilité dans l'eau des médicaments candidats. En effet, il est possible de réduire le nombre des molécules inappropriées si leur solubilité dans l'eau a été estimée avant la synthèse elle-même. Pour cela il faut identifier les paramètres influençant sur la solubilité d'une molécule.

La solubilité d'une molécule dans l'eau est étroitement liée à l'existence de donneurs de liaisons hydrogène (HBD) et d'accepteurs de liaisons hydrogène (HBA). En raison de leur omniprésence dans la chimie de la vie et de leurs propriétés uniques, les liaisons hydrogène jouent un rôle majeur dans la reconnaissance moléculaire. Cependant, les effets des solvants (eau) sur les molécules possédant une liaison hydrogène intramoléculaire [373] sont fortement influencés par la coopérativité du réseau des liaisons hydrogènes intermoléculaires [374]. Ainsi, la compétition entre les interactions intermoléculaires et intramoléculaires joue un rôle important dans des processus tels que le repliement et l'agrégation de protéines en solution [375]. À titre d'exemple, le désir de comprendre cette concurrence a conduit à des études détaillées sur l'effet de la nature [376] de la liaison hydrogène sur la solubilité du métoclopramide [377].

Les molécules polaires dont les atomes d'hydrogène sont liés de manière covalente à des éléments hautement électronégatifs (O, N, F) sont capables de former des liaisons hydrogène. Cela signifie que ce type de molécules est soluble dans les solvants polaires tels que l'eau, et que la présence de liaisons hydrogène est l'un des principaux facteurs déterminant l'augmentation de la solubilité de la molécule dans l'eau [378].

D'autre part, la modélisation moléculaire est devenue un outil précieux pour la détermination rapide des propriétés physicochimiques [379] et le calcul de la structure moléculaire de toute molécule [380]. La modélisation moléculaire permet de concevoir la structure de la molécule, ce qui aide à déterminer ses propriétés structurales et thermodynamiques [381].

Dans ce chapitre, les structures des molécules antiémétiques vont être construites, optimisées et analysées [382] afin de comparer les rôles des liaisons hydrogène inter et intramoléculaires dans l'augmentation de la solubilité dans l'eau [383]. Diverses techniques seront utilisées pour mettre en évidence et expliquer toutes les contributions physiques conduisant à une solubilité aqueuse élevée [384].

4.2. La solubilité des médicaments antiémétiques

La solubilité du métoclopramide est très élevée par rapport aux autres médicaments antiémétiques (à savoir l'ondansétron, la chlorpromazine et l'halopéridol), bien qu'elles sont des petites molécules possédant des atomes d'HBA et des cycles aromatiques. La solubilité des quatre médicaments antiémétiques étudiés dans cette partie, tirée de PubChem [385], est donnée dans le tableau 4.1.

Tableau 4-1. Solubilité des médicaments antiémétiques

Médicaments	La solubilité dans l'eau (mg/L)
Chlorpromazine	2,55 (24 °C)
Halopéridol	14 (25 °C)
Métoclopramide	200 (25 °C)
Ondansétron	0,3551 (25 °C)

4.3. Méthodes de calcul

4.3.1. Calcul COSMO-RS

COSMO-RS [386] peut être utilisé pour prédire diverses propriétés physicochimiques des molécules, telles que le diagramme d'équilibre de phase vapeur-liquide, les coefficients d'activité, le profil- σ , le potentiel- σ et la pression de vapeur [387]. Dans le cadre de ce travail, les calculs COSMO-RS ont été réalisés en deux étapes principales :

- ❖ Une optimisation géométrique des molécules a été réalisée à l'aide du module Dmol3 [388] par logiciel de modélisation Materials Studio 2017, en utilisant la fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de base DNP (fichier de base 4.4) [389].
- ❖ Les fichiers Cosmo produits lors de la première étape ont été utilisés par le logiciel COSMOtherm (version C30_1501) [390] pour le calcul du profil- σ et le potentiel- σ [391].

4.3.2. Calcul des énergies d'interaction et de solvation

La deuxième partie du travail comporte un calcul des énergies d'interaction et de solvation à 25 °C à l'aide du module Forcite de Materials Studio.

Tout d'abord, une boîte cubique (31,2 * 31,2 * 31,2 Å³) contenant une molécule de médicament avec 1000 molécules d'eau a été construite. Ensuite, la boîte créée a été soumise à un calcul Forcite de dynamique moléculaire avec un ensemble NVT (nombre d'atomes constante, volume constant et température constante) à 25 °C (rapport Q = 1, thermostat de type NHL (Nosé Hoover Langevin) et temps total de simulation de 10 Ps) [392]. Une optimisation finale de la géométrie a ensuite été réalisée pour déterminer les énergies d'interaction entre l'eau et les molécules de médicaments antiémétiques. L'énergie de solvation a été calculée comme la somme des contributions d'énergie idéale, électrostatique et de van der Waals. Il est à noter que chaque calcul de contribution nécessite 50000 pas pour l'équilibrage, 100000 pas pour la production et 5 pas pour le paramètre de couplage.

L'énergie d'interaction a été calculée par la relation suivante :

$$E_{Interaction} = E_{totale} - (E_{Médicament} + E_{Eau})$$

4.3.3. Calcul AIM

La troisième partie du calcul a été réalisée à l'aide de la théorie AIM (Atom In Molecules) [393] développée par Bader [394]. L'étude AIM fournit avantageusement une description topologique

d'une molécule, et plus particulièrement les liaisons chimiques qu'elle contient [395]. La description est basée sur l'étude de la densité électronique $\rho(r)$, qui peut être obtenue par la mécanique quantique ou expérimentalement [396]. La théorie AIM indique l'existence d'un lien entre deux atomes et le caractérise non pas sur une base géométrique mais sur la base de critères électroniques [397]. L'existence d'une liaison chimique entre une paire d'atomes est conditionnée par la présence d'un point critique [398].

La nature de cette liaison [399] peut être décrite par la valeur de la densité électronique $\rho(r)$ [400] et du laplacien de la densité électronique, $\nabla^2\rho(r)$ [401]. Les liaisons hydrogène sont caractérisées par une faible valeur de $\rho(r)$ et des valeurs positives de $\nabla^2\rho(r)$ [402], tandis que des valeurs élevées de $\rho(r)$ et des valeurs négatives de $\nabla^2\rho(r)$ indiquent la présence d'une liaison covalente [403].

$G(r)$ et $V(r)$ correspondent aux énergies cinétique et potentielle. $G(r)$ est une entité positive et $V(r)$ est une entité négative. Le rapport $(|V|/G)$ caractérise la compétition qui existe au sein du système entre sa capacité à grouper les électrons $V(r)$ et sa capacité à les diluer grâce à la mobilité électronique $G(r)$ [393]. Si le rapport $|V|/G$ est supérieur à 1, on dit que l'interaction est établie avec un excès de concentration de charge électronique et l'inverse est vrai pour des valeurs inférieures à 1. Dans le premier cas, la densité d'énergie totale $H(r) = V(r) + G(r)$ [393] doit être négatif et positif dans le second cas.

Selon les valeurs de cet indicateur, les interactions peuvent être classées en trois types :

- ❖ $|V|/G < 1$ (interactions dites à couche fermée pure) ;
- ❖ $1 < |V|/G < 2$ (interactions dites à couche fermée mais avec un certain degré de partage électronique) [404] ;
- ❖ $|V|/G > 2$ (interactions dites de couche partagée).

Les interactions intermoléculaires appartiennent aux deux premiers types et les covalentes au troisième [398]. En général, la valeur de $(|V|/G)$ diminue avec la distance d'interaction [405].

Dans l'étude AIM, le logiciel ADF (Amsterdam Density Functional) a été utilisé. Les optimisations géométriques ont été réalisées à l'aide de la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) [380]. Les effets de l'échange et de la corrélation [406] ont été décrits à l'aide de la fonction fonctionnelle HYBRID-B3LYP (Becke à 3 paramètres, Lee, Yang et Parr) [407] avec l'ensemble de base def-TZVP [408].

4.4. Résultats et discussion

4.4.1. Confirmation des données géométriques

La géométrie de la molécule du métoclopramide a été obtenue lorsque le minimum d'énergie global est atteint (-10,295 Ha : le point bleu dans la figure 4-1 représente l'énergie de la conformation la plus stable).

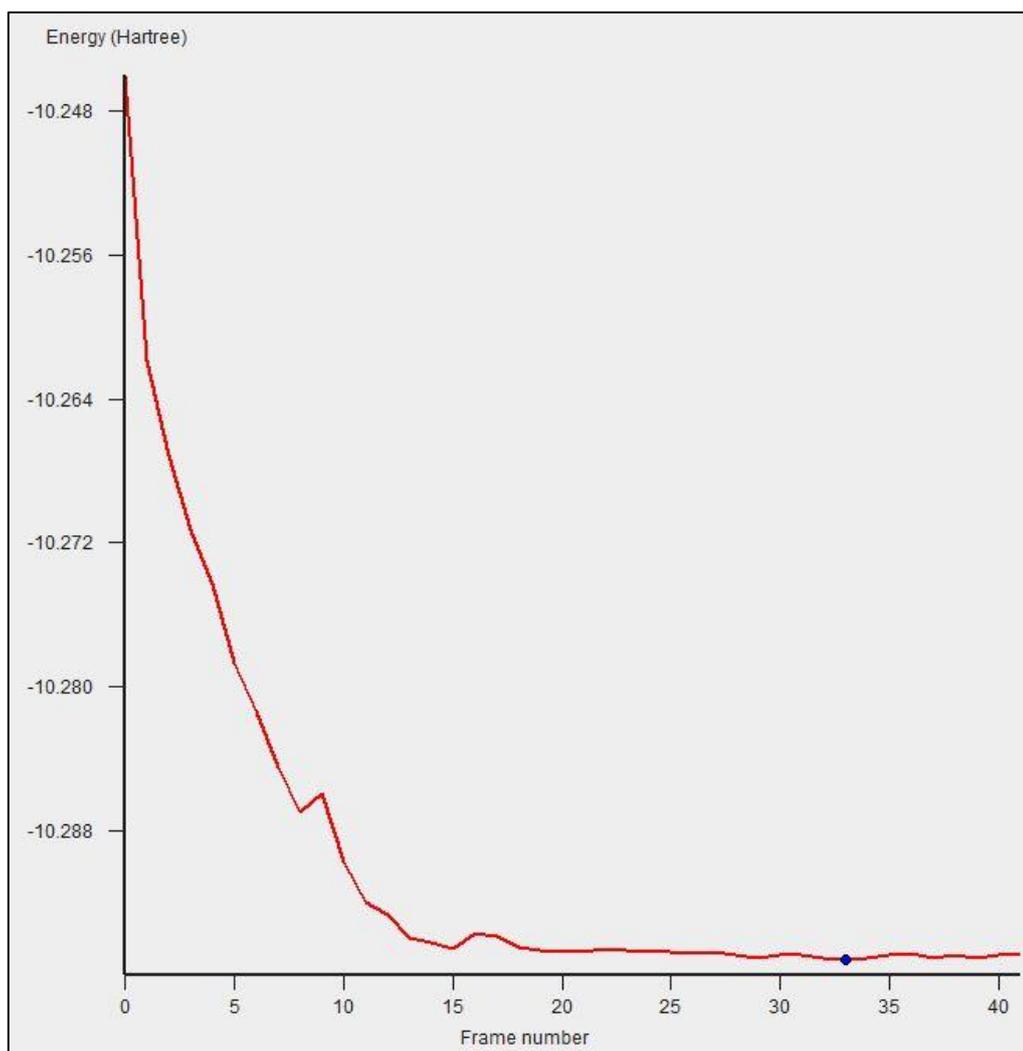


Figure 4-1. Energies des conformations du métoclopramide

Afin de valider la similarité de la structure obtenue par modélisation moléculaire (présenté dans la figure 4-2) avec celle de la bibliographie, des données géométriques de la molécule du métoclopramide (longueurs des liaisons, angles de valence et angles de torsion) sont calculés et comparés avec ceux obtenus expérimentalement.

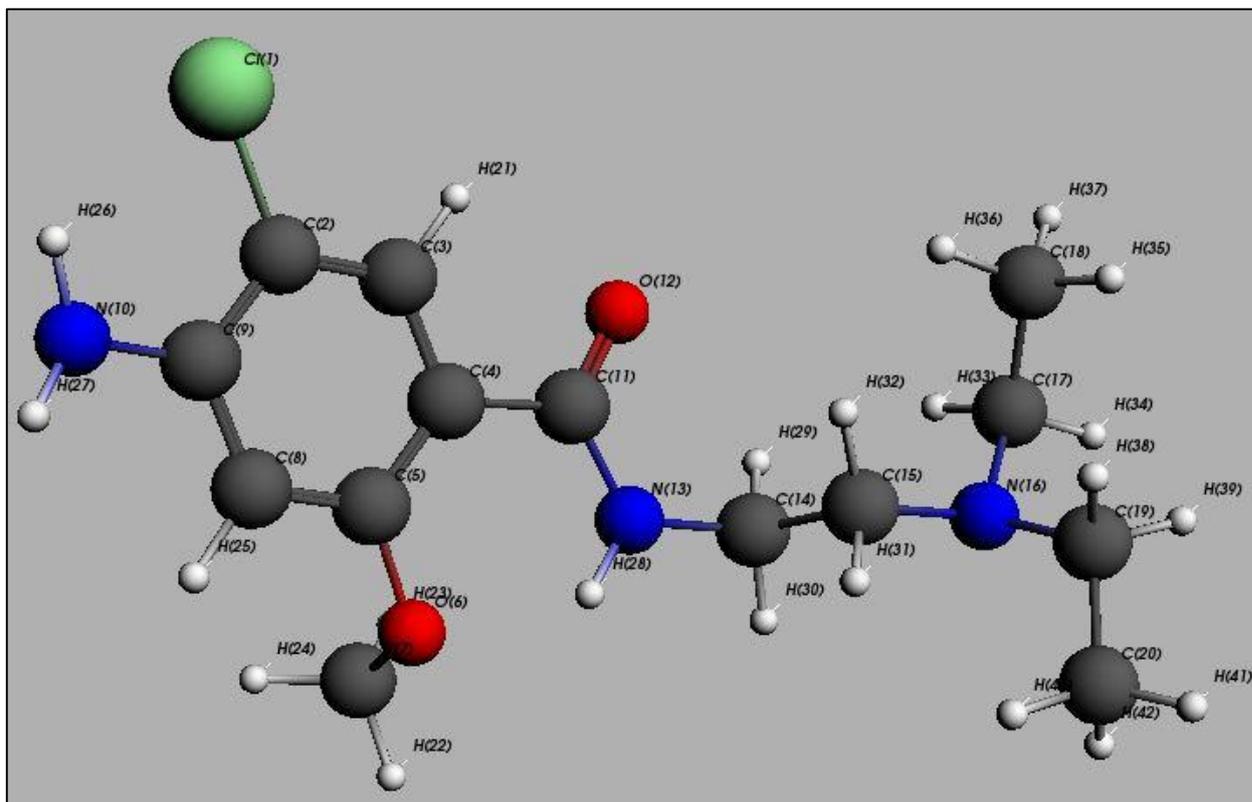


Figure 4-2. Forme développée de la molécule du métoclopramide

Les tableaux 4-2, 4-3 et 4-4 présentent les données cristallographiques de la structure du métoclopramide respectivement : les longueurs des liaisons (Å°), les angles de valence ($^\circ$) et les angles de torsion ($^\circ$).

Tableau 4-2. Longueurs des liaisons du métoclopramide

Les liaisons		Valeur Calculée (Å°)	Valeur théorique (Å°)
1	Cl(1) C(2)	1,764	1,736
2	C(2) C(3)	1,382	1,381
3	C(2) C(9)	1,403	1,386
4	C(3) C(4)	1,393	1,375
5	C(4) C(5)	1,4	1,405
6	C(4) C(11)	1,505	1,508
7	C(5) C(8)	1,386	1,395
8	C(5) O(6)	1,38	1,346
9	C(7) O(6)	1,439	1,426
10	C(8) C(9)	1,4	1,378
11	C(9) N(10)	1,385	1,365
12	C(11) O(12)	1,228	1,227
13	C(11) N(13)	1,362	1,316
14	N(13) C(14)	1,459	1,458

15	C(14)	C(15)	1,534	1,514
16	C(15)	N(16)	1,139	1,146
17	N(16)	C(17)	1,465	1,443
18	N(16)	C(19)	1,462	1,459
19	C(17)	C(18)	1,537	1,504
20	C(19)	C(20)	1,527	1,502
21	C(3)	H(21)	0,798	0,81
22	C(7)	H(22)	0,97	0,97
23	C(7)	H(23)	1,091	1,05
24	C(7)	H(24)	1,093	1,12
25	C(8)	H(25)	0,828	0,82
26	N(10)	H(26)	1,008	0,95
27	N(10)	H(27)	0,666	0,66
28	N(13)	H(28)	0,845	0,83
29	C(14)	H(29)	0,894	0,9
30	C(14)	H(30)	1,093	1,13
31	C(15)	H(31)	1,098	1,05
32	C(15)	H(32)	1,092	1,02
33	C(17)	H(33)	0,9	0,89
34	C(17)	H(34)	0,922	0,93
35	C(18)	H(35)	1,092	1,04
36	C(18)	H(36)	0,866	0,86
37	C(18)	H(37)	1,001	0,99
38	C(19)	H(38)	0,988	0,98
39	C(19)	H(39)	0,888	0,89
40	C(20)	H(40)	1,092	1,05
41	C(20)	H(41)	1,002	0,94
42	C(20)	H(42)	0,853	0,85

Tableau 4-3. Angles de valence du métoclopramide

Angles entre 3 atomes				Valeur Calculée (°)	Valeur théorique (°)
1	C(4)	C(5)	C(8)	120,6	119,3
2	C(5)	C(8)	C(9)	121,7	122,7
3	C(8)	C(9)	C(2)	117,0	117,2
4	C(9)	C(2)	C(3)	121,4	120,8
5	C(2)	C(3)	C(4)	121,3	122,4
6	C(3)	C(4)	C(5)	117,9	117,5
7	C(11)	C(4)	C(5)	124,3	126,2
8	C(11)	C(4)	C(3)	117,8	116,2
9	O(6)	C(5)	C(4)	121,6	118,3
10	O(6)	C(5)	C(8)	117,8	112,4
11	C(5)	O(6)	C(7)	114,3	118,9
12	N(10)	C(9)	C(8)	120,9	121,6
13	N(10)	C(9)	C(2)	122,0	121,1
14	Cl(1)	C(2)	C(9)	119,4	119,6
15	Cl(1)	C(2)	C(3)	119,2	119,5
16	C(4)	C(11)	N(13)	127,8	128,6
17	C(4)	C(11)	O(12)	120,9	119,3
18	O(12)	C(11)	N(13)	121,3	122,2
19	C(11)	N(13)	C(14)	129,0	121,9
20	N(13)	C(14)	C(15)	111,5	109,5
21	C(14)	C(15)	N(16)	111,7	113,8
22	C(15)	N(16)	C(17)	114,3	109,8
23	C(15)	N(16)	C(19)	114,8	109,9
24	C(17)	N(16)	C(19)	114,1	110,8
25	N(16)	C(17)	C(18)	116,8	115,6
26	N(16)	C(19)	C(20)	113,2	112,6

Tableau 4-4. Angles de torsion du métoclopramide

Angles de torsion entre 4 atomes					Valeur Calculée (°)	Valeur théorique (°)
1	C(4)	C(11)	N(13)	C(14)	174,6	177,7
2	C(11)	N(13)	C(14)	C(15)	177,2	175,3
3	N(13)	C(14)	C(15)	N(16)	76,4	71,1
4	C(14)	C(15)	N(16)	C(17)	84,8	81,0
5	C(14)	C(15)	N(16)	C(19)	150,8	156,9
6	C(15)	N(16)	C(17)	C(18)	172,1	170,6
7	C(15)	N(16)	C(19)	C(20)	73,7	74,3

D'après les tableaux précédents, on peut dire que la structure d'énergie minimale obtenue par les calculs DFT du composé étudié correspond très bien à la structure cristalline obtenue expérimentalement [409]. Il n'y a pas de différence notable entre les résultats théoriques et expérimentaux.

4.4.2. L'étude COSMO-RS

Dans COSMO-RS, les polarités positives sont représentées par des valeurs négatives de profil- σ , et les valeurs positives représentent des polarités négatives. Un profil- σ étroit indique un caractère moins polaire par rapport aux espèces ayant un profil- σ large [410]. La figure 4-3 montre les pics du profil- σ dans les régions HBD [411], non polaire et HBA [412]. En général, l'eau peut jouer à la fois un rôle : HBD et HBA.

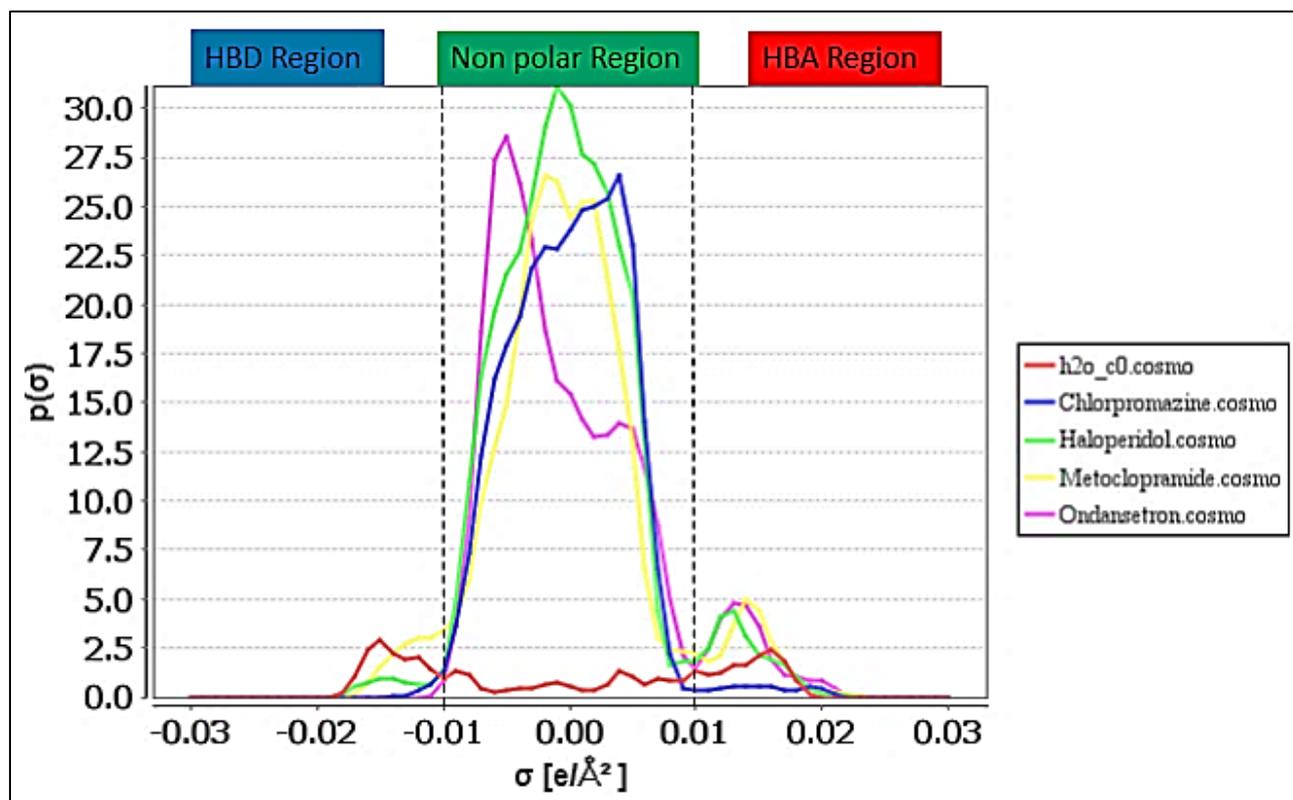


Figure 4-3. Profil- σ de l'eau, chlorpromazine, halopéridol, métoclopramide et ondansétron

Le pic dans la région $+0.012 < \sigma < +0.022 e.\text{Å}^{-2}$ est caractéristique de l'atome d'oxygène de l'eau (représenté en rouge sur la Figure 4-4_eau) qui se comporte comme un HBA. L'hydrogène du groupe OH présente une polarité négative (couleur bleue) dans la région de $-0.018 < \sigma < -0.010 e.\text{Å}^{-2}$ [413]. Les pics faibles d'eau dans la région non polaire ($-0.0085 < \sigma < +0.0085 e.\text{Å}^{-2}$: couleur verte) expliquent la faible affinité de l'eau pour les molécules non polaires [414].

Les molécules antiémétiques présentent des pics significatifs dans la région non polaire, ce qui signifie que la partie majeure de la surface de ces molécules a un caractère non polaire par rapport à l'eau. Le large pic dans la région $-0.0085 < \sigma < 0.0085 \text{ e.}\text{\AA}^{-2}$ est caractéristique des groupes CH₂ et CH₃. Les pics situés dans la région $0.012 < \sigma < 0.020 \text{ e.}\text{\AA}^{-2}$ sont caractéristiques des atomes chargés négatifs (N et O pour l'ondansétron ; O pour le métoclopramide ; O et N pour l'halopéridol ; et N pour la chlorpromazine). Le pic situé à $+0.016 \text{ e.}\text{\AA}^{-2}$ correspond aux atomes d'oxygène du métoclopramide. De plus, les pics situés dans la région $-0.020 < \sigma < -0.012 \text{ e.}\text{\AA}^{-2}$ correspondent à la charge positive d'atomes d'hydrogène.

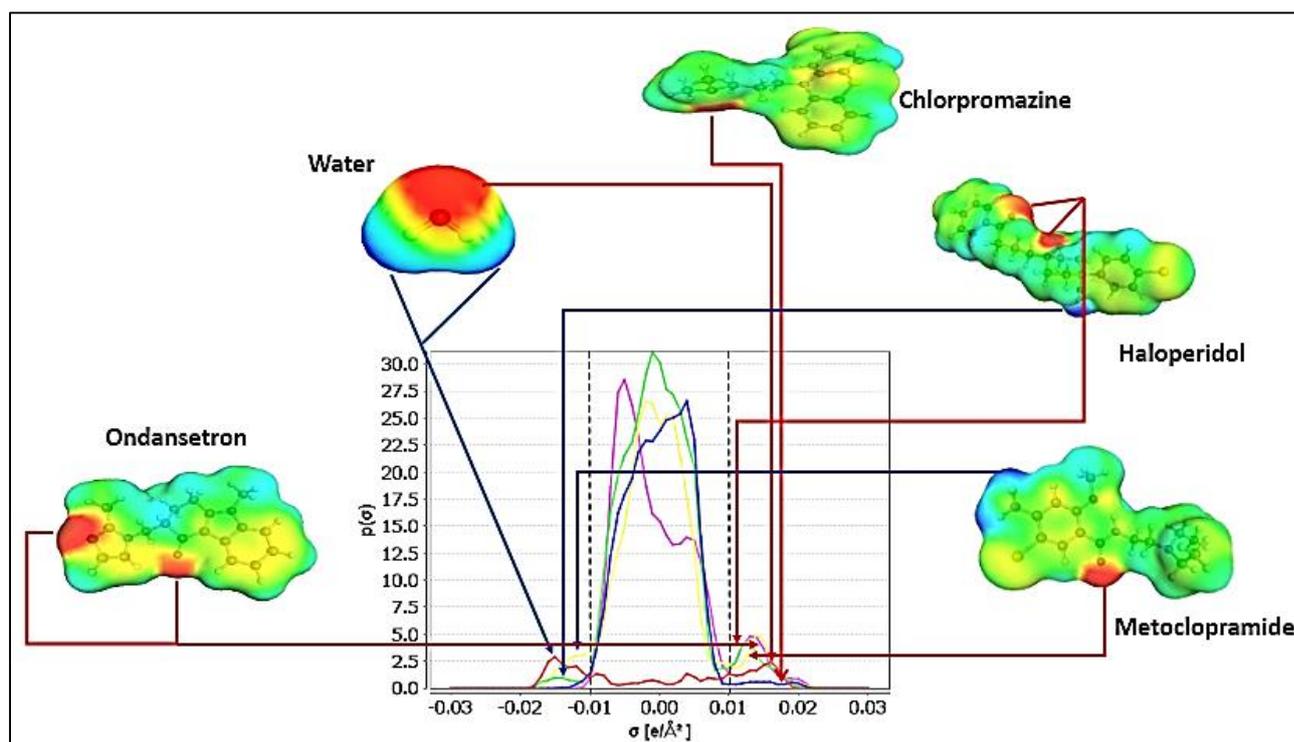


Figure 4-4. Densité de charge de l'eau, la chlorpromazine, l'halopéridol, métoclopramide et l'ondansétron

Dans la figure 4-5, les potentiels- σ des médicaments antiémétiques montrent une forte affinité pour les HBD. L'ondansétron et la chlorpromazine ne montrent aucune affinité pour les HBA, le métoclopramide présente une affinité modérée, tandis que l'halopéridol présente une bonne affinité.

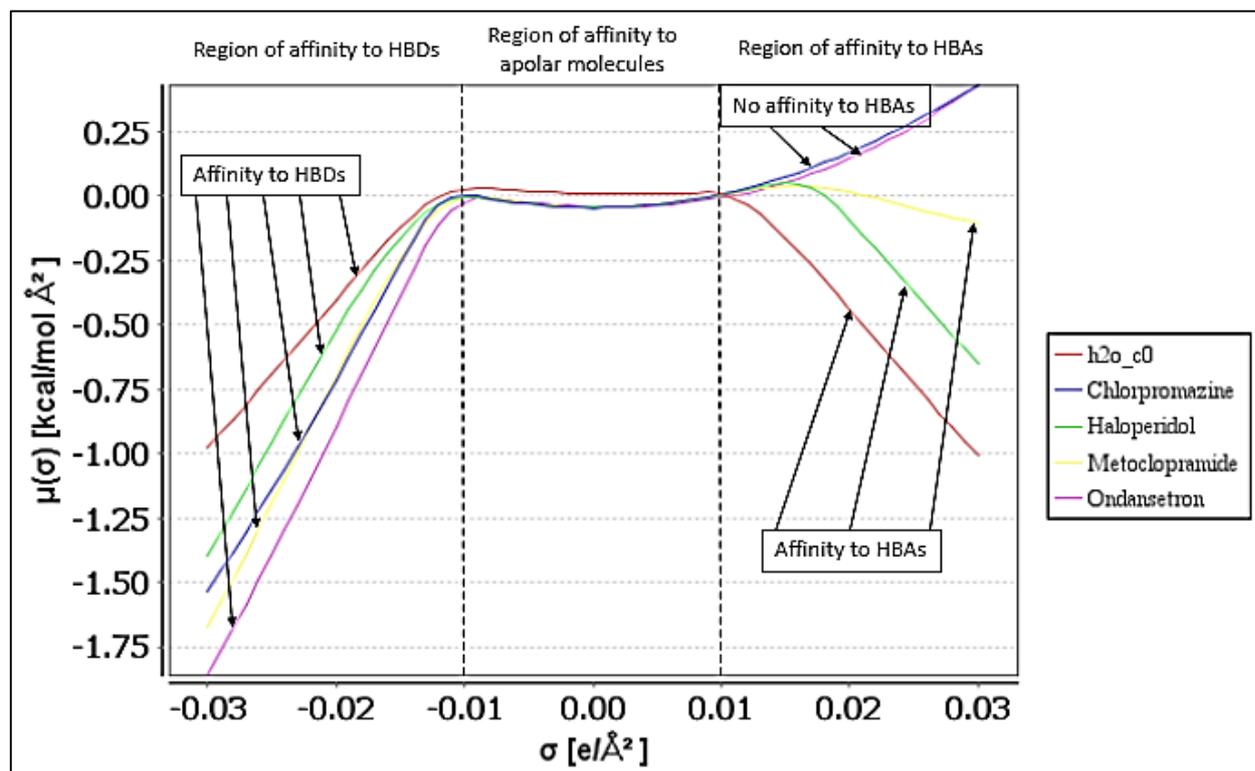


Figure 4-5. Potentiel- σ de l'eau, la chlorpromazine, l'halopéridol, métoclopramide et l'ondansétron

4.4.3. La réactivité

Les valeurs de ξ_{HOMO} et ξ_{LUMO} figurent dans le tableau 4-5, qui présente des valeurs proches des énergies HOMO et LUMO, indiquant une tendance quasi équivalente à accepter ou à donner des électrons par les molécules [415]. Les potentiels chimiques des quatre molécules sont très proches les unes des autres, indiquant qu'ils ont une tendance comparable à s'échapper des électrons d'un système à l'équilibre (légèrement plus élevé pour l'halopéridol) [416]. La même remarque a été observée pour l'indice d'électrophilicité.

Les quatre molécules se sont avérées très similaires également en termes de η , comme l'indiquent leurs valeurs proches, la dureté globale du métoclopramide est la plus élevée, ce qui reflète sa stabilité plus élevée [417]. Le métoclopramide et l'ondansétron présentent les moments dipolaires les plus importants par rapport à la chlorpromazine [418] et à l'halopéridol [419]. La différence dans les moments dipolaires de ces molécules peut être due à la différence dans la distribution des atomes (en particulier les plus électronégatifs) dans leurs structures [420]. À son tour, la valeur élevée du moment dipolaire du métoclopramide par rapport à la chlorpromazine et à l'halopéridol, ainsi que la présence des liaisons hydrogène peuvent augmenter son interaction avec des molécules polaires telles que l'eau, ce qui explique sa solubilité aqueuse plus élevée [421].

Tableau 4-5. $\xi_{(HOMO)}$, $\xi_{(LUMO)}$ μ , η , ω et D de la molécule du métoprolamide

Energies	Chlorpromazine	Halopéridol	Métoclopramide	Ondansétron
ξ_{HOMO} (Ha)	-0,1823	-0,2140	-0,2039	-0,2073
ξ_{LUMO} (Ha)	-0,0275	-0,0606	-0,0160	-0,0381
μ (Ha)	-0,1049	-0,1373	-0,1099	-0,1227
η (Ha)	0,0774	0,0767	0,0940	0,0846
ω (Ha)	0,0711	0,1230	0,0643	0,0890
D (Debye)	2,7217	2,4441	3,7899	6,8473

4.4.4. Les énergies d'interaction et de solvation

Pour former une solution, les molécules de soluté doivent se disperser au sein des molécules de solvant [422], créant de nouvelles interactions avec elles et remplaçant celles entre particules de soluté [423]. Les énergies d'interaction entre certains médicaments antiémétiques et l'eau sont représentées dans le tableau 4-6.

Tableau 4-6. Énergies d'interaction et de solvation des médicaments antiémétiques dans l'eau

Energies (kcal/mol)		Chlorpromazine	Halopéridol	Métoclopramide	Ondansétron
E_{totale} (Energie totale du médicament + eau)		-11,868 10^3	-11,937 10^3	-11,921 10^3	-11,778
$E_{\text{Médicament}}$ (Energie du médicament)		-12,435	-33,382	-19,896	116,823
E_{eau} (Energie de l'eau)		-11,810 10^3	-11,843 10^3	-11,840 10^3	-11,841 10^3
E_I (Energie d'interaction)		-45,489	-59,990	-61,288	-54,101
Contributions d'énergie libre de solvation	Contribution d'énergie libre idéale	-4,458	6,970	19,336	-0,118
	Contribution d'énergie libre de Van der Waals	5,655	9,592	7,003	7,739
	Contribution d'énergie libre électrostatique	-1,944	-17,456	-29,854	-8,132
Energie libre de solvation		-0,747	-0,894	-3,515	-0,511

Le métoprolamide présente l'énergie d'interaction la plus élevée avec l'eau, comparativement à la chlorpromazine, l'ondansétron et l'halopéridol. Ce résultat est compatible avec sa solubilité dans l'eau largement supérieure à celle des autres médicaments antiémétiques.

L'énergie libre de solvation d'un soluté en solution est un paramètre thermodynamique important pour caractériser sa solubilité dans un solvant donné [424], et par conséquent, déterminante dans le choix des médicaments pharmacologiquement efficaces. En général, une valeur élevée d'énergie de solvation correspond à une solubilité élevée [425]. Les énergies de solvation des médicaments antiémétiques représentés dans le tableau 4-6 considèrent le métoclopramide comme le médicament le plus approprié parmi les médicaments antiémétiques étudiés.

4.4.5. Discussion des charges de Fukui

Les charges de Fukui présentent un outil largement utilisé pour l'interprétation de la structure interne des orbitales moléculaires [426]. Ils jouent également un rôle important dans l'application des calculs de la chimie quantique aux systèmes moléculaires [427].

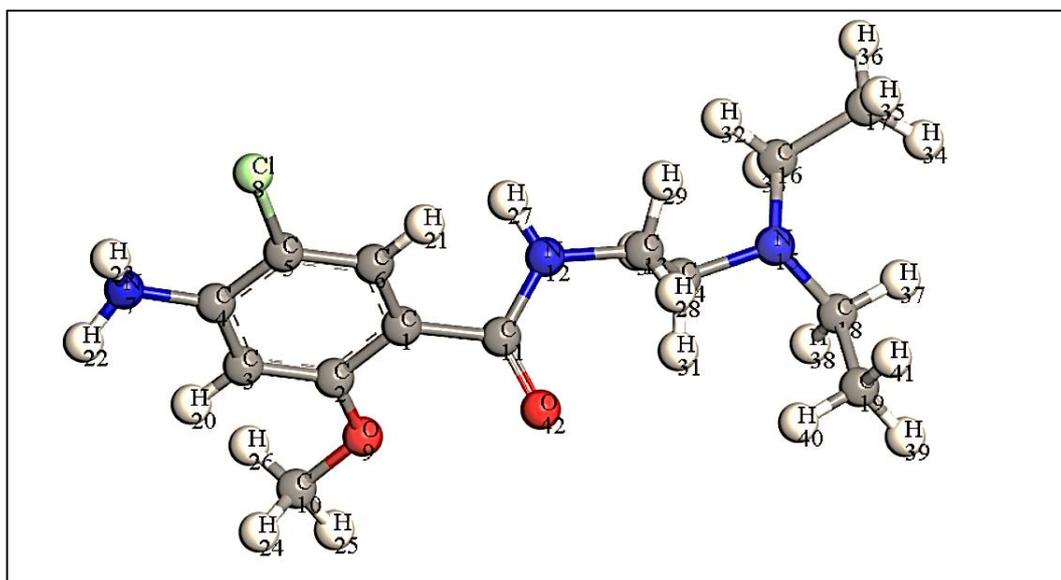


Figure 4-6. Représentation des numéros des atomes du métoclopramide pour le calcul AIM

Le but de l'analyse des charges de Fukui est de déterminer quelles charges atomiques sont impliquées dans la stabilisation de la molécule, (les numéros des atomes sont indiqués dans la figure 4-6).

Dans le tableau 4-7, les charges de Fukui pour chaque atome de la molécule du métoclopramide sont déterminées à l'aide de la fonctionnelle DFT.

Tableau 4-7. Charges de Fukui de la molécule du métoclopramide

L'atome		Fukui (+)	Fukui (-)
C	1	0,060	0,034
C	2	0,020	0,023

C	3	0,060	0,012
C	4	0,081	0,021
C	5	-0,011	0,023
C	6	0,103	0,007
N	7	0,037	0,051
Cl	8	0,101	0,076
O	9	0,005	0,027
C	10	-0,030	-0,020
C	11	0,042	0,018
N	12	0,023	-0,012
C	13	-0,021	-0,015
C	14	-0,003	-0,025
N	15	-0,005	0,136
C	16	-0,013	-0,031
C	17	-0,003	-0,024
C	18	-0,008	-0,038
C	19	-0,004	-0,023
H	20	0,060	0,032
H	21	0,065	0,029
H	22	0,044	0,031
H	23	0,036	0,025
H	24	0,027	0,022
H	25	0,039	0,022
H	26	0,027	0,019
H	27	0,027	0,014
H	28	0,019	0,032
H	29	0,032	0,026
H	30	0,004	0,056
H	31	0,017	0,019
H	32	-0,005	0,032
H	33	0,016	0,067
H	34	0,013	0,026
H	35	0,005	0,023
H	36	0,012	0,040
H	37	0,017	0,043
H	38	0,011	0,066
H	39	0,020	0,041
H	40	-0,017	0,018
H	41	0,009	0,027
O	42	0,087	0,035

Selon le tableau 4-7, l'atome d'oxygène O42 a la plus haute charge parmi les atomes électronégatifs susceptibles de former des liaisons hydrogène, et l'atome d'hydrogène H27 est le moins chargé parmi tous les atomes d'hydrogène, ces deux remarques nous montrent que les deux atomes O42 et H27 peuvent former des liaisons hydrogène [428] avec d'autre molécules. Les interactions de type (H-bond) sont très importantes dans les systèmes contenant des atomes d'hydrogène fortement polaires en tant que donneurs et des paires isolées hétéroatomiques polaires en tant qu'accepteurs [429].

4.4.6. L'analyse AIM

Pour le métoclopramide, une analyse AIM supplémentaire a été réalisée afin de comprendre en profondeur les propriétés des interactions intramoléculaires. En particulier, l'analyse AIM a été réalisée pour déterminer s'il existait une liaison entre O9 et H27 (les numéros des atomes sont indiqués dans la figure 4-6) et, le cas échéant, pour en définir sa nature [430]. Les valeurs calculées de la densité électronique $\rho(r)$ et du laplacien $\nabla^2\rho(r)$ présentées dans le tableau 4-8 montrent la possibilité de l'existence d'une telle liaison entre H27 et O9 [431]. L'analyse AIM du métoclopramide a confirmé la présence d'une seule liaison hydrogène intramoléculaire [432] représentée par le point critique de la liaison BCP1 sur la figure 4-7 (correspondant à une faible valeur de $\rho(r)$ et à une valeur positif de $\nabla^2\rho(r)$) [433].

Tableau 4-8. Point critique de liaison (BCP) du métoclopramide

Liaison	Point critique	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$H(r)$	$ V /G$
O-H	BCP1	0,0341	0,1363	0,0006	0,9827

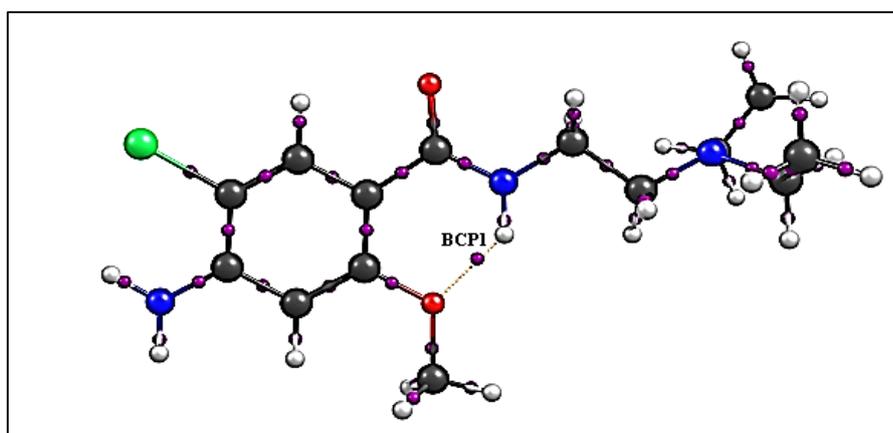


Figure 4-7. Représentation du point critique calculé par AIM pour le métoclopramide

O : grosses sphères rouges ; N : sphères bleues ; C : sphères noires ; Cl : grande sphère verte ; BCP1 : petites sphères roses

La même analyse AIM appliquée à une molécule du métoclopramide entourée de molécules d'eau (Figure 4-8 et Tableau 4-9) a montré trois points critiques de liaison avec les molécules d'eau entourées :

- ❖ Le premier est situé entre l'atome d'oxygène O42 et l'atome d'hydrogène de la molécule d'eau (BCP59). Le point critique est caractérisé par un laplacien $\nabla^2\rho(r)$ positif, une valeur positive de $H(r)$ et $|V|/G < 1$, indiquant une faible liaison hydrogène (interactions en couche fermée pure) [434] ;
- ❖ Le seconde se situe entre l'atome d'hydrogène H27 et l'atome d'oxygène de la molécule d'eau (BCP62). Le point critique est caractérisé par un laplacien $\nabla^2\rho(r)$ positif, une valeur négative de $H(r)$ et $|V|/G > 1$, indiquant une forte liaison hydrogène (interactions de la couche fermée avec un certain degré de partage électronique) [434] ;
- ❖ La troisième interaction possible est la liaison entre l'atome d'oxygène O42 et une autre molécule d'eau entourée (BCP60). Le BCP60 est caractérisé par un laplacien $\nabla^2\rho(r)$ positif, une valeur négative de $H(r)$ et $|V|/G > 1$, indiquant une forte liaison hydrogène. Cette liaison contribue normalement à augmenter la solubilité du métoclopramide en fonction de sa valeur de $|V|/G$ la plus élevée [393].

Pour les trois BCP, le $|\lambda_1/\lambda_3| < 1$ correspond à une raréfaction de la densité électronique dans l'espace interatomique. De plus, le critère de stabilité de la liaison ε est plutôt petit, ce qui indique que cette liaison est stable [398].

La première molécule d'eau interagirait plutôt avec l'hydrogène H27 (liaison hydrogène forte) au lieu de l'atome d'oxygène O42 (interaction faible). Il a également été remarqué que le BCP62 est plus stable ($\varepsilon = 0.0584$) que le BCP59 ($\varepsilon = 0.0832$) [435].

De plus, il a été constaté que le BCP60 avait une densité électronique ($\rho(r)=0.045$) supérieure à celle du BCP59 ($\rho(r)=0.023$). La liaison hydrogène intramoléculaire s'avère faible ($V/G < 1$, Tableau 4-8 et Figure 4-7), alors que les liaisons hydrogène intermoléculaires avec de l'eau sont plus fortes ($|V|/G > 1$), à l'exception du BCP59 (Tableau 4-9 et Figure 4-8) [431].

Tableau 4-9. Points critiques des liaison (BCP) pour le métoclopramide entouré par des molécules d'eau

Point critique	BCP59	BCP60	BCP62
Liaison	O-H ^{w1} ---O(42)	O-H ^{w2} ---O(42)	H-O ^{w1} ---H(27)
$\rho(r)$	0,0223	0,0450	0,0351
$\nabla^2(\rho(r))$	0,0730	0,1251	0,1014
λ_1	-0,0288	-0,0789	-0,0520
λ_2	-0,0266	-0,0761	-0,0491
λ_3	0,1284	0,2801	0,2027
G(r)	0,0172	0,0372	0,0277
V(r)	-0,0162	-0,0431	-0,0301
H(r)	0,0010	-0,0059	-0,0024
V /G	0,9414	1,1592	1,0850
$\left \frac{\lambda_1}{\lambda_3} \right $	0,2241	0,2815	0,2566
ε	0,0832	0,0360	0,0584

^{w1, w2} : molécules d'eau 1 and 2 ;
 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$: valeurs d'éléments de courbure; $\left| \frac{\lambda_1}{\lambda_3} \right|$: le rapport des éléments de courbure ;
 $\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1$

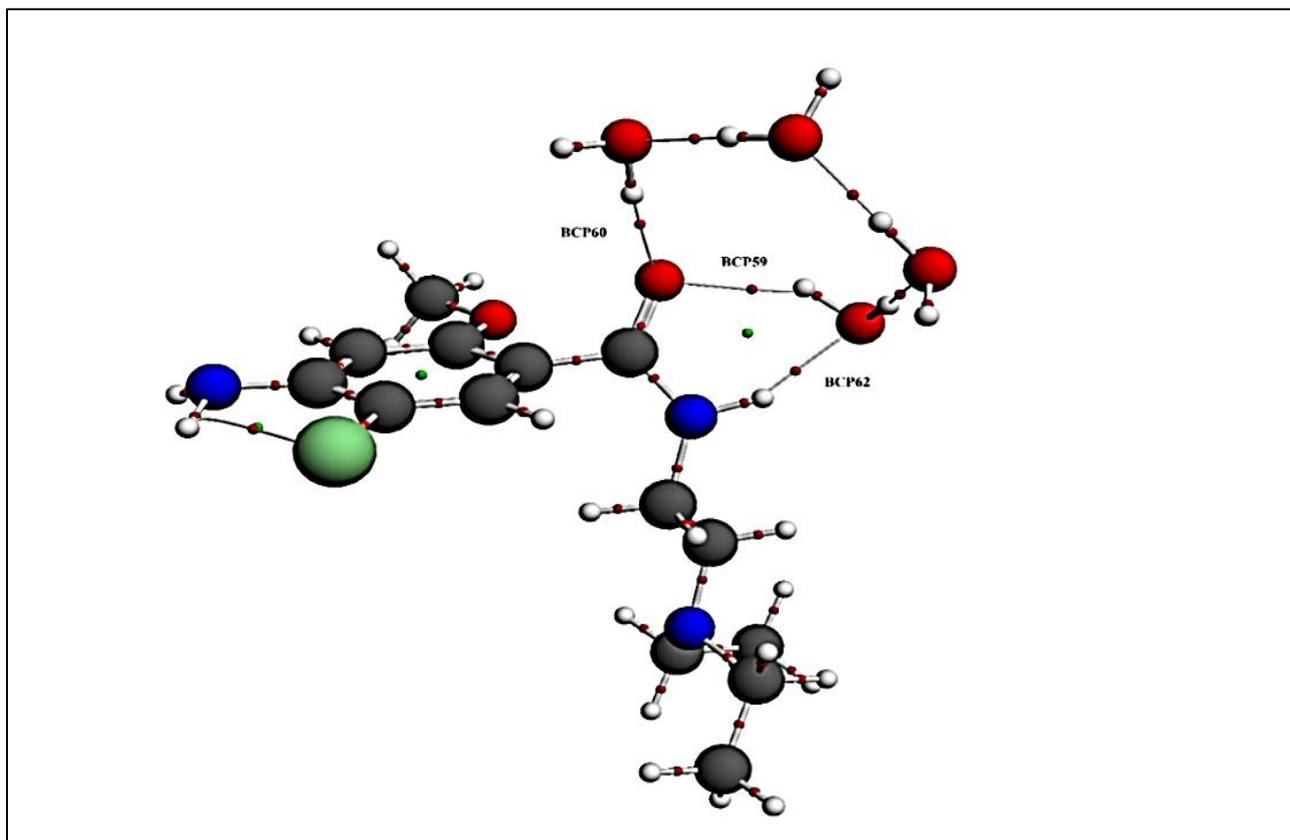


Figure 4-8. Graphique du calcul AIM pour le métoclopramide entouré par des molécules d'eau
O : grosses sphères rouges ; N : sphères bleues ; C : sphères noires ; Cl : grande sphère verte ; BCPs : petites
sphères rouges ; indices des points critiques (RCPs) : petites sphères vertes

4.5. Conclusions

Dans ce travail, quatre médicaments antiémétiques (la chlorpromazine, l'halopéridol, l'ondansétron et le métoclopramide) ont été étudiés en termes de propriétés thermodynamiques et d'interaction capables d'expliquer leur solubilité dans l'eau. En particulier, le métoclopramide est l'un des antiémétiques les plus utilisés et le plus solubles dans l'eau. Son utilisation est justifiée par sa grande solubilité, par rapport aux autres antiémétiques. Pour ces raisons, des recherches supplémentaires visant à une compréhension plus profonde de la nature des interactions intramoléculaires ont été spécifiquement menées sur cette molécule. Dans le présent travail, une nouvelle approche par informatique a été développée en utilisant les énergies d'interaction et de solvation pour montrer les principaux facteurs physiques qui rendent la solubilité du métoclopramide supérieure à celle d'autres médicaments antiémétiques. La mise en œuvre de COSMO-RS, ainsi que l'étude AIM, ont permis d'expliquer avec succès les propriétés de solubilité. Ils ont montré que le moment dipolaire plus élevé du métoclopramide par rapport à d'autres médicaments antiémétiques, outre les interactions des liaisons hydrogène avec l'eau (l'atome d'hydrogène H27 avec l'atome d'oxygène d'une molécule d'eau et O42 avec les atomes d'hydrogène de deux molécules d'eau), sont probablement responsable de la plus grande solubilité du métoclopramide. La liaison hydrogène intramoléculaire apparaissant entre H27 et O9 est en effet remplacée par une liaison hydrogène avec les molécules d'eau entourées.

Chapitre 05:

DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX MEDICAMENTS A ACTIVITE ANTIEMETIQUE PAR LA MODELISATION MOLECULAIRE

5.1. Introduction

Les vomissements et les nausées sont parmi les maladies les plus connues dans le monde [436]. La physiologie de ces maladies est mal comprise [437]. Cependant, il est connu que le SNC est impliqué dans l'organisation du réflexe de vomissement [438], et la dopamine - un neurotransmetteur essentiel du SNC [439]- est l'un des récepteurs ciblés utilisés dans le traitement de ces maladies [440]. Les cliniciens peuvent prévenir et traiter les nausées et les vomissements en utilisant des médicaments antiémétiques qui se lient aux récepteurs concernés [441], et les médicaments couramment utilisés dans le traitement sont des antagonistes sélectifs de la dopamine D3 [442], ayant une forte affinité pour le ligand GPCR [443].

L'éticlopride (5-chloro-3-ethyl-N-[[*(2S)*]-1-ethyl-2-pyrrolidinyl]methyl]-2-hydroxy-6-methoxy benzamide) [444] est un dérivé de benzamide substitué [445], qui présente une haute affinité et sélectivité pour les récepteurs de la dopamine D2/D3 [446]. Initialement, il a été développé comme agent antipsychotique potentiel, mais maintenant il est utilisé principalement pour la recherche pharmacologique [447]. La structure développée de la molécule d'éticlopride est représentée sur la figure 5-1 [448].

Différentes études de recherche en chimie médicinale ont conclu que la modification des radicaux libres d'une molécule peut moduler son activité biologique [449], pour concevoir des molécules avec différents radicaux libres, plusieurs programmes peuvent être utilisés, le plus convenable est SeeSAR.

L'objectif de ce travail est d'utiliser certaines méthodes numériques pour la conception moléculaire et la prédiction des propriétés pour un criblage rapide des molécules qui peuvent être utilisées dans le traitement des vomissements et des nausées, limitant ainsi les procédures longues et coûteuses associées à la synthèse de nouveaux médicaments antiémétiques.

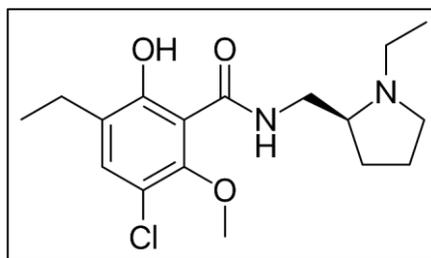


Figure 5-1. Structure de la molécule d'éticlopride

5.2. Construction des molécules dérivées de l'éticlopride

PDB est une collection mondiale de données de structure 3D de macromolécules biologiques telles que les protéines [450]. Ces structures sont essentiellement déterminées par spectroscopie RMN ou cristallographie des rayons X [451]. Ces données expérimentales sont déposées dans la PDB par des biologistes et biochimistes du monde entier avec un accès public [452].

La structure du site récepteur de la dopamine D3 en complexe avec un antagoniste sélectif D2/D3 (l'éticlopride) peuvent être téléchargés à partir de PDB en tant que fichier 3pbl.pdb [448].

Le logiciel SeeSAR permet de visualiser facilement les structures 3D des ligands et des protéines et également d'identifier les interactions qui conduisent à une affinité élevée [308], c'est le programme le plus utilisé pour la conception basée sur la structure, facilitant ainsi la collaboration entre les modélisateurs informatiques et les chimistes spécialisés en médecine [309].

Le but de la présente étude est d'utiliser le logiciel SeeSAR [453] dans la conception de 126 molécules dérivées de l'éticlopride qui peuvent être utilisées dans le traitement des vomissements et des nausées. Parmi les 126 molécules construites, seulement celles ayant une probabilité de fixation dans le site récepteur ciblé seront considérées dans l'évaluation de l'affinité pour le ligand GPCR.

Afin d'obtenir un nombre élevé de molécules avec des structures proches à celle de l'éticlopride, ayant une haute affinité et sélectivité vers le site récepteur de la dopamine D3, plusieurs modifications chimiques de la structure de la molécule mère ont été proposées. Ces modifications ont été effectuées en 4 positions (R_1 , R_2 , R_3 , R_4 sur la figure 5-2) en utilisant le logiciel SeeSAR 5.5 [454] où il est possible de visualiser l'interaction [455] entre la molécule développée avec le site récepteur de la dopamine D3 [456].

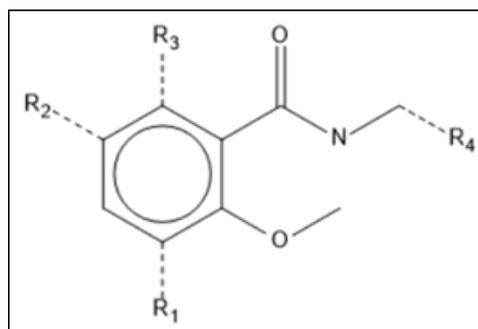


Figure 5-2. Structure des molécules dérivées de l'éticlopride

Des critères supplémentaires tels que LE (Ligand Efficiency) doivent être pris en considération pour sélectionner les bons candidats pour une optimisation supplémentaire, LE peut être défini comme l'affinité de liaison par atome lourd de la molécule [457] et peut être déterminée à partir de la valeur expérimentale ou calculée de l'affinité de liaison divisée par le nombre d'atomes lourds [458].

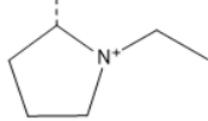
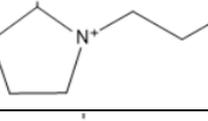
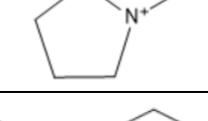
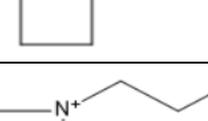
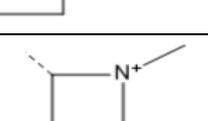
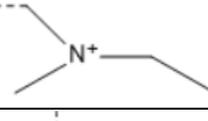
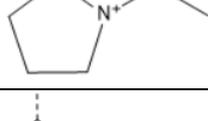
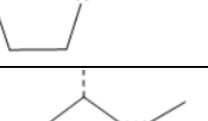
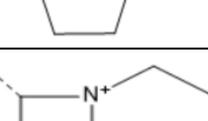
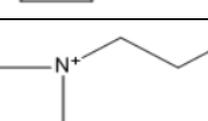
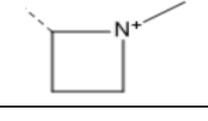
$$LE = \frac{1.37 \times pIC_{50}}{HA} \quad (1)$$

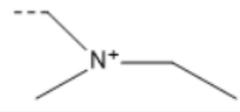
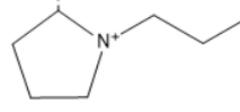
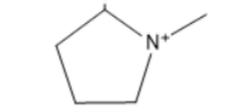
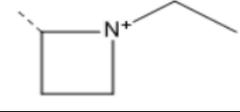
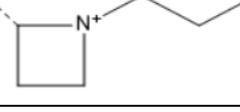
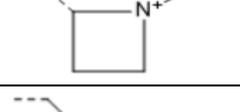
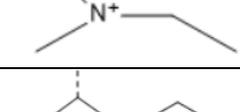
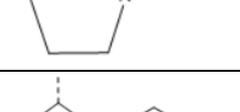
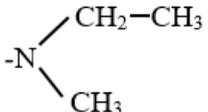
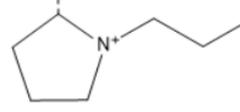
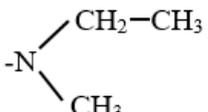
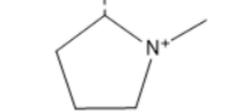
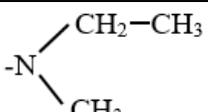
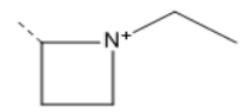
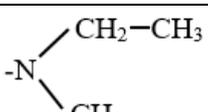
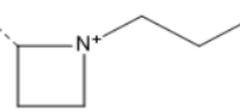
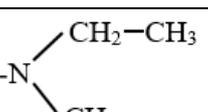
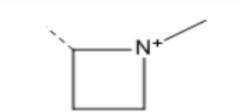
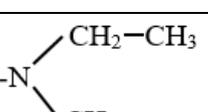
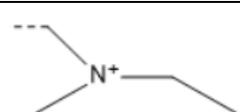
LLE (Lipophilic Ligand Efficiency) a récemment été introduite en tant que paramètre combinant à la fois la puissance et la lipophilicité [459] par l'équation suivante :

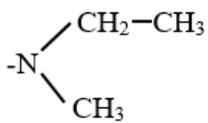
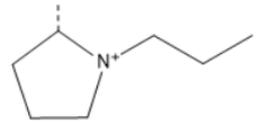
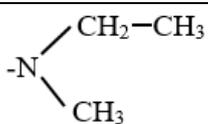
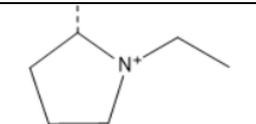
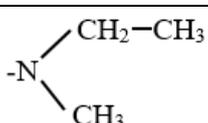
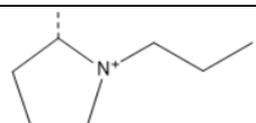
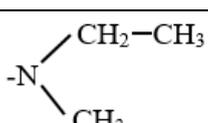
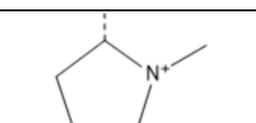
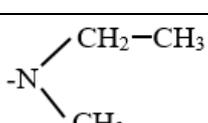
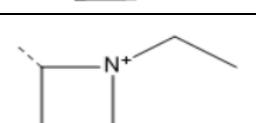
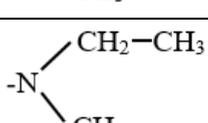
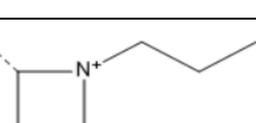
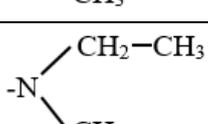
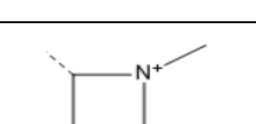
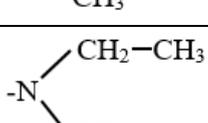
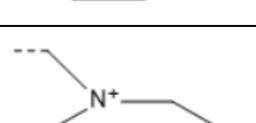
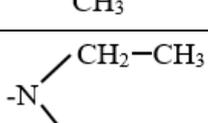
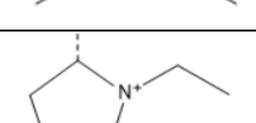
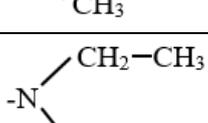
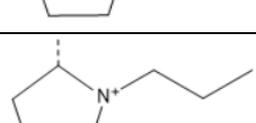
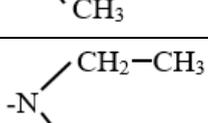
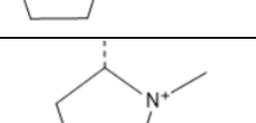
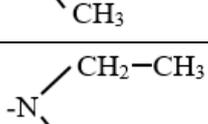
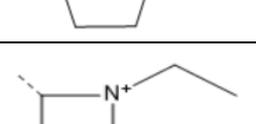
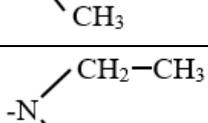
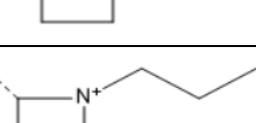
$$LLE = pIC_{50} - \text{Log}(P) \quad (2)$$

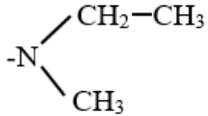
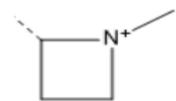
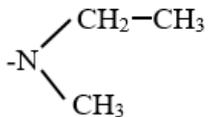
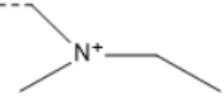
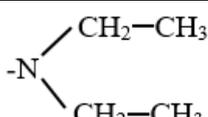
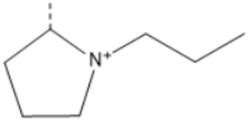
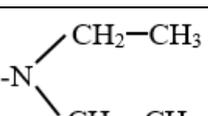
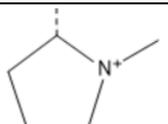
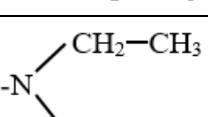
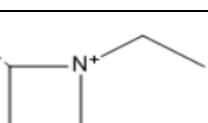
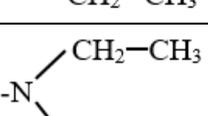
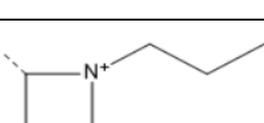
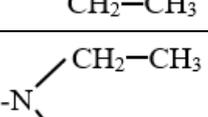
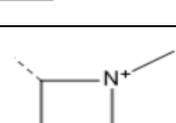
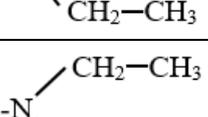
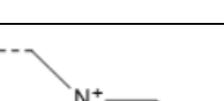
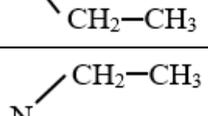
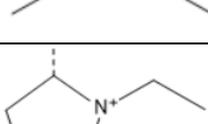
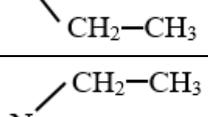
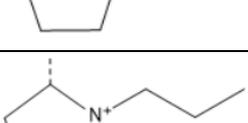
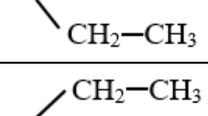
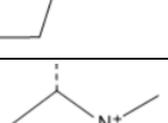
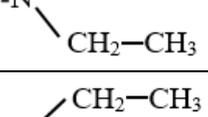
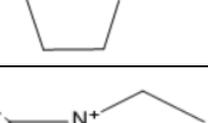
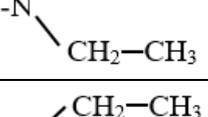
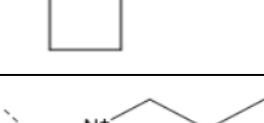
Pour chaque molécule, les valeurs estimées de LLE, LE et d'indicateur de contrainte de torsion [42] sont utilisées pour évaluer la probabilité de fixation dans le site récepteur en visualisant un point de couleur verte de chaque valeur (un point vert signifie que $LLE \geq 5$ [460], $LE \geq 0,3$ [461] et il n'y a pas d'angle de torsion défavorable) tandis qu'un seul point de couleur rouge signifie qu'il n'y a aucune probabilité de fixation. Le tableau 5-1 présente les structures molécules dérivées de l'éticlopride et leurs probabilités de fixation avec le site récepteur ciblé.

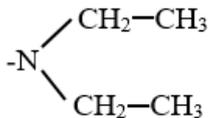
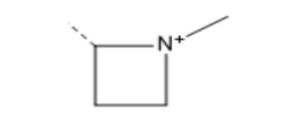
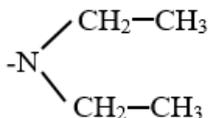
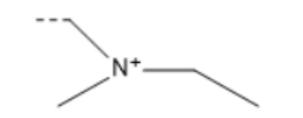
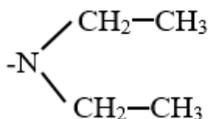
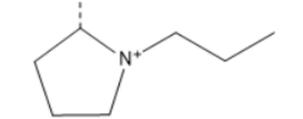
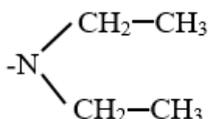
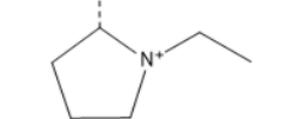
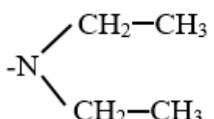
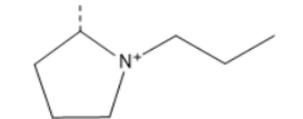
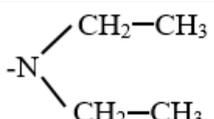
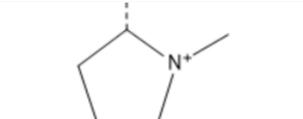
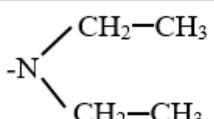
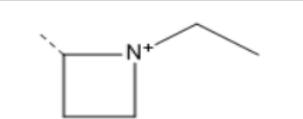
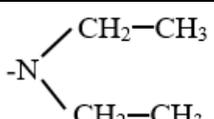
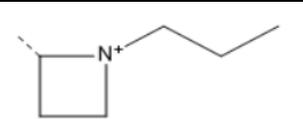
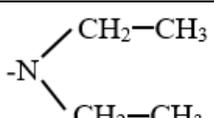
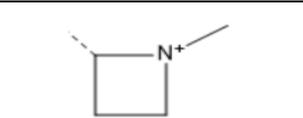
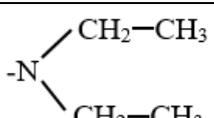
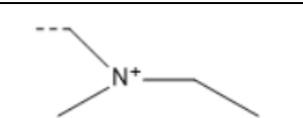
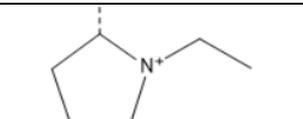
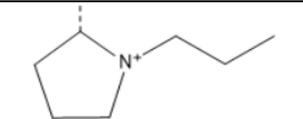
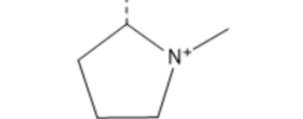
Tableau 5-1. 126 Molécules obtenues par modification chimique de l'éticlopride

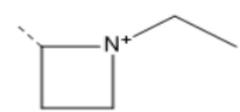
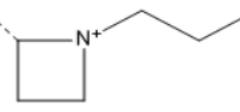
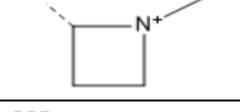
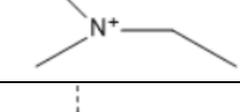
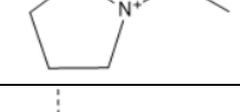
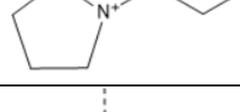
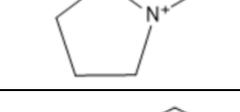
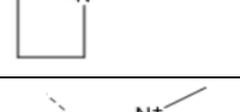
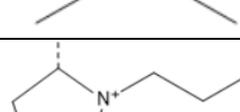
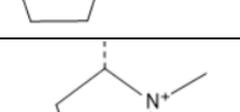
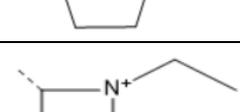
Molécules	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	probabilité de fixation au site récepteur
1 (Eticlopride)	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Oui
2	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Non
3	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Oui
4	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Oui
5	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Non
6	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Oui
7	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Non
8	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
9	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
10	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
11	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
12	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
13	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Oui

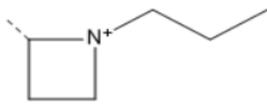
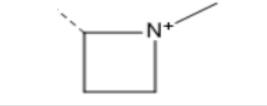
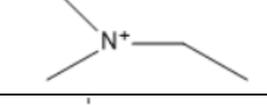
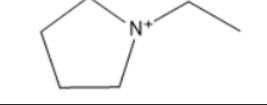
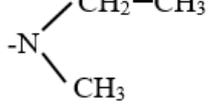
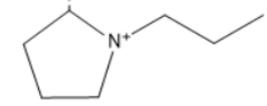
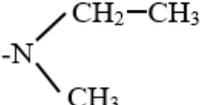
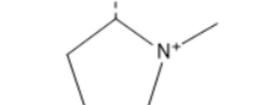
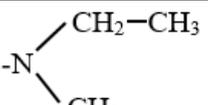
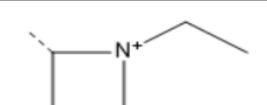
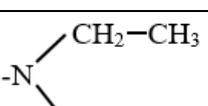
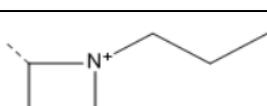
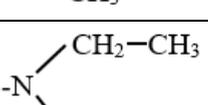
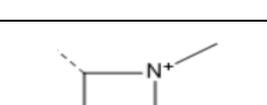
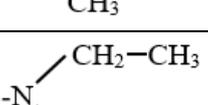
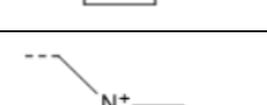
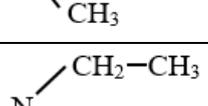
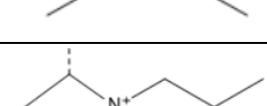
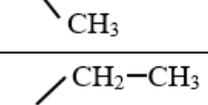
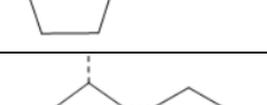
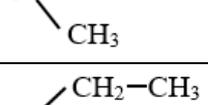
14	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
15	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-H		Non
16	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-H		Non
17	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-H		Non
18	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-H		Non
19	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-H		Non
20	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-H		Oui
21	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	-H		Non
22	-Cl		-OH		Oui
23	-Cl		-OH		Oui
24	-Cl		-OH		Oui
25	-Cl		-OH		Oui
26	-Cl		-OH		Non
27	-Cl		-OH		Oui

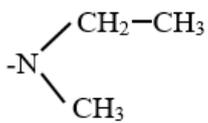
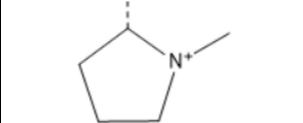
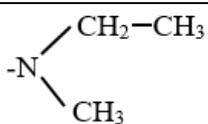
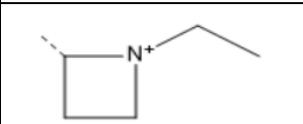
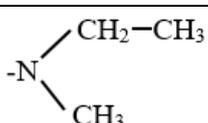
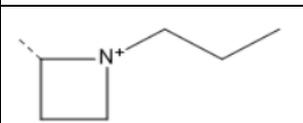
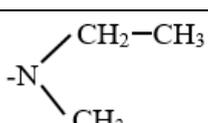
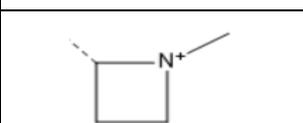
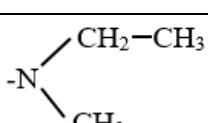
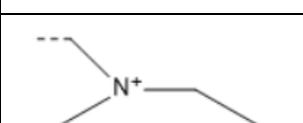
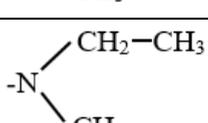
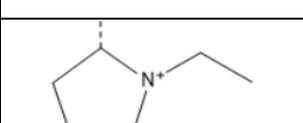
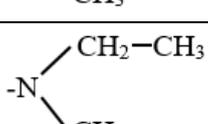
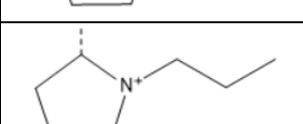
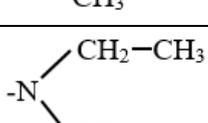
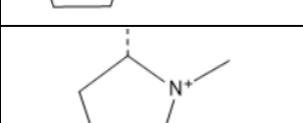
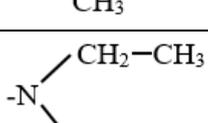
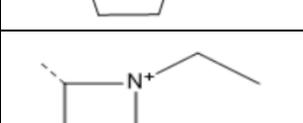
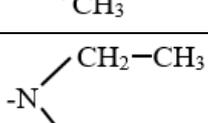
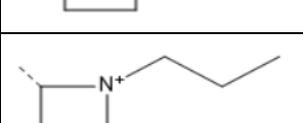
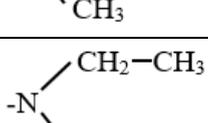
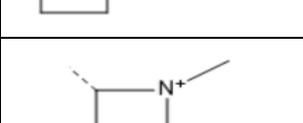
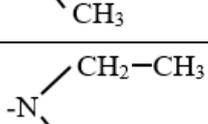
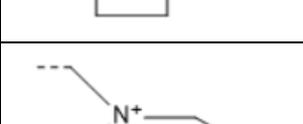
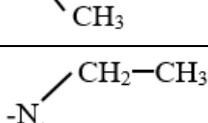
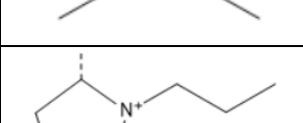
28	-Cl		-OH		Oui
29	-Cl		-NH ₂		Oui
30	-Cl		-NH ₂		Oui
31	-Cl		-NH ₂		Oui
32	-Cl		-NH ₂		Oui
33	-Cl		-NH ₂		Oui
34	-Cl		-NH ₂		Oui
35	-Cl		-NH ₂		Non
36	-Cl		-H		Non
37	-Cl		-H		Non
38	-Cl		-H		Oui
39	-Cl		-H		Non
40	-Cl		-H		Non

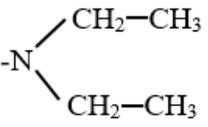
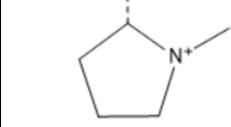
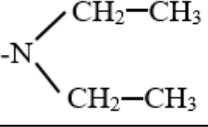
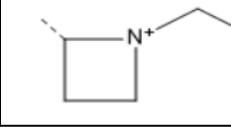
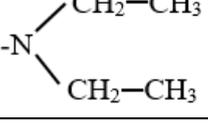
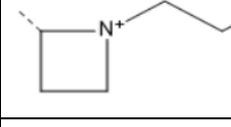
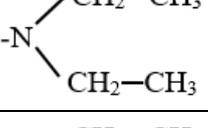
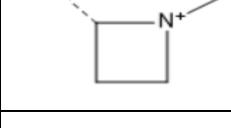
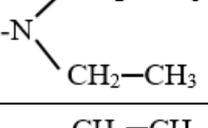
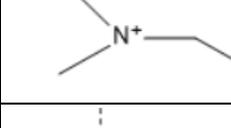
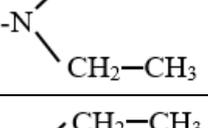
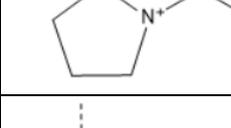
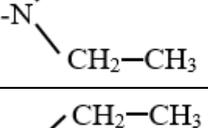
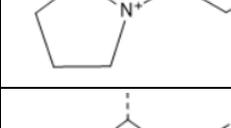
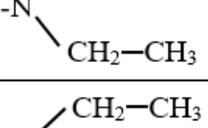
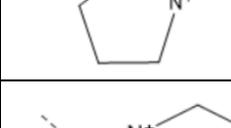
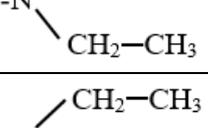
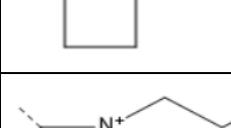
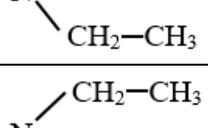
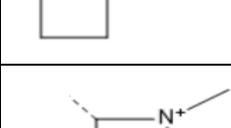
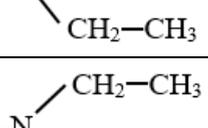
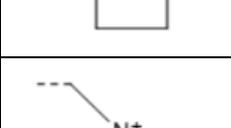
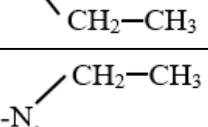
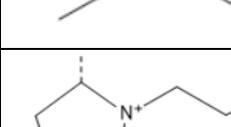
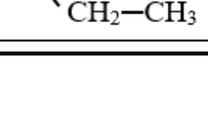
41	-Cl		-H		Oui
42	-Cl		-H		Non
43	-Cl		-OH		Oui
44	-Cl		-OH		Oui
45	-Cl		-OH		Oui
46	-Cl		-OH		Oui
47	-Cl		-OH		Non
48	-Cl		-OH		Oui
49	-Cl		-OH		Non
50	-Cl		-NH ₂		Oui
51	-Cl		-NH ₂		Oui
52	-Cl		-NH ₂		Oui
53	-Cl		-NH ₂		Oui

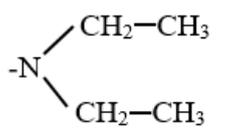
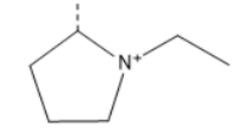
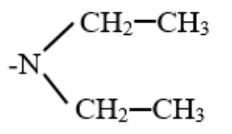
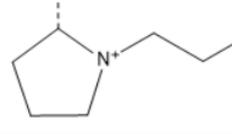
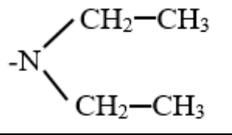
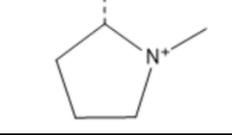
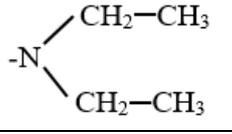
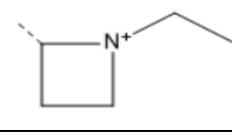
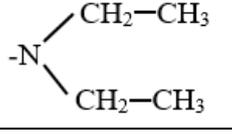
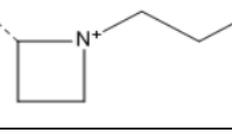
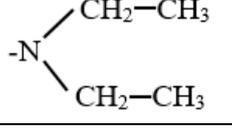
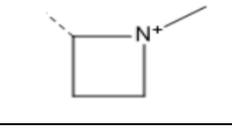
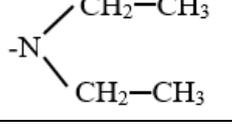
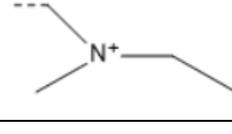
54	-Cl		-NH ₂		Oui
55	-Cl		-NH ₂		Oui
56	-Cl		-NH ₂		Non
57	-Cl		-H		Non
58	-Cl		-H		Non
59	-Cl		-H		Non
60	-Cl		-H		Non
61	-Cl		-H		Non
62	-Cl		-H		Non
63	-Cl		-H		Non
64	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Oui
65	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Oui
66	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Oui

67	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Non
68	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Oui
69	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Oui
70	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-OH		Non
71	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
72	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
73	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
74	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
75	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Oui
76	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Non
77	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂		Oui
78	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-H		Oui
79	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-H		Non
80	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-H		Oui

81	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-H		Non
82	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-H		Non
83	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-H		Oui
84	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-H		Oui
85	-CH ₃		-OH		Oui
86	-CH ₃		-OH		Oui
87	-CH ₃		-OH		Non
88	-CH ₃		-OH		Oui
89	-CH ₃		-OH		Oui
90	-CH ₃		-OH		Oui
91	-CH ₃		-OH		Non
92	-CH ₃		-NH ₂		Oui
93	-CH ₃		-NH ₂		Oui

94	-CH ₃		-NH ₂		Non
95	-CH ₃		-NH ₂		Oui
96	-CH ₃		-NH ₂		Oui
97	-CH ₃		-NH ₂		Oui
98	-CH ₃		-NH ₂		Non
99	-CH ₃		-H		Non
100	-CH ₃		-H		Non
101	-CH ₃		-H		Oui
102	-CH ₃		-H		Non
103	-CH ₃		-H		Non
104	-CH ₃		-H		Oui
105	-CH ₃		-H		Non
106	-CH ₃		-OH		Oui

107	-CH ₃		-OH		Oui
108	-CH ₃		-OH		Oui
109	-CH ₃		-OH		Oui
110	-CH ₃		-OH		Oui
111	-CH ₃		-OH		Oui
112	-CH ₃		-OH		Non
113	-CH ₃		-NH ₂		Oui
114	-CH ₃		-NH ₂		Oui
115	-CH ₃		-NH ₂		Oui
116	-CH ₃		-NH ₂		Oui
117	-CH ₃		-NH ₂		Non
118	-CH ₃		-NH ₂		Oui
119	-CH ₃		-NH ₂		Non

120	-CH ₃		-H		Non
121	-CH ₃		-H		Non
122	-CH ₃		-H		Non
123	-CH ₃		-H		Non
124	-CH ₃		-H		Non
125	-CH ₃		-H		Non
126	-CH ₃		-H		Non

Selon les résultats obtenus à partir des calculs par le logiciel SeeSAR présentés dans le tableau 5-1, il a été identifié 61 molécules qui ne se lient pas au site récepteur de la protéine D3. D'un autre côté, 65 molécules se sont révélées à avoir une interaction ligand/protéine. Ce résultat montre que l'interaction de la molécule n'est pas influencée par le pharmacophore, mais par les interactions entre les radicaux (R₁, R₂, R₃ et R₄) avec le site récepteur.

5.3. Prédiction de la bioactivité

Un critère fondamental de sélection lors de l'évaluation de l'applicabilité des structures construites repose sur leurs spécificités et leurs affinités pour leurs cibles (sites récepteurs). Par conséquent, pour éliminer les molécules qui peuvent avoir un effet toxique, il est nécessaire d'identifier celles qui peuvent se lier à d'autres sites récepteurs. À cette fin, le logiciel Molinspiration sera utilisé pour la prévision de la bioactivité [462].

Le logiciel Molinspiration est un site gratuit permettant la visualisation d'une collection de molécules [463], le calcul des diverses propriétés moléculaires nécessaires à la prédiction de la règle

de Lipinski [464], la modélisation moléculaire et la conception des médicaments [465], ce logiciel est utilisé par des centaines d'experts de chimie-informatiques dans l'industrie et la recherche académique pour avoir des résultats de bonne qualité [466]. Selon Google Scholar, ce service Web est cité plus de 4500 fois [467].

Les 65 molécules sélectionnées dans la partie précédente sont introduites dans le logiciel Molinspiration, qui fournit des informations sur la protéine préférée de chaque molécule, (étant le GPCR notre cible) [468]. Les résultats de la prédiction de la bioactivité sont résumés dans le tableau 5-2.

Tableau 5-2. Prédiction de la bioactivité de 65 molécules dérivées de l'étiopride

Molécules	GPCR	Molécules	GPCR	Molécules	GPCR
1	X	45	X	88	X
3	X	46	X	89	X
4	X	48	X	90	X
6	XX	50	0	92	0
13	XX	51	0	93	X
20	XX	52	0	95	XX
22	X	53	X	96	XX
23	X	54	X	97	XXX
24	X	55	XXX	101	X
25	X	64	X	104	XXX
27	X	65	X	106	X
28	0	66	X	107	X
29	0	68	X	108	X
30	X	69	XX	109	X
31	X	75	XX	110	X
32	X	77	0	111	X
33	X	78	0	113	0
34	XXX	80	X	114	0
38	X	83	XX	115	X
41	XX	84	0	116	XX
43	X	85	X	118	XX
44	X	86	X		

Pour toutes les molécules, le symbole « X » signifie que GPCR est la protéine préférée ; le symbole « XX » signifie qu'il existe deux protéines préférées, l'une d'entre elles est GPCR ; le symbole « XXX » signifie qu'il existe trois protéines préférées, l'une d'entre elles est GPCR ; enfin, le symbole « 0 » signifie qu'il n'y aucune protéine préférée.

Sur la base des résultats rapportés dans le tableau 5-2, le nombre de molécules candidates en tant que médicaments antiémétiques potentiels a été considérablement réduit, car seules 39 molécules sont capables de se lier au site récepteur de la protéine GPCR uniquement, cette étape nous permet d'éliminer les molécules dangereuses pour l'être humain, elles peuvent être des molécules toxiques, ou des molécules ayant un autre effet pharmacologique en se fixant sur un autre site récepteur.

5.4. Évaluation des médicaments candidats

Il est très difficile de savoir si toutes les molécules conçues auront la même activité thérapeutique et la même absorption par le corps humain, pour cela, un ensemble de règles appelé règle de Lipinski [469] déposé par Christopher A Lipinski [470] permet de prédire que l'absorption d'un médicament va être probablement élevé lorsque [471] :

- ❖ Le poids moléculaire (MW) est inférieur à 500 g/mole ;
- ❖ Le nombre de HBD est inférieur à 5 ;
- ❖ Le nombre de HBA est inférieur à 10 ;
- ❖ Le coefficient de partition Log (P) est inférieur à 5.

Ces règles sont utilisées par la majorité des pharmaco-chimistes [469] et servent de guide pour l'évaluation de nouveaux médicaments candidats [472].

Les différents paramètres de la règle de Lipinski sont déterminés par le logiciel Molinspiration et résumés dans le tableau 5-3.

Tableau 5-3. Log (P), MW, HBA et HBD de 39 molécules dérivées de l'éticlopride

Molécules	Log (P)	MW	Nombre d'HBA	Nombre d'HBD
1	3,14	340,85	5	2
3	2,77	326,82	5	2
4	2,87	326,82	5	2
22	2,7	369,89	6	2
23	3,21	383,92	6	2
24	2,33	327,77	6	2
25	2,43	355,87	6	2
27	2,06	341,84	6	2
30	2,91	382,94	6	3
31	2,03	354,88	6	3
32	2,14	354,88	6	3
33	2,64	368,91	6	3
38	3,17	339,87	5	1
43	3,08	383,92	6	2
44	3,58	397,95	6	2
45	2,7	369,89	6	2
46	2,81	369,89	6	2
48	2,43	355,87	6	2
53	2,51	368,91	6	3
54	3,02	382,94	6	3
64	2,91	320,43	5	2
65	3,41	334,46	5	2
66	2,54	306,41	5	2
68	3,14	320,43	5	2
80	3,38	290,41	4	1
85	2,48	349,48	6	2
86	2,98	363,5	6	2
88	2,2	335,45	6	2
89	2,71	349,48	6	2
90	1,83	321,42	6	2
93	2,68	362,52	6	3
101	2,94	319,45	5	1
106	2,85	363,5	6	2
107	3,35	377,53	6	2
108	2,48	349,48	6	2
109	2,58	349,48	6	2
110	3,08	363,5	6	2
111	2,2	335,45	6	2
115	2,18	348,49	6	3

La règle de Lipinski est vérifiée pour les 39 molécules précédemment identifiées car leurs poids moléculaires sont inférieurs à 500 g/mole et leurs Log (P) sont également inférieurs à 5. De plus, toutes les molécules respectent la règle de Lipinski en termes de donneurs d'Hydrogène et d'accepteur d'Hydrogène et ont montré de bons résultats comparables par rapport aux valeurs standard (suggérées par Lipinski et données dans la littérature [473]).

5.5. Prédiction de l'affinité

L'effet d'un médicament est lié à son interaction avec le site récepteur spécifique [474], qui est généralement une protéine ou une enzyme [475]. Afin d'établir une interaction entre le médicament et son site récepteur, le médicament doit avoir une certaine affinité avec lui [476], l'affinité est caractérisée par (pIC_{50}) la quantité de ligand occupant 50% des récepteurs, [477], elle a une indication sur la probabilité d'un médicament à occuper un site récepteur donné. Plus l'affinité d'un médicament pour un site récepteur est élevée, plus sa puissance est élevée [478].

L'affinité estimée de 39 molécules pour la dopamine D3 a été calculée par SeeSAR Software, et représentée dans le tableau 5-4.

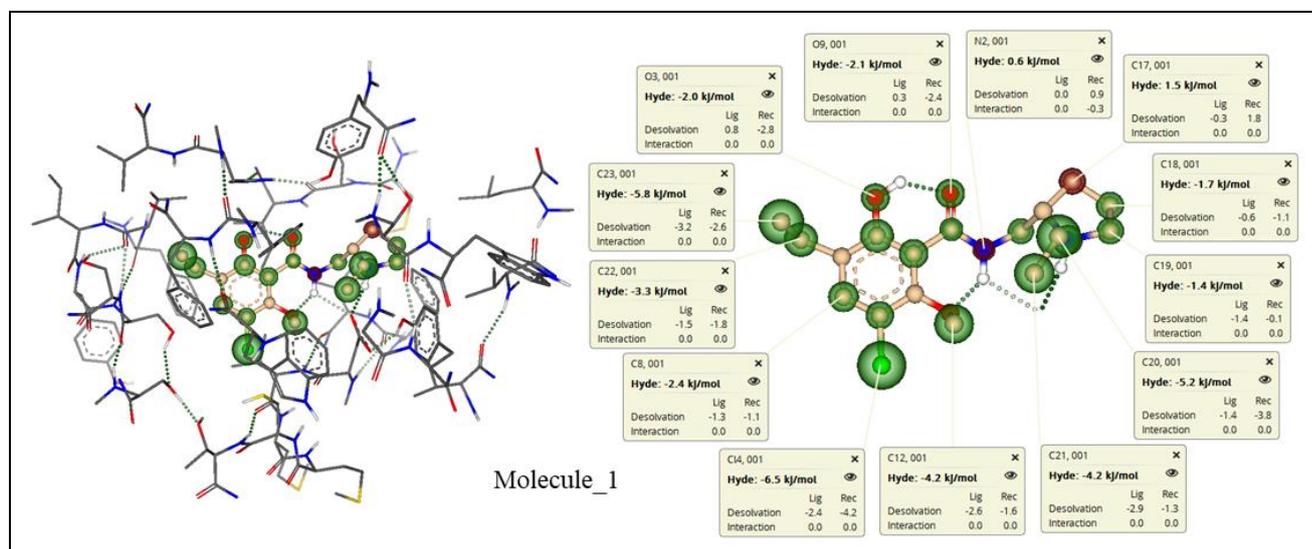
Tableau 5-4. Valeurs de pIC_{50} de 39 molécules pour le récepteur de la dopamine D3

Molécules	pIC_{50}	Molécules	pIC_{50}
1	7,620	64	3,721
3	8,577	65	3,921
4	8,456	66	8,456
22	4,852	68	4,239
23	5,272	80	8,857
24	3,921	85	4,969
25	4,937	86	4,897
27	4,114	88	4,710
30	4,711	89	5,380
31	3,921	90	4,105
32	4,360	93	5,277
33	5,011	101	3,796
38	3,721	106	5,987
43	5,796	107	6,367
44	6,229	108	5,381
45	5,231	109	6,301
46	5,947	110	6,886
48	4,890	111	5,089
53	6,066	115	5,132
54	6,569		

Les résultats montrent qu'il existe 34 molécules ayant des affinités faibles, c'est-à-dire inférieures à celle de l'étiopride (molécule 1 dans le tableau 5-4) et 4 molécules ayant des hautes affinités (molécule 3, 4, 66 et 80 avec des valeurs $pIC_{50} = 8.577, 8.456, 8.456$ et 8.857 , respectivement).

5.6. Prédiction du complexe ligand/récepteur

Une comparaison entre l'étiopride et les molécules candidates à se fixer avec le site récepteur a été étudiée à l'aide du logiciel SeeSAR afin d'avoir une explication sur l'affinité plus élevée des molécules 3,4, 66 et 80 (tableau 5-4) par rapport à l'étiopride. La figure 5-3 montre chaque molécule fixée dans le site récepteur de la protéine Dopamine D3, et le ΔG estimé de chaque atome en contact avec le site récepteur est indiqué en kJ/mol. ΔG est calculé par la somme des énergies d'interaction et de désolvatation de l'atome de ligand avec les atomes du site récepteur [479] en utilisant la fonction de notation HYDE: fonction de notation basée sur les termes d'hydratation et de désolvatation [480]. ΔG décrit les contributions énergétiquement favorables de l'effet hydrophobe et de la liaison hydrogène, ainsi que la contribution énergétiquement défavorable [481]. En thermodynamique, les valeurs ΔG négatives et positives représentent respectivement des interactions spontanées et non spontanées à la température de fonctionnement spécifique (310 K) [482].



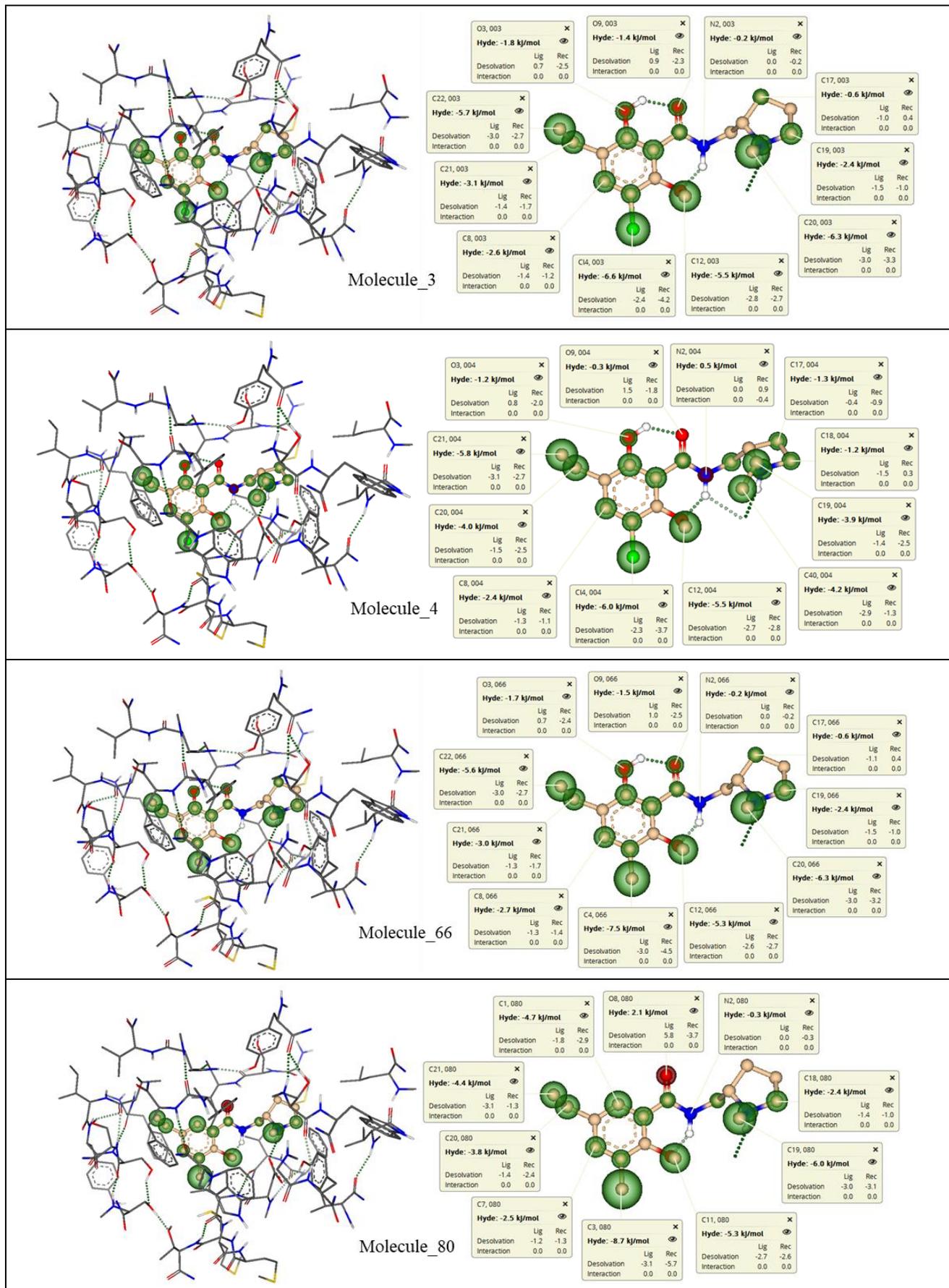


Figure 5-3. Structure du site récepteur de la dopamine D3 (PDB) en complexe avec les différents ligands

Pour définir le mode de liaison du ligand à l'intérieur du site récepteur, les complexes des quatre molécules proposées avec le site récepteur sont présentés dans la figure 5-3, où les couronnes colorées représentent la contribution de chaque atome à l'affinité de liaison estimée (c'est-à-dire ΔG). Les couronnes de couleur rouge signifient des interactions défavorables (entravent la fixation du médicament à la protéine), tandis que les couronnes de couleur verte indiquent une contribution favorable, plus la sphère verte est grande, plus l'interaction médicament-site récepteur est forte. L'absence de sphère signifie que cet atome est estimé avoir une contribution négligeable sur l'affinité de liaison. Pour en savoir plus sur chaque couronne, la fonction d'étiquette de nombreux atomes est activée. Les considérations spécifiques suivantes peuvent être tirées de l'analyse de la figure 5-3 :

- ❖ Pour la molécule d'étiopride (molécule_1), il n'y a que 2 atomes (N2 et C17) colorés en rouge avec des valeurs ΔG positives, ce qui signifie que ces contributions sont défavorables. Au contraire, la plupart des atomes sont colorés en vert, ce qui signifie qu'ils interagissent favorablement avec la protéine Dopamine D3 en particulier C14 et C23 (des sphères plus grandes signifiant un effet d'interaction plus fort), avec des valeurs ΔG associées de -6,5 et -5,8 kJ/mol, respectivement.
- ❖ Pour la molécule_3, il n'y a pas de sphères rouges, ce qui signifie que la plupart des contributions sont favorables et représentées en vert, notamment C14, C20 et C22 (sphères plus grandes), avec des valeurs ΔG de -6,6, -6,3 et -5,7 kJ/mol, respectivement.
- ❖ Pour la molécule_4, il n'y a qu'un seul atome (N2) coloré en rouge avec une valeur ΔG positive, ce qui signifie que cette contribution est défavorable. La plupart des atomes sont colorés en vert, en particulier C14 et C21 (sphères plus grandes), avec des valeurs ΔG de -6,0 et -5,8 kJ/mol respectivement.
- ❖ Pour la molécule_66, il n'y a pas d'atomes rouges et donc toutes les contributions sont favorables et représentées en vert, notamment C4, C20 et C22 (sphères plus grandes), avec des valeurs ΔG de -7,5, -6,3 et -5,6 kJ/mol, respectivement.
- ❖ Pour la molécule_80, il n'y a qu'un seul atome (O8) coloré en rouge avec une valeur ΔG positive ; les autres atomes présentent des interactions favorables, en particulier C3 et C19 (sphères plus grandes), avec des valeurs ΔG de -8,7 et -6,0 kJ/mol, respectivement.

Les molécules 3 et 66 ont la plus grande possibilité de se fixer sur le site récepteur par rapport aux molécules 4 et 80, car elles n'ont pas de sphères rouges. Cela signifie que l'élimination d'un atome de carbone (C21) et la substitution du chlore (Cl4) par un groupement méthyle dans la molécule d'étiopride en font un ligand plus efficace pour la protéine D3.

Il est très clair que l'interaction ligand/protéine est de type H-bond comme cela est montré dans le logiciel SeeSAR: il y a une interaction de type H-bond entre l'atome d'oxygène de l'acide aminé ASP-110 (acide aspartique) du site récepteur de la dopamine avec l'atome d'hydrogène des molécules de ligand (l'éticlopride, molécule_03, molécule_04, molécule_66 et molécule_80), les distances entre l'atome O de (ASP-110), H1 et H2 (H1: est l'atome d'hydrogène lié à l'atome d'azote (N) du radical R4, et H2: est l'atome d'hydrogène lié à l'atome d'azote (N) du pharmacophore) sont représentés dans le tableau 5-5.

Tableau 5-5. Longueurs des liaisons entre les molécules de ligand et la protéine (Å°)

Molécules	distance entre O (ASP-110) et H1	distance entre O (ASP-110) et H2
Molécule_01	1,86	2,27
Molécule_03	1,91	2,45
Molécule_04	1,79	2,21
Molécule_66	1,91	2,44
Molécule_80	1,86	2,55

La nature de la liaison H est caractérisée par la longueur entre les atomes d'oxygène et d'hydrogène :

- ❖ $\leq 2,5$ Å° : forte
- ❖ $2,5-3,2$ Å° : modérée
- ❖ $\geq 3,2$ Å° : faible

La molécule d'éticlopride a deux fortes liaisons H avec le site récepteur de la protéine (ASP-110), la première a été formée par le H1 et la seconde par H2, la même remarque a été observée pour la molécule_04, les molécules (03, 66 et 80) forment une seule liaison H forte avec le site récepteur de la protéine (ASP-110) par l'atome H1 et une autre liaison H modérée par l'atome H2.

Les valeurs de longueur de liaison (liaison H) entre les molécules candidates avec le site récepteur sont très courtes par rapport aux valeurs obtenues dans de nombreuses recherches [483], cette courte liaison est due à l'existence d'une grande attraction des molécules par le site récepteur ceci exprime la forte affinité des molécules par rapport à son propre site récepteur.

L'analyse comparative de l'énergie de liaison et des valeurs de longueur de liaison a montré que les molécules proposées pouvaient être considérées comme de puissants antagonistes sélectifs de la dopamine D3 [484], qui peuvent être utilisés dans le traitement des nausées et des vomissements pour soulager la souffrance du patient pendant le traitement de chimiothérapie.

5.7. Etude des quelques propriétés des nouveaux ligands

5.7.1. Les propriétés électroniques

Dans cette étape, les propriétés électroniques de l'étiopride et des molécules criblées seront prédites, pour cela une optimisation de la géométrie des molécules a été réalisée avec le module Dmol3 [485] à l'aide d'un logiciel de modélisation développé par Accelrys Incorporation (Cambridge, UK) : en particulier, Materials Studio 2017 TM [486], la fonctionnelle B3LYP [487] et l'ensemble de base DNP (4.4 fichier de base) ont été utilisés [488].

Les principales propriétés électroniques calculées pour les molécules dérivées de l'étiopride sont résumées dans le tableau 5-6, exprimée en Hartree (Ha).

Tableau 5-6. ξ_{HOMO} , ξ_{LUMO} et propriétés électroniques des molécules dérivées de l'étiopride

Molécules	ξ_{HOMO} (Ha)	ξ_{LUMO} (Ha)	μ (Ha)	η (Ha)	ω (Ha)
Molécule_1 (Etiopride)	-0,2066	-0,0514	-0,1290	0,0776	0,1072
Molécule_3	-0,2105	-0,0220	-0,1163	0,0943	0,0717
Molécule_4	-0,2234	-0,0233	-0,1233	0,1001	0,0760
Molécule_66	-0,2061	-0,0342	-0,1201	0,0860	0,0840
Molécule_80	-0,2062	-0,0375	-0,1219	0,0844	0,0880

Selon les valeurs des énergies rapportées dans le tableau 5-6, les valeurs proches des énergies ξ_{HOMO} et ξ_{LUMO} indiquent une tendance quasi équivalente à donner ou à accepter des électrons. Cette remarque est en accord avec les résultats des énergies d'interaction entre ces molécules et le site récepteur, car elles se lient avec le même acide aminé (ASP110) avec des longueurs de liaison très convergentes. Le potentiel chimique des quatre molécules est très proche à celui de l'étiopride, indiquant qu'ils ont une tendance similaire à s'échapper des électrons d'un système d'équilibre. La même remarque vaut pour l'indice d'électrophilicité.

En terme de stabilité, les quatre molécules se sont révélées très similaires à l'étiopride avec un η proche de 0,1 Ha [489].

5.7.2. Calcul COSMO-RS

Comme c'est déjà mentionné dans le quatrième chapitre, la méthode COSMO-RS est très répandu dans le domaine pharmaceutique, dans cette partie on va l'utiliser pour prédire quelques

propriétés physicochimiques des molécules telles que le profil- σ et le potentiel- σ . Pour cela on a suivi les mêmes étapes mentionnées dans le quatrième chapitre.

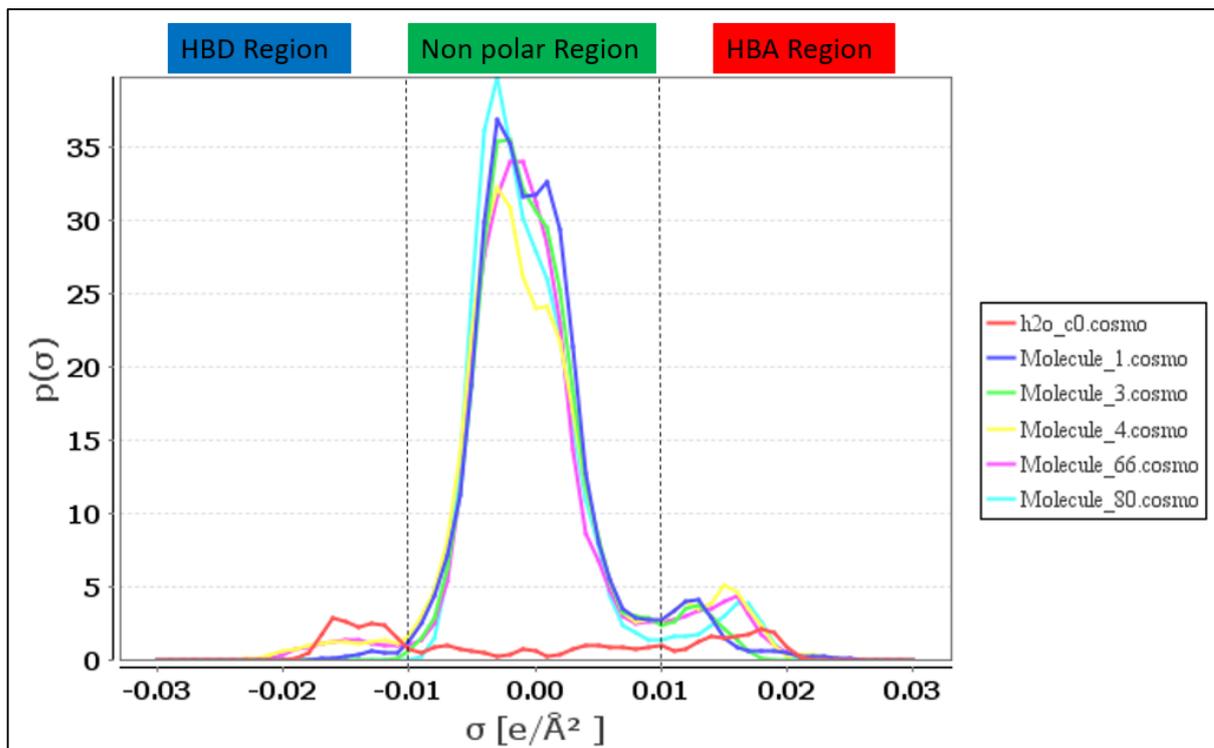


Figure 5-4. Profil- σ de l'eau, l'étiopride et les quatre molécules développées

Dans COSMO-RS, les polarités positives sont représentées par des valeurs négatives de profil- σ , et les valeurs positives représentent des polarités négatives comme c'est mentionné dans la figure 5-4. Un profil- σ étroit indique un caractère moins polaire par rapport aux espèces ayant un profil- σ large. La figure 5-5 montre les pics du profil- σ dans les régions HBD, non polaire et HBA. En général, l'eau peut jouer à la fois un rôle : HBD et HBA.

Toutes les molécules antiémétiques présentent des pics significatifs dans la région non polaire, ce qui signifie que la partie majeure de la surface de ces molécules a un caractère non polaire par rapport à l'eau. Les larges pics dans la région $-0.01 < \sigma < 0.01 \text{ e.Å}^{-2}$ sont caractéristiques des groupes CH₂ et CH₃. Les pics situés dans la région $0.01 < \sigma < 0.02 \text{ e.Å}^{-2}$ sont caractéristiques des atomes chargés négatifs. De plus, les pics situés dans la région $-0.02 < \sigma < -0.01 \text{ e.Å}^{-2}$ correspondent à la charge positive d'atomes d'hydrogène.

Cette partie nous confirme que les molécules développées ont des polarités proches à celles de l'étiopride pour toutes les régions (HBA, HBD et non polaires).

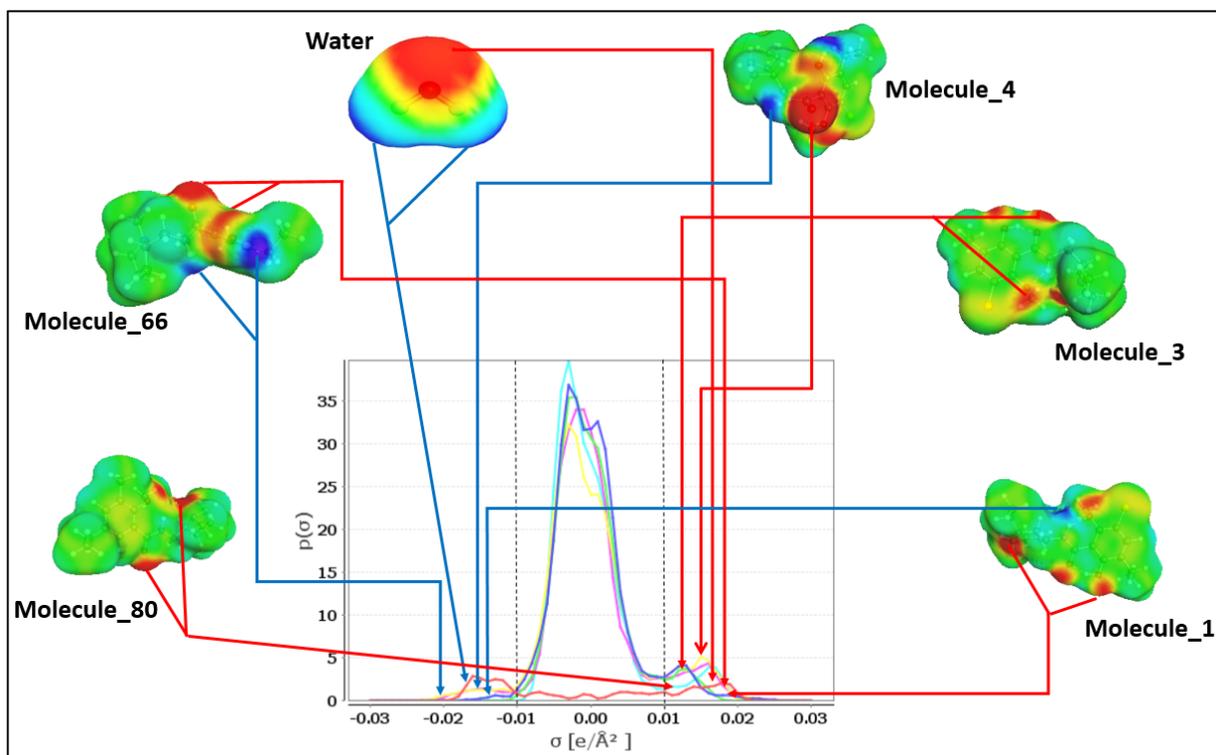


Figure 5-5. Densité de charge de l'eau, l'étiopride et les quatre molécules développées

Dans la figure 5-6, les potentiels- σ des médicaments antiémétiques montrent une forte affinité pour les HBD. La molécule_1, molécule_3 et molécule_80 ne montrent aucune affinité pour les HBA, tandis que l'eau, la molécule_4 et la molécule_66 présentent une bonne affinité.

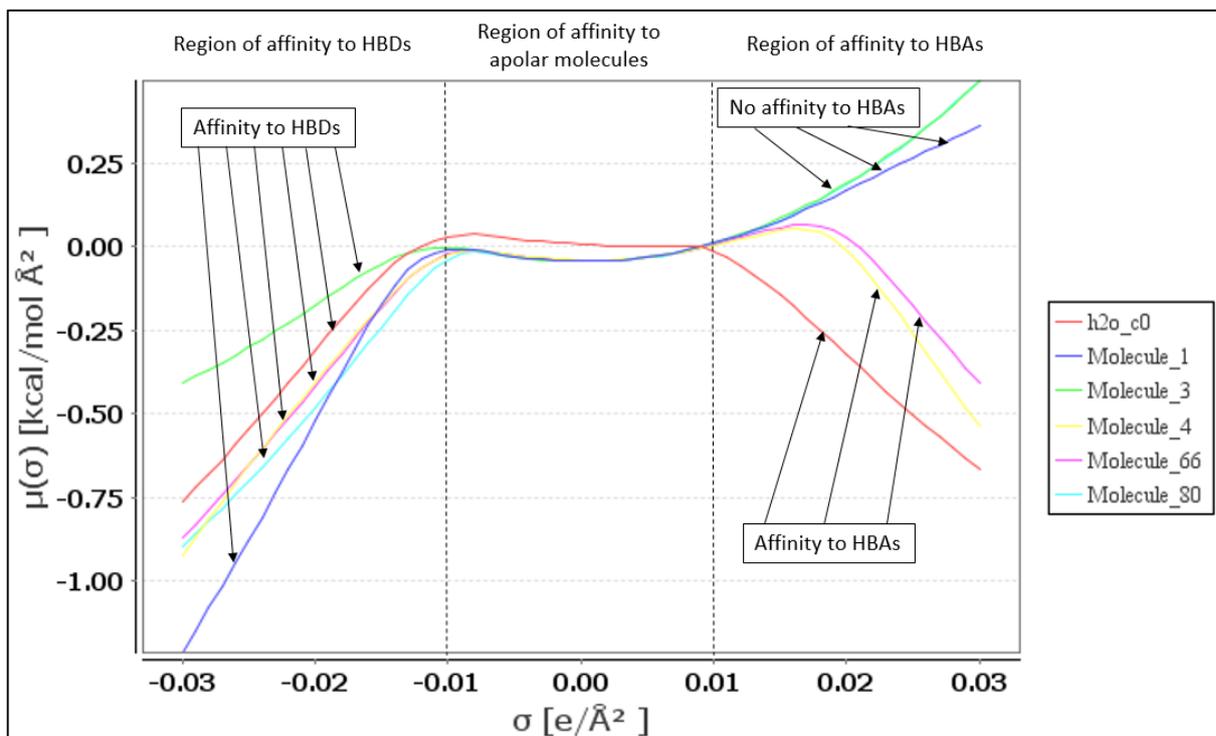


Figure 5-6. Potentiel- σ de l'eau, l'étiopride et les quatre molécules développées

5.7.3. L'énergie d'interaction et de solvation

Cette partie comporte un calcul des énergies d'interaction et de solvation à 25 °C à l'aide du module Forcite de Materials Studio en suivant les mêmes étapes utilisées dans le quatrième chapitre.

L'énergie de solvation a été calculée comme la somme des contributions d'énergie idéale, électrostatique et de van der Waals, l'énergie d'interaction a été calculée par la relation suivante :

$$E_{Interaction} = E_{totale} - (E_{Médicament} + E_{Eau}) \quad (3)$$

Tableau 5-7. Énergies d'interaction et de solvation des médicaments antiémétiques avec l'eau

Energies (kcal/mol)		Molécule_1	Molécule_3	Molécule_4	Molécule_66	Molécule_80
E _{totale} (Energie totale du médicament + eau)		-11924,667	-11909,001	-11904,323	-11885,101	-11901,369
E _{Médicament} (Energie du médicament)		-31,752	-16,394	-11,715	-18,544	-7,683
E _{eau} (Energie de l'eau)		-11829,144	-11830,099	-11832,110	-11801,229	-11832,334
E _I (Energie d'interaction)		-63,771	-62,508	-60,498	-65,327	-61,352
Contributions d'énergie libre de solvation	Contribution d'énergie libre idéale	23,752	13,528	21,035	16,468	5,540
	Contribution d'énergie libre de Van der Waals	10,895	9,646	11,424	10,462	6,551
	Contribution d'énergie libre électrostatique	-32,860	-22,513	-30,272	-25,235	-11,436
Energie libre de solvation		1,787	0,661	2,187	1,695	0,655

Le tableau 5-7 comporte les énergies de solvation et les énergies d'interaction entre les molécules construites et les molécules d'eau, les 5 molécules présentent des valeurs assez proches des énergies d'interaction avec l'eau (environ $-65 \leq E_I \leq -60$ kcal/mol), ces valeurs assez élevées nous permettent d'avoir une idée sur la haute solubilité de ces molécules dans l'eau, il est à noter que ce résultat est compatible avec les énergies de solvation.

5.8. Étude de la solubilité

La solubilité dans l'eau représente le facteur le plus recherché dans la découverte de nouveaux médicaments, dans cette partie on a calculé la solubilité dans l'eau à 25°C de l'étiopride et les quatre molécules construites en utilisant SwissADME (le site SwissADME nous permet de déterminer les propriétés physicochimiques comme la solubilité, prédire les paramètres ADME et les propriétés pharmacocinétiques afin de soutenir la découverte des médicaments).

Tableau 5-8. Solubilité de l'étiopride et les quatre molécules dérivées

Molécules	Molécule_1	Molécule_3	Molécule_4	Molécule_66	Molécule_80
Solubilité (mg/L)	4,88	14,40	14,00	25,10	102,00

Les valeurs de la solubilité sont présentées dans le tableau 5-8 confirment que les quatre molécules construites ont des solubilités très élevées supérieurs à celle de l'étiopride surtout la molécule_80 qui a une solubilité assez importante (102,00 mg/L). Il est à noter que la haute solubilité des molécules 66 et 80 est due par la présence des liaisons (H-bond) intramoléculaires dans leurs structures.

On peut déduire des résultats de la bioactivité et des études informatiques que ces molécules nouvellement proposées peuvent servir de modèle structurel dans la conception de nouveaux médicaments qui traitent les nausées et les vomissements [490].

5.9. Score d'accessibilité synthétique

Le score d'accessibilité synthétique est un indicateur qui détermine la facilité de synthèse d'une molécule [491] allant de 1 (très facile) à 10 (très difficile), il est déterminé sur la base de 1024 contributions fragmentaires, formé sur 12.782.590 molécules, et testé sur 40 molécules externes [492]. Le tableau 5-9 comporte les scores d'accessibilité synthétique de l'étiopride et les quatre molécules dérivées.

Tableau 5-9. Scores d'accessibilité synthétique de l'étiopride et les quatre molécules dérivées

Les molécules	Molécule_01	Molécule_03	Molécule_04	Molécule_66	Molécule_80
Le score d'accessibilité synthétique	3,01	2,90	2,92	2,81	2,68

D'après ce tableau on remarque que chaque molécule développée a un score d'accessibilité synthétique inférieur à celui de l'étiopride, donc la synthèse des molécules développées sera plus facile.

5.10. Conclusion

Dans ce chapitre, la molécule d'éticlopride en complexe avec le site récepteur de la dopamine D3 a été étudiée par des méthodes de MM afin de concevoir des ligands potentiels pour le traitement des vomissements et des nausées. Le processus de MM a permis de construire 126 composés par des modifications chimiques de l'éticlopride, différentes analyses numériques ont été effectuées pour identifier les molécules répondant à des exigences spécifiques à appliquer en tant que nouveaux médicaments antiémétiques. Dans un premier temps, les molécules qui n'ont aucune probabilité de fixation avec le site récepteur de la dopamine D3 ont été éliminées. Ensuite, la bioactivité des molécules sélectionnées devrait éliminer celles qui pourraient être fixées avec d'autres sites récepteurs. À la suite de ces étapes, 39 molécules ont par conséquent été sélectionnées et analysées en utilisant la règle de Lipinski, qui a mis en évidence que toutes les molécules construites peuvent être absorbées par le corps humain. La prédiction des valeurs d'affinité vis-à-vis de la Dopamine D3 a permis d'affiner encore la sélection, obtenant quatre molécules qui ont les valeurs les plus élevées par rapport à l'éticlopride. Ces molécules ont également été analysées pour évaluer les énergies de désolvatation et d'interaction en complexe avec le site récepteur préféré (la dopamine D3). Les résultats suggèrent que l'élimination d'un atome de carbone et la substitution du chlore par un groupement méthyle dans la molécule d'éticlopride la rendent plus efficace comme médicament antiémétique. Enfin, certaines propriétés ont été calculées pour confirmer que les molécules développées ont une stabilité similaire à la molécule d'éticlopride avec des propriétés plus performantes (affinité, solubilité ...).

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Dans ce travail nous avons abordé une nouvelle méthode pour la conception des médicaments à visée thérapeutique par modélisation moléculaire.

La partie théorique de cette thèse présente dans un premier chapitre des généralités sur les nausées et les vomissements ainsi que les principaux médicaments utilisés pour le traitement, et dans le deuxième chapitre un rappel sur les approches de la modélisation moléculaire utilisées dans l'optimisation de l'énergie d'une molécule et dans la détermination des propriétés physicochimiques et thermodynamiques.

Cette nouvelle méthode est utilisée dans le premier chapitre de la partie pratique pour déterminer certaines propriétés physicochimiques de la dompéridone et du métoclopramide. Les valeurs des propriétés calculées étaient assez proches des valeurs expérimentales, notamment le point d'ébullition, le point de fusion et la solubilité. Cette étude renforce le choix de la modélisation moléculaire comme outil indispensable en chimie pharmaceutique pour le développement des médicaments, et conduit à une réduction du nombre d'expériences aux laboratoires.

Dans le deuxième chapitre de la partie pratique, les propriétés thermodynamiques et les énergies d'interaction de quatre médicaments antiémétiques (la chlorpromazine, l'halopéridol, l'ondansétron et le métoclopramide) ont été étudiés en visant à une compréhension plus profonde des principaux facteurs physiques qui rendent la solubilité du métoclopramide supérieure à celle des autres médicaments antiémétiques.

La mise en œuvre du calcul COSMO-RS, ainsi que l'étude AIM, ont permis d'expliquer avec succès les propriétés de solubilité. Ils ont montré que les interactions des liaisons hydrogène avec l'eau sont probablement responsable de la plus grande solubilité du métoclopramide. La liaison hydrogène intramoléculaire apparaissant entre H27 et O9 est en effet remplacée par une liaison hydrogène avec les molécules d'eau entourées.

Le développement rapide des logiciels de docking moléculaire nous permet d'étudier l'interaction entre le principe actif (ligand) et la cible biologique (récepteur), cette application mène au développement des molécules ayant un intérêt thérapeutique et des propriétés plus performantes (solubilité). Pour cela la molécule d'étiopride a été modifiée dans le but de générer une série des molécules pouvant avoir une activité antiémétique pour soulager les vomissements et les nausées associées au traitement par la chimiothérapie anticancéreuse.

Dans le troisième chapitre de la partie pratique on a construit 126 composés par des modifications chimiques de l'éticlopride. Différentes analyses numériques ont été effectuées pour éliminer les molécules qui n'ont aucune probabilité de fixation sur le site récepteur de la dopamine D3, ou celles qui pourraient être fixées à d'autres sites récepteurs. La prédiction des valeurs d'affinité vis-à-vis de la Dopamine D3 de 39 molécules analysées suivant les règles de Lipinski a permis d'affiner encore la sélection, obtenant quatre molécules qui ont les valeurs les plus élevées par rapport à l'éticlopride.

Enfin, les énergies d'interaction et de désolvatation du complexe ligand/récepteur et certaines propriétés électroniques ont été calculées pour confirmer que les molécules développées ont des propriétés plus performantes et plus efficace par rapport à l'éticlopride.

Les résultats obtenus durant cette thèse sont très encourageants, mais il est très clair que ces travaux nécessitent des études complémentaires, notamment la synthèse des molécules candidates avec une caractérisation par spectroscopie IR (peut être comparée avec les résultats déjà calculés) et RMN, ensuite une étude biologique pourra être réalisée pour confirmer les résultats obtenues par modélisation moléculaire (notamment les valeurs de pIC_{50}).

Original Research Paper

Theoretical Investigation of Two Antiemetic Drugs at DFT Level

¹Khalil Errahmane Kanouni and ^{1,2}Yacine Benguerba

¹Laboratoire Préparation, Modification et Application des Matériaux Polymériques Multiphasiques, LMPMP, Department of Processes Engineering, Ferhat Abbas University, Sétif-1, Algeria

²Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt), Constantine, Algeria

Article history

Received: 29-02-2020

Revised: 22-04-2020

Accepted: 12-05-2020

Corresponding Author:

Khalil Errahmane Kanouni
Laboratoire Préparation,
Modification et Application des
Matériaux Polymériques
Multiphasiques, LMPMP,
Department of Processes
Engineering, Ferhat Abbas
University, Sétif-1, Algeria
Email: khalilkanouni@hotmail.com

Abstract: The geometries and the bonding properties have been predicted for two antiemetic drugs using Density Functional Theory method (DFT). Mulliken population and frontier molecular orbital analysis with the determination of the physicochemical properties was performed using the Amsterdam Density Functional package (ADF). To calculate the exchange-correlation energy, the Generalized Gradient Approximation of Becke-Perdew (GGA-BP) was used. The most important finding is the still acceptable reliability of this method in predicting the physicochemical properties for the two organic drugs used in this study. The theoretical results obtained from the ADF software are compared with experimental ones obtained from literature. It was showed that the calculated properties were satisfactorily close to the experimental ones.

Keywords: Antiemetic Drugs, DFT, Mulliken Population, Physicochemical Properties, ADF Software, Experimental Properties

Introduction

Nowadays, the development of new drugs is becoming easier (Nicola *et al.*, 2019) to be performed by pharmaco-chemists (Vasava *et al.*, 2019) with simple commonly used computers and having basic notions of molecular and quantum mechanics (Henderson, 2018).

Molecular Modeling (MM) (Pal, 2020a) is a set of theoretical physical methods and computer techniques (Uto *et al.*, 2018) that attempt to virtually mimic the behavior of molecules (Schommers, 2019). MM is the investigation of the molecular structures (Vokáčová and Pluhařová, 2019) and physical properties, using computer-based computational chemistry and graphical visualization techniques (Miao *et al.*, 2019) to provide a plausible 3D representation under defined circumstances. MM involves the use of theoretical calculation methods (molecular mechanics (Ladefoged *et al.*, 2019), molecular dynamics, ab initio or semi-empirical quantum mechanics, etc.) to determine the graphical representation of the geometry or the molecule configurations and to evaluate its physicochemical properties (Kwon and Moon, 2019). MM associated with an infographic representation of the

stereochemistry allows to interpret the physicochemical property (Lecerf *et al.*, 2019), to suggest new experiments (Baake *et al.*, 2019) and to analyze results in a more critical way than the classically used experiments (Islam *et al.*, 2019). By the way, the theoretical approaches and experimental studies are complementary (Ahmed *et al.*, 2019).

Recently, MM has gained considerable momentum in many areas of application (Madikizela *et al.*, 2018), namely pharmaceutical industry, biology and condensed matter (Olson, 2018). This is the set of techniques for studying and treating chemical problems on a computer without the need to go into the manipulation room to mount experiments (Jingna *et al.*, 2019). Theoretical calculations are increasingly used in interpretations of experimental data which for some systems may be very complicated or even impossible to interpret experimentally (Piñeiro *et al.*, 2019). They are used to predict reaction processes (Gao and Jiang, 2019) and behavior of system under very hard experimental conditions such as extreme pressure or temperature.

This work was conducted to show a fundamental and original comparison between two pharmaceutical

molecules namely domperidone (5-chloro-1-(1-(3-(2-oxo-2,3-Dihydrobenzo [D]imidazol-1-yl) propyl) piperidin-4-yl)-1H-benzo[D]imidazol-2(3H)-one) and metoclopramide (4-amino-5-chloro-N-(2-(diethylamino) ethyl)-2-methoxybenzamide).

The number of articles published in this thematic is very reduced because of the method novelty (molecular modelling) and those published in literature are limited only in experimental studies:

MADEJ and SIMPSON studied the efficacy of many antiemetic drugs and they concluded that metoclopramide significantly reduced the incidence of nausea and vomiting; domperidone decreased the incidence of postoperative nausea alone. The occurrence of extrapyramidal reactions was similar for the two drugs (Madej and Simpson, 1986).

Roila *et al.* (1987) have carried out a study on sixty-two patients treated for the first time with intravenous Cyclophosphamide-Methotrexate-5FU (CMF) and they confirmed that domperidone is clearly less efficacious than metoclopramide and probably has no place in the prevention of emesis in (CMF) treated cancer patients and they suggest that metoclopramide is more efficacious in the prevention of nausea and vomiting in CMF treated patients.

The physicochemical properties of these two molecules were determined after the geometry

optimization (Dinc *et al.*, 2019). Calculations were made with the ADF 2013 program.

Results and Discussion

Molecular geometries were Optimized using the GGA-BP exchange-correlation functional (Bezzrouk *et al.*, 2015) in the ADF program. The TZVP basis set (Myllys *et al.*, 2016) and tight SCF convergence criteria (Sun *et al.*, 2017) were used for calculations.

In this study the use of delocalized coordinates significantly reduces the number of geometry optimization iterations needed to optimize the molecules compared to the use of traditional Cartesian coordinates. Some of the geometries optimized were also subjected to full frequency analyses to verify the nature of the stationary points. Equilibrium geometries were characterized by the absence of imaginary frequencies.

The domperidone molecule is given in Fig. 1, where the metoclopramide is shown in Fig. 2.

Mulliken Population and Frontier Molecular Orbital Analysis

Mulliken charges are derived from the Mulliken population analysis (Yadav *et al.*, 2020) and allow to estimate the partial atomic charges where the numerical chemistry methods are used in the calculations, as well as those based on the linear combination of atomic orbitals (Pemmaraju *et al.*, 2018).

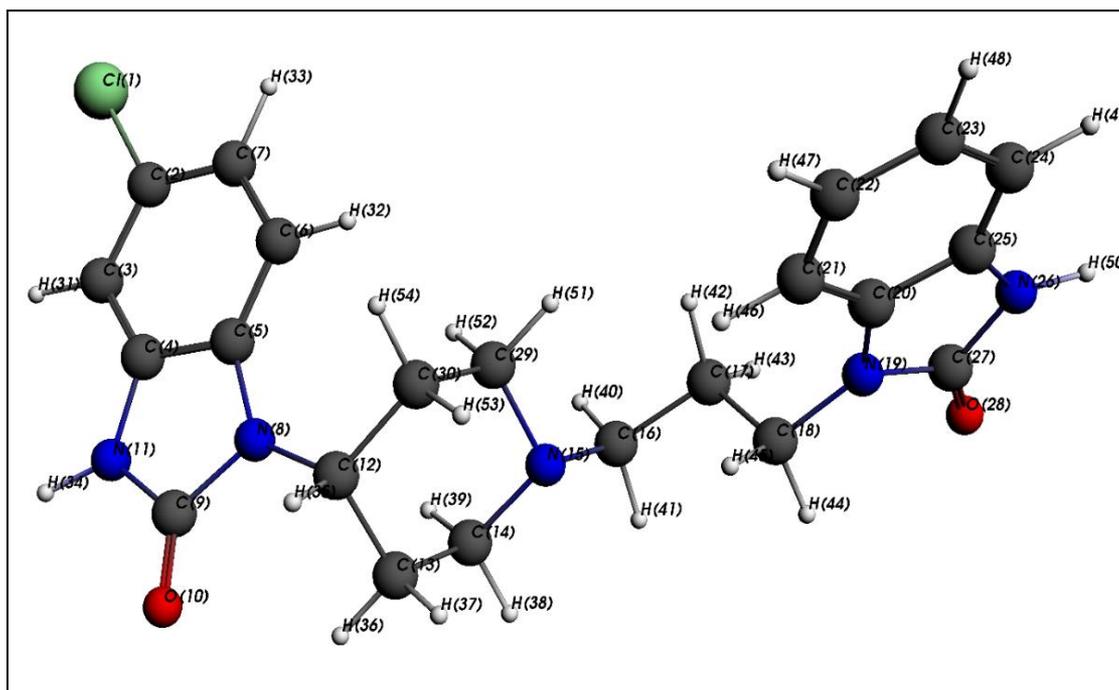


Fig. 1: The 3D optimized domperidone molecular structure

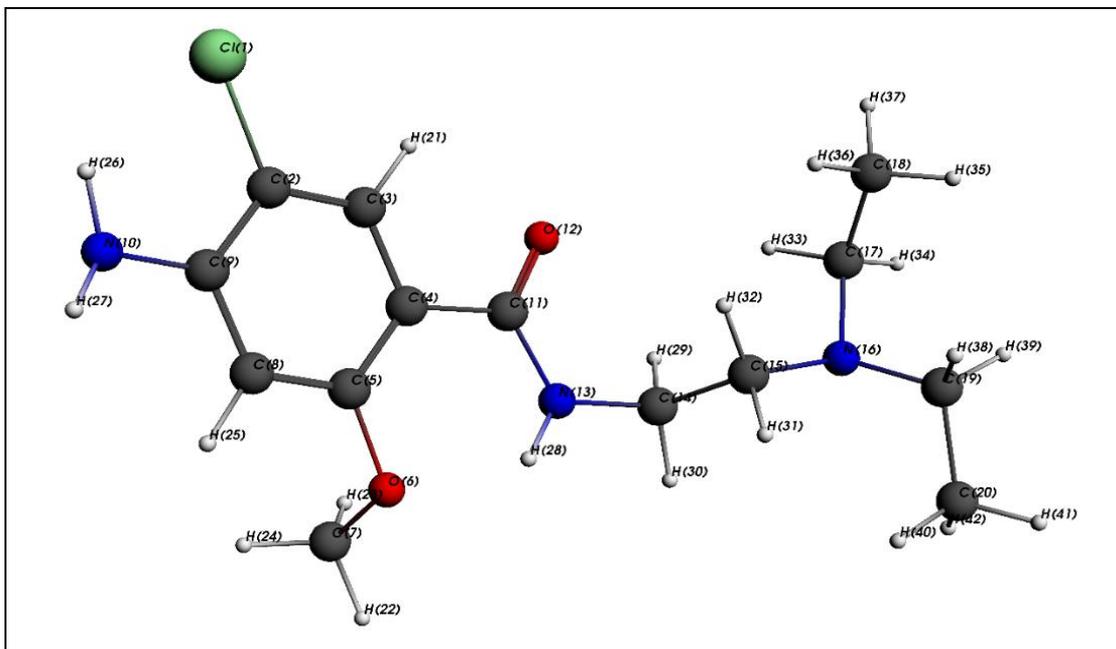


Fig. 2: The 3D optimized metoclopramide molecular structure

Four Molecular Orbitals (MOs) (Poznanski *et al.*, 2019) were predicted: HOMO (the Highest Occupied Molecular Orbital) (Zhao *et al.*, 2019), LUMO (the Lowest Unoccupied Molecular Orbital) (Santos *et al.*, 2019), the second Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO+1) (de Abreu Silva *et al.*, 2019) and the second Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO+1). Generally, the tendency to donate electrons to an appropriate acceptor molecule is indicated by a high value of the energy ξ_{HOMO} (Lin and Wang, 2018) and the high electron accepting ability of the molecule is indicated by a low value of the energy ξ_{LUMO} (Xie *et al.*, 2019). The energies of the molecular orbitals ξ_{HOMO} and ξ_{LUMO} are used to calculate the electronic chemical potential μ (Barhoumi *et al.*, 2019) and the global hardness η (Arab *et al.*, 2016) as follows:

$$\mu = (\xi_{HOMO} + \xi_{LUMO}) / 2$$

$$\eta = (\xi_{LUMO} - \xi_{HOMO}) / 2$$

Physically, μ is able to describe the escaping tendency of electrons from an equilibrium system and η is related to the resistance towards the deformation or the polarization of the electron cloud of the molecules (Vittone *et al.*, 2019).

The following relation express the electrophilicity index ω , which is calculated using the two previous parameters: μ and η :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta$$

Table 1: The different energies of domperidone and metoclopramide

Energies	Domperidone	Metoclopramide
ξ_{HOMO} (Ha)	-0.2090	-0.1834
ξ_{LUMO} (Ha)	-0.0778	-0.0808
μ (Ha)	-0.1434	-0.1321
η (Ha)	0.0656	0.0513
ω (Ha)	0.1568	0.1701
D (Debye)	1.9099	4.8654

The electrophilicity index expresses the ability of an electrophile to acquire an additional electronic charge (Rezende and Aracena, 2012). The notion of dipole moment in physics and chemistry is expressed by the existence of many electrostatic dipoles (Dorohoi *et al.*, 2019). It is a heteroclitte distribution of electrical charges such that the barycenter of the positive charges does not coincide with that of the negative charges (Inamdar *et al.*, 2018). The simplest dipole is therefore a pair of two charges, of opposite signs, separated by a non-zero distance (Pal, 2020b).

According to Table 1, The chemical potential of the two molecules are very close indicating that the two molecules have an escaping tendency of electrons from an equilibrium system very similar (Slightly higher for domperidone). The two molecules were found to be very stable with η equals 0.0656 and 0.0513 Ha, respectively. It is obvious that the domperidone has a more hardness than metoclopramide (Adly *et al.*, 2019).

The electrophilicity index (ω) of the metoclopramide is higher than that of domperidone indicating that metoclopramide is abler to accept electrons (Wei *et al.*,

2019). The dipole moment of domperidone, $D = 1.9099$ Debye, is very close to that of water $D_{\text{water}} = 1,9$ Debye but for metoclopramide, $D = 4.8654$ Debye. This difference in the dipole moments between these two molecules is due to the difference in the distribution of atoms (Morosanu *et al.*, 2019) (especially the most electronegative) in the structures of their Molecules. The high value of the dipole moment of metoclopramide may increase its interaction with polar molecules like water which explains its higher solubility (Chung and Kesiosoglou, 2018).

According to Table 2 giving Mulliken charges for the domperidone molecule, O(10) and O(28) have the lowest negative charge, it is noticeable that the O(28) oxygen atom HOMO electronic cloud is higher than that observed for O(10) showing that O(28) is the more able atom for the electrophilic attack. The highest positive charge was found for C(9) which is favorable for the nucleophilic attack. The HOMOs and LUMOs (Fig. 3) are mainly located over the two oxobenzimidazolyl. In this molecule, the energy gap between HOMO and LUMO/HOMO-1 and LUMO+1 is 0.1312ev/0.147ev, respectively.

Table 2: Mulliken charges for the domperidone molecule

N°	Atom	Charge	N°	Atom	Charge	N°	Atom	Charge
1	Cl	-0.1030	19	N	-0.5726	37	H	0.0965
2	C	-0.1520	20	C	0.2071	38	H	0.0968
3	C	0.0057	21	C	-0.0749	39	H	0.0571
4	C	0.2673	22	C	-0.0377	40	H	0.0495
5	C	0.1765	23	C	-0.0413	41	H	0.1022
6	C	-0.0726	24	C	-0.0564	42	H	0.1083
7	C	0.0388	25	C	0.2490	43	H	0.1201
8	N	-0.5698	26	N	-0.4763	44	H	0.1062
9	C	0.9975	27	C	0.9735	45	H	0.1217
10	O	-0.7375	28	O	-0.7301	46	H	0.0616
11	N	-0.4656	29	C	-0.0103	47	H	0.0294
12	C	-0.0430	30	C	-0.1786	48	H	0.0347
13	C	-0.1369	31	H	0.0775	49	H	0.0347
14	C	0.0417	32	H	0.0790	50	H	0.1275
15	N	-0.5509	33	H	0.0697	51	H	0.1290
16	C	0.0195	34	H	0.1284	52	H	0.0837
17	C	-0.1932	35	H	0.1455	53	H	0.1311
18	C	0.0110	36	H	0.1250	54	H	0.0998

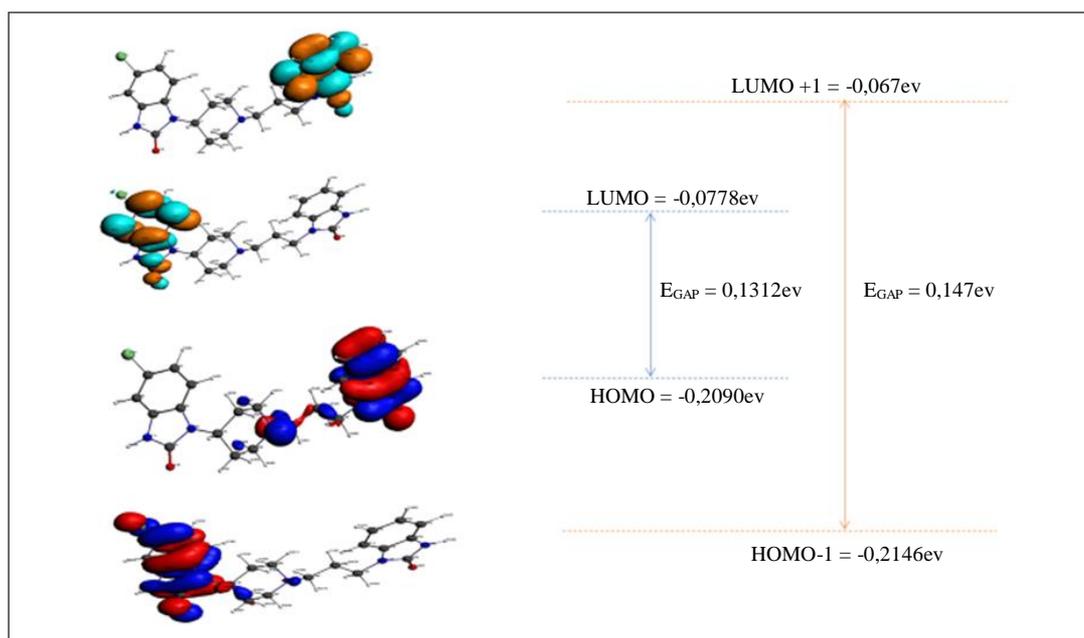


Fig. 3: Atomic orbital compositions of frontier molecular orbitals for domperidone

According to the Table 3, the Mulliken charges for the metoclopramide molecule indicated that the oxygen atom O(6) has the lowest negative charge (favorable to the electrophilic attack) (Haseena *et al.*, 2019) and the carbon atom C(11) has the highest positive charge (favorable to the nucleophilic attack) (Yan *et al.*, 2019). The HOMOs and LUMOs (Fig. 4) are mainly located over the two methoxybenzamide except the HOMO that was located over the triethylamine. In this molecule, the energy gap between HOMO and LUMO/HOMO-1 and LUMO+1 is 0.1026eV/0.1472eV, respectively. The calculated energy gaps for the two molecules were found quite similar for HOMO-1: LUMO+1, but the HOMO: LUMO energy gap for domperidone was higher. This means that metoclopramide is more reactive than

domperidone (Toppare *et al.*, 1994). The location of HOMOs and LUMOs, showed the presence of benzyl and amine for the two molecules. This will indicate that the two molecules have a quite similar affinity to attack the active site (Chen and Wang, 2019). Regarding the electrophilicity (Table 1), it is noticed that close values were calculated for domperidone and metoclopramide. It is concluded that both molecules have the same electrophilic/nucleophilic character with respect to the receptor site (Ma and Cahard, 2007). This finding, allowed us to conclude that these two molecules attack the same receptor site (Rossi *et al.*, 2010) since they already have the same therapeutic activity. That said, the two antiemetics (domperidone and metoclopramide) have the same effect in the human organism (Baum *et al.*, 1984).

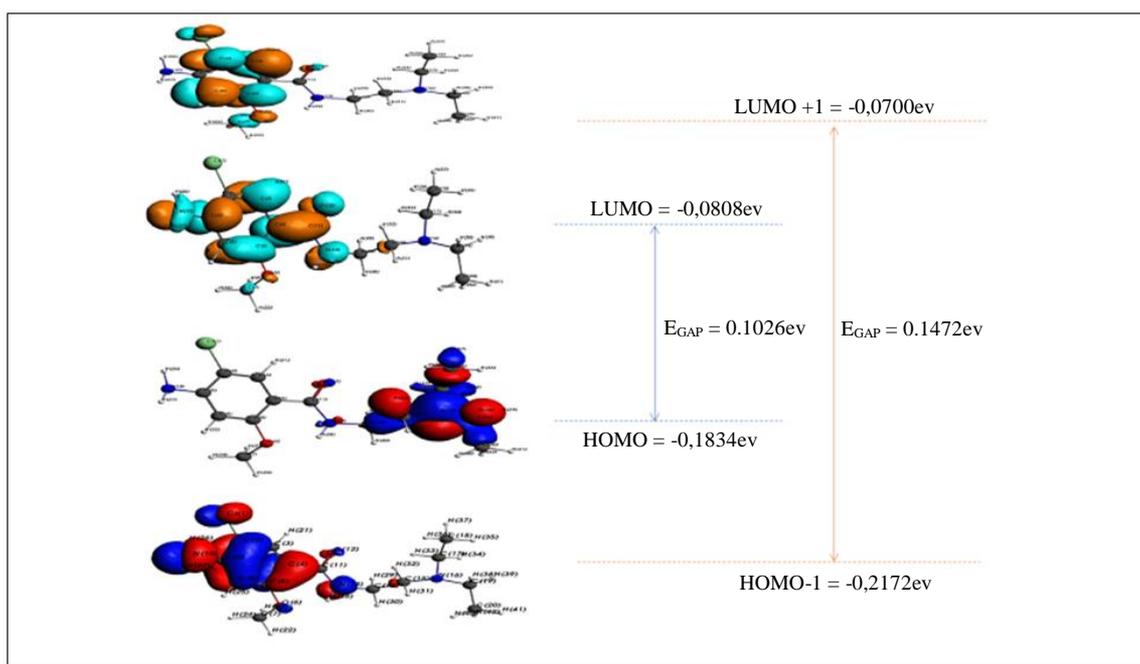


Fig. 4: Atomic orbital compositions of frontier molecular orbitals for metoclopramide

Table 3: Mulliken charges for the metoclopramide molecule

N°	Atom	Charge	N°	Atom	Charge	N°	Atom	Charge
1	Cl	-0.1110	15	C	0.0013	29	H	0.1104
2	C	-0.1400	16	N	-0.5627	30	H	0.0834
3	C	0.1221	17	C	-0.0418	31	H	0.0912
4	C	-0.1883	18	C	-0.0948	32	H	0.1041
5	C	0.3515	19	C	-0.0231	33	H	0.1260
6	O	-0.7552	20	C	-0.0541	34	H	0.0879
7	C	0.2963	21	H	0.1240	35	H	0.0309
8	C	-0.0379	22	H	0.0424	36	H	0.0476
9	C	0.2635	23	H	0.0348	37	H	0.0444
10	N	-0.3744	24	H	0.0496	38	H	0.0452
11	C	0.7747	25	H	0.0737	39	H	0.1010
12	O	-0.7343	26	H	0.1515	40	H	0.0337
13	N	-0.4880	27	H	0.1142	41	H	0.0341
14	C	0.0240	28	H	0.2027	42	H	0.0394

Table 4: The physicochemical properties of domperidone

Property	Calculated	Experimental
Vapor pressure (bar at 25°C)	8.64×10^{-17}	na ^(*)
Boiling point (°C)	629.902	633.17
Melting point (°C)	240.09	242.5
Partition coefficient (Log P)	3.808	3.9
pKa	7.922	7.9
Solubility (mg/l)	1.003	0.986

na(*): Not available

Table 5: Physicochemical properties of metoclopramide

Property	Calculated	Experimental
Vapor pressure (bar at 25°C)	6.17×10^{-12}	6.05×10^{-12}
Boiling point (°C)	415.38	418.7
Melting point (°C)	144.21	147.25
Partition coefficient (Log P)	2.592	2.62
pKa	9.199	9.27
Solubility (mg/l)	194.02955	200

Physicochemical Properties

To calculate physicochemical properties, the COnductor-like Screening MOdel for Realistic Solvents (COSMO-RS) (Abranches *et al.*, 2019) was used.

The computed physicochemical properties given in Tables 4 and 5 are found to be close to the experimental values. The vapor pressure given for the two molecules show the low volatility of the domperidone and metoclopramide.

The computed boiling point were found to be very high 629.9 and 415.38°C for domperidone and metoclopramide respectively (Ohe, 2019). The melting point was found 240.09 and 144.21°C for domperidone and metoclopramide respectively. It is remarkable that the temperature ranges in which the two drugs are in the liquid phase is very large. It is also noted that the melting and boiling temperatures of the metoclopramide are the lowest.

Log P characterize the hydrophilic or lipophilic character of a molecule (Chmiel *et al.*, 2019) and calculated by the logarithm of the partition coefficient between octanol and water. It is used to evaluate the bioavailability of a molecule: Log P < 0, the molecule is said hydrophilic; Log P > 5, the molecule is lipophilic; A good balance is needed between the hydrophilic and hydrophobic character for an optimal biological activity $0 < \text{Log P} < 5$ (de Oliveira *et al.*, 2019). A molecule with an optimal biological activity is sufficiently hydrophilic to be soluble in aqueous media (blood, cytoplasm...) and in the same time it must have a hydrophobic character to pass through the membranes (Pieńko *et al.*, 2016). It should be noted that the partition coefficients of the two molecules have optimal biological activity (Sagandykova *et al.*, 2018) with 3.808 and 2.592 for domperidone and metoclopramide respectively.

The pKa for the two molecules is greater than 7 indicating a basic character for both molecules. That said, the basicity of metoclopramide is higher (Tang *et al.*, 2014).

The solubility of metoclopramide is much higher than that of domperidone, which means its ease blood transport (Arnau and Vallano, 1993).

Conclusion

This novel method (theoretical study) was set out to determine some physicochemical properties like partition coefficient, solubility, pKa, etc. The experimental physicochemical properties of domperidone and metoclopramide are calculated with confidence using the GGA-BP exchange-correlation functional and the TZVP basis sets with tight SCF convergence criteria for calculations. The geometry optimization, population analysis and Mulliken charges were calculated and analyzed using the same method with the same parametrizations. This results obtained theoretically were compared with the experimental ones. The application of the theoretical methods such as molecular dynamics, allowed the determination of physicochemical properties of the two antiemetic drugs. The calculated properties values were quite close to the experimental ones especially the boiling point, the melting point and the solubility. This further study reinforces the choice of the molecular modeling as an indispensable tool in the development of drugs and pharmaceutical theoretical chemistry and leading to reduce the number of laboratories experiments.

Acknowledgement

The authors gratefully acknowledge the suggestions and comments of the anonymous referee and the editor which helped immensely to make substantial improvements to the content and presentation of the paper.

Funding Information

The authors have no support or funding to report.

Author's Contributions

All authors equally contributed in this work.

Ethics

This article is original and contains unpublished material. The corresponding author confirms that all of the other authors have read and approved the manuscript and no ethical issues involved.

References

- Abranches, D.O., M. Larriba, L.P. Silva, M. Melle-Franco and J.F. Palomar *et al.*, 2019. Using COSMO-RS to design choline chloride pharmaceutical eutectic solvents. *Fluid Phase Equilibria*, 497: 71-78.
DOI: 10.1016/j.fluid.2019.06.005

- Adly, O.M.I., A. Taha and S.A. Fahmy, 2019. Synthesis, characterization of binary and ternary copper(II)-semicarbazone complexes: Solvatochromic shift, dipole moments and TD-DFT calculations. *J. Mol. Struct.*, 1186: 362-376.
DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.02.103
- Ahmed, S., W. Ru, H. Han, L. Cheng and X. Bian *et al.*, 2019. Fine molecular structure and its effects on physicochemical properties of starches in potatoes grown in two locations. *Food Hydrocoll.*, 97: 105172-105172.
DOI: 10.1016/j.foodhyd.2019.105172
- Arab, A., F. Ziari and M. Fazli, 2016. Electronic structure and reactivity of (TiO₂)_n (n=1–10) nanoclusters: Global and local hardness based DFT study. *Comput. Mater. Sci.*, 117: 90-97.
DOI: 10.1016/j.commatsci.2016.01.031
- Arnau, J.M. and A. Vallano, 1993. Gastrointestinal Drugs. In: *Side Effects of Drugs Annual*, Aronson, J.K. and C.J. Van Boxtel (Eds.), Elsevier, pp: 413-431.
- Baake, E., A. González Casanova, S. Probst and A. Wakolbinger, 2019. Modelling and simulating Lenski's long-term evolution experiment. *Theor. Popul. Biol.*, 127: 58-74.
DOI: 10.1016/j.tpb.2019.03.006
- Barhouni, M., K. Lazaar and M. Said, 2019. DFT study of electronic and optical properties of silicene functionalized with chemical groups. *J. Mol. Graph. Model*, 91: 72-79.
DOI: 10.1016/j.jmgm.2019.06.003
- Baum, H., J. Gergely, B.L. Fanburg, 1984. Emetic and Antiemetic Drugs. In: *Molecular Aspects of Medicine*, Baum, H., J. Gergely, B.L. Fanburg (Eds.), Pergamon, pp: 451-477.
- Bezzerrouk, M.A., M. Hassan, R. Baghdad, S. Reguieg and M. Bousmaha *et al.*, 2015. Thermodynamic, structural and electronic, properties of SnO₂: By GGA and GGA + trans-blaha-modified Becke-Johnson (TB-mBJ) calculation. *Superlattices Microstruct.*, 84: 80-90.
DOI: 10.1016/j.spmi.2015.02.046
- Chen, D. and H. Wang, 2019. HOMO-LUMO energy splitting in polycyclic aromatic hydrocarbons and their derivatives. *Proc. Combust. Inst.*, 37: 953-959.
DOI: 10.1016/j.proci.2018.06.120
- Chmiel, T., A. Mieszkowska, D. Kempńska-Kupczyk, A. Kot-Wasik and J. Namieśnik *et al.* 2019. The impact of lipophilicity on environmental processes, drug delivery and bioavailability of food components. *Microchem. J.*, 146: 393-406.
DOI: 10.1016/j.microc.2019.01.030
- Chung, J. and F. Kesiosoglou, 2018. Physiologically based oral absorption modelling to study gut-level drug interactions. *J. Pharm. Sci.*, 107: 18-23.
DOI: 10.1016/j.xphs.2017.08.015
- de Abreu Silva, M., C.D.B. Sette, A.S. Kiametis, L.A.S. Romeiro and R. Gargano, 2019. Molecular modeling of cardanol-derived AChE inhibitors. *Chem. Phys. Lett.*, 731: 136591-136591.
DOI: 10.1016/j.cplett.2019.07.019
- de Oliveira, G.H.O., S.B. do Nascimento, F.M. de Oliveira, V.S. Belo and L.J. de Alencar Danda *et al.*, 2019. Systematic evaluation of the impact of solid-state polymorphism on the bioavailability of thalidomide. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 136: 104937-104937.
DOI: 10.1016/j.ejps.2019.05.015
- Dinc, F., L. Thiele and B.C. Akdeniz, 2019. The effective geometry Monte Carlo algorithm: Applications to molecular communication. *Phys. Lett. A*, 383: 2594-2603.
DOI: 10.1016/j.physleta.2019.05.029
- Dorohoi, D.O., D.H. Partenie, A.C. Calugaru, 2019. Specific and universal interactions in Benzo-[f]-Quinolinium Acetyl-Benzoyl Methylid (BQABM) solutions; excited state dipole moment of BQABM. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 213: 184-191. DOI: 10.1016/j.saa.2019.01.035
- Gao, M. and D. Jiang, 2019. Analysis of stochastic multimolecular biochemical reaction model with lévy jumps. *Phys. Stat. Mech. Applic.*, 524: 601-613. DOI: 10.1016/j.physa.2019.04.218
- Haseena, S., R.M. Kumar, V. Rajapandian and V. Subramanian, 2019. Interactions of thiol and alkoxy radical with coinage metal nanoclusters. *Applied Surf. Sci.*, 487: 1409-1419.
DOI: 10.1016/j.apsusc.2019.04.151
- Henderson, L., 2018. Quantum reaxiomatisations and information-theoretic interpretations of quantum theory. *Stud. Hist. Philos. Sci. Part B Stud. Hist. Philos. Mod. Phys.*
DOI: 10.1016/j.shpsb.2018.06.003
- Inamdar, S.R., G.H. Pujar and M.S. Sannaikar, 2018. FRET from ZnSe/ZnS QDs to coumarin dyes: Role of acceptor dipole moment and QD surface states on FRET efficiency. *J. Lumin.*, 203: 67-73.
DOI: 10.1016/j.jlumin.2018.06.012
- Islam, M.N., O. Körner, J.S. Pedersen, J.N. Sørensen and M. Edelenbos, 2019. Analyzing quality and modelling mass loss of onions during drying and storage. *Comput. Electron. Agric.*, 164: 104865-104865.
DOI: 10.1016/j.compag.2019.104865
- Jingna, X., N. Guanhua, X. Hongchao, L. Shang and S. Qian *et al.*, 2019. The effect of adding surfactant to the treating acid on the chemical properties of an acid-treated coal. *Powder Technol.*
DOI: 10.1016/j.powtec.2019.08.039
- Kwon, B.G. and K. Moon, 2019. Physicochemical properties of styrene oligomers in the environment. *Sci. Total Environ.*, 683: 216-220.
DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.301

- Ladefoged, L.K., T. Zeppelin and B. Schiøtt, 2019. Molecular modeling of neurological membrane proteins – from binding sites to synapses. *Neurosci. Lett., Molecular Model. Neurosci.: New Windows Funct. Nervous Syst.*, 700: 38-49. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.05.034
- Lecerf, M., A. Kanyavuz, S. Lacroix-Desmazes and J.D. Dimitrov, 2019. Sequence features of variable region determining physicochemical properties and polyreactivity of therapeutic antibodies. *Mol. Immunol.*, 112: 338-346. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.06.012
- Lin, H. and Q. Wang, 2018. Non-fullerene small molecule electron acceptors for high-performance organic solar cells. *J. Energy Chem.*, 27: 990-1016. DOI: 10.1016/j.jechem.2017.11.028
- Ma, J.A. and D. Cahard, 2007. Strategies for nucleophilic, electrophilic and radical trifluoromethylations. *J. Fluor. Chem.*, 128: 975-996. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2007.04.026
- Madej, T.H. and K.H. Simpson, 1986. Comparison of the use of domperidone, droperidol and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following major gynaecological surgery. *Br. J. Anaesth.*, 58: 884-887. DOI: 10.1093/bja/58.8.884
- Madikizela, L.M., N.T. Tavengwa, H. Tutu and L. Chimuka, 2018. Green aspects in molecular imprinting technology: From design to environmental applications. *Trends Environ. Anal. Chem.*, 17: 14-22. DOI: 10.1016/j.teac.2018.01.001
- Miao, H., T. Klein, D. Kouřil, P. Mindek and K. Schatz *et al.*, 2019. Multiscale molecular visualization. *J. Mol. Biol.*, 431: 1049-1070. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.09.004
- Morosanu, A.C., D.G. Dimitriu and D.O. Dorohoi, 2019. Excited state dipole moment of the fluorescein molecule estimated from electronic absorption spectra. *J. Mol. Struct.*, 1180: 723-732. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.12.057
- Myllys, N., J. Elm and T. Kurtén, 2016. Density functional theory basis set convergence of sulfuric acid-containing molecular clusters. *Comput. Theor. Chem.*, 1098: 1-12. DOI: 10.1016/j.comptc.2016.10.015
- Nicola, A.M., P. Albuquerque, H.C. Paes, L. Fernandes and F.F. Costa *et al.*, 2019. Antifungal drugs: New insights in research and development. *Pharmacol. Ther.*, 195: 21-38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.008
- Ohe, S., 2019. A prediction method of vapor pressures by using boiling point data. *Fluid Phase Equilibria*, 501: 112078-112078. DOI: 10.1016/j.fluid.2019.01.018
- Olson, A.J., 2018. Perspectives on structural molecular biology visualization: From past to present. *J. Mol. Biol.*, 430: 3997-4012. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.07.009
- Pal, S., 2020a. Computational Molecular Biology. In: *Fundamentals of Molecular Structural Biology*, Pal, S. (Ed.), Academic Press, pp: 465-480.
- Pal, S., 2020b. Chemical Basis of Biology. In: *Fundamentals of Molecular Structural Biology*, Pal, S. (Ed.), Academic Press, pp: 61-82.
- Pemmaraju, C.D., F.D. Vila, J.J. Kas, S.A. Sato and J.J. Rehr *et al.*, 2018. Velocity-gauge real-time TDDFT within a numerical atomic orbital basis set. *Comput. Phys. Commun.*, 226: 30-38. DOI: 10.1016/j.cpc.2018.01.013
- Pieńko, T., M. Grudzień, P.P. Taciak and A.P. Mazurek, 2016. Cytisine basicity, solvation, logP and logD theoretical determination as tool for bioavailability prediction. *J. Mol. Graph. Model.*, 63: 15-21. DOI: 10.1016/j.jmgm.2015.11.003
- Piñeiro, Á., E. Muñoz, J. Sabín, M. Costas and M. Bastos *et al.*, 2019. AFFINImeter: A software to analyze molecular recognition processes from experimental data. *Anal. Biochem.*, 577: 117-134. DOI: 10.1016/j.ab.2019.02.031
- Poznanski, R.R., L.A. Cacha, A.Z.A. Latif, S.H. Salleh and J. Ali *et al.*, 2019. Molecular orbitals of delocalized electron clouds in neuronal domains. *Biosystems*, 183: 103982-103982. DOI: 10.1016/j.biosystems.2019.103982
- Rezende, M.C. and A. Aracena, 2012. Electrophilicity and solvatochromic reversal of pyridinium phenolate betaine dyes. *Chem. Phys. Lett.*, 542: 147-152. DOI: 10.1016/j.cplett.2012.06.017
- Roila, F., M. Tonato, C. Basurto, V. Minotti and E. Ballatori *et al.*, 1987. Double-blind controlled trial of the antiemetic efficacy and toxicity of Methylprednisolone (MP), Metoclopramide (MTC) and Domperidone (DMP) in breast cancer patients treated with i.v. CMF. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 23: 615-617. DOI: 10.1016/0277-5379(87)90255-0
- Rossi, A.G.Z., R.C. Teixeira Gomes, M. de Jesus Simões, R. dos Santos Simões and P.B. Oliveira *et al.*, 2010. Effects of metoclopramide-induced hyperprolactinemia on the prolactin receptor of murine endometrium. *Fertil. Steril.*, 93: 1643-1649. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.021
- Sagandykova, G.N., P.P. Pomastowski, R. Kalisz and B. Buszewski, 2018. Modern analytical methods for consideration of natural biological activity. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 109: 198-213. DOI: 10.1016/j.trac.2018.10.012

- Santos, E.S., V.S. Reis, L. Guimarães and C.S. Nascimento, 2019. Molecular wires formed from native and push-pull derivatives polypyrroles and β -cyclodextrins: A HOMO-LUMO gap theoretical investigation. *Chem. Phys. Lett.*, 730: 141-146. DOI: 10.1016/j.cplett.2019.05.058
- Schommers, W., 2019. Theoretical and Computational Methods. In: *Basic Physics of Nanoscience*, Schommers, W. (Ed.), Elsevier, pp: 91-202.
- Sun, Z., T. Zhu, X. Wang, Y. Mei and J.Z.H. Zhang, 2017. Optimization of convergence criteria for fragmentation methods. *Chem. Phys. Lett.*, 687: 163-170. DOI: 10.1016/j.cplett.2017.08.059
- Tang, Y.Y., Y. Du, J. Ni, Y.S. Ma and X.M. Lin *et al.*, 2014. Relaxant effects of metoclopramide and magnesium sulfate on isolated pregnant myometrium: An *in vitro* study. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 23: 131-137. DOI: 10.1016/j.ijoa.2013.11.004
- Toppare, M.F., Y. Laleli, D.A. Şenses, F. Kitapci and I.S. Kaya *et al.*, 1994. Metoclopramide for breast milk production. *Nutr. Res.*, 14: 1019-1029. DOI: 10.1016/S0271-5317(05)80256-8
- Uto, T., Y. Kodama, T. Miyata and T. Yui, 2018. Molecular dynamics simulations of theoretical cellulose nanotube models. *Carbohydr. Polym.*, 190: 331-338. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.03.004
- Vasava, M.S., S.G. Nair, S.K. Rathwa, D.B. Patel and H.D. Patel, 2019. Development of new drug-regimens against multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J. Tuberc.*, 66: 12-19. DOI: 10.1016/j.ijtb.2018.07.004
- Vittone, E., J. Garcia Lopez, M. Jaksic, M.C. Jimenez Ramos and A. Lohstroh *et al.*, 2019. Determination of radiation hardness of silicon diodes. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. Mater. At.*, 449: 6-10. DOI: 10.1016/j.nimb.2019.04.032
- Vokáčová, Z.S. and E. Pluhařová, 2019. Understanding structure and dynamics of organic liquid mixtures by molecular simulations. *J. Mol. Liq.*, 288: 110778-110778. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.04.055
- Wei, Z., W. Li, D. Zhao, Y. Seo and R. Spinney *et al.*, 2019. Electrophilicity index as a critical indicator for the biodegradation of the pharmaceuticals in aerobic activated sludge processes. *Water Res.*, 160: 10-17. DOI: 10.1016/j.watres.2019.05.057
- Xie, L., J. Xiao, L. Wu, W. Zhang and Z. Ge *et al.*, 2019. Synthesis and photovoltaic properties of small molecule electron acceptors with twin spiro-type core structure. *Dyes Pigments*, 168: 197-204. DOI: 10.1016/j.dyepig.2019.04.064
- Yadav, S.B., S.S. Sonvane and N. Sekar, 2020. Novel blue-green emitting NLOphoric triphenylamine-imidazole based donor- π -acceptor compound: Solvatochromism, DFT, TD-DFT and non-linear optical studies. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 224: 117421-117421. DOI: 10.1016/j.saa.2019.117421
- Yan, M., Z. Zhang, J. Zhou, W. Li and C. Zhang *et al.*, 2019. Synthesis and DFT studies of novel aryloxymaleimides via nucleophilic substitution of tosyloxy group. *J. Mol. Struct.*, 1189: 155-160. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.04.020
- Zhao, X., C. Chen, Q. Sun, Y. Li and H. Yu, 2019. Molecular structure optimization design of inhibitors based on frontier orbitals theory. *Applied Surf. Sci.*, 494: 895-907. DOI: 10.1016/j.apsusc.2019.07.248



Theoretical investigation of the solubility of some antiemetic drugs

Khalil Errahmane Kanouni ^a, Yacine Benguerba ^{a,b,*}, Alessandro Erto ^c

^a Laboratoire des Matériaux Polymères Multiphasiques, LMPMP, Université Ferhat ABBAS Sétif-1, Sétif, Algeria

^b Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt), Constantine, Algeria

^c Dipartimento di Ingegneria Chimica, dei Materiali e della Produzione Industriale, Università di Napoli Federico II, P.le Tecchio, 80, 80125 Napoli, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 October 2018

Received in revised form 10 February 2019

Accepted 6 March 2019

Available online 7 March 2019

Keywords:

Metoclopramide

DFT

COSMO-RS

Intramolecular interaction

Intermolecular interaction

AIM study

ABSTRACT

A theoretical study using density functional theory (DFT) is carried out to compare and explain the observed solubility of four antiemetic molecules, namely chlorpromazine, haloperidol, ondansetron and metoclopramide. The COSMO-RS (conductor-like screening model for real solvents) method is used to study the interaction between hydrogen bond acceptors (HBAs) and hydrogen bond donors (HBDs) of the antiemetic drugs, and their molecular interactions with water (dipole moments, interaction and solvation energies). In addition, the AIM (Atoms in Molecules) method is used to deeply study the hydrogen bonding interaction of the antiemetic drug which was found the most soluble in water, namely the metoclopramide. In fact, results show that atom O42 makes two H-bonds with two different water-oxygen atoms (BCP59 and BCP60). One of them, have another H-bond (BCP62) with the hydrogen H27. This study confirms that two of the three H-bonds with water are more stable than the intramolecular interaction between O9 and H27 (BCP1). These H-bonds are likely responsible of the highest solubility of metoclopramide.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

An antiemetic is a medicine that acts against vomiting and nausea. The most famous are chlorpromazine, haloperidol, ondansetron and metoclopramide. Specifically metoclopramide (4-amino-5-chloro-N-(2-(Diethylamino) ethyl)-2-methoxybenzamide) is an antagonist dopamine-receptor very soluble in water [1].

Increased drug lipophilicity is a highly desirable pharmacodynamic property because it improves the activity of anti-emetics. This trend towards increased lipophilicity, in general, worsens aqueous solubility, but has very little effect on permeability (provided the lipophilicity is not extremely high) [2–4].

The design and development of drugs with required transport properties usually involve the knowledge and study of the water solubility of drug-candidates. Indeed, it is possible to reduce the undesired synthesis of inappropriate molecules if their water solubility has been estimated before the synthesis itself. The aqueous solubility of a molecule is closely linked to the existence of hydrogen bond donors (HBDs) and hydrogen bond acceptors (HBAs). Owing to their ubiquity in life chemistry and to their unique properties, H-bonds play a major role in molecular recognition. However, solvent (water) effects on molecules having an intramolecular hydrogen-bond [5], are strongly influenced by the cooperativity of the intermolecular hydrogen bond network [6]. For example, the competition between inter- and intramolecular interactions plays an

important role in processes like protein folding and aggregation in solution [7]. As an example, the wish to understand this competition has prompted detailed studies on the effect of the H-bond nature on the solubility of metoclopramide [8,9].

Polar molecules that have hydrogen atoms covalently bonded to highly electronegative elements (O, N, F) are capable of forming hydrogen bonds. This means that this kind of molecules is soluble in a polar solvents such as water, and that the presence of hydrogen bonds (H-bonds) is one of the main factors that determines an increase in the solubility of the molecule in water [10].

On the other hand, molecular modelling has become a precious tool for a fast determination of physicochemical properties and molecular structure calculations for any molecule [11,12]. Molecular modelling allows to design the molecule structure, which in turn helps to determine its structural and thermodynamic properties [13].

In the present study, the structures of antiemetic molecules were built, optimized and analysed to compare the roles of the inter- and intramolecular H-bonds in increasing the aqueous solubility [14,15]. Various techniques were used to highlight and explain all the physical contributions leading to a high aqueous solubility [16].

2. Solubility of antiemetic drugs

The solubility of metoclopramide is very high compared with the other antiemetic drugs (i.e. ondansetron, chlorpromazine and haloperidol), although all are small molecules having HBA atoms and aromatic

* Corresponding author.

E-mail address: yacinebenguerba@univ-setif.dz (Y. Benguerba).

rings. The solubility of the four antiemetic drugs investigated in this study, as taken from PubChem [17], are given in Table 1.

3. Methods and computational details

COSMO-RS [18] can be implemented to predict various physico-chemical properties of molecules, such as vapor-liquid equilibrium phase diagram, activity coefficients, σ -profile, σ -potential and vapor pressure [19]. In the frame of this work, COSMO-RS calculations were realized in two main steps:

- A geometry optimization of the molecules was performed using Dmol3 module [20] from the Materials Studio 2017™ modelling package developed by Accelrys Incorporation (Cambridge, UK), using B3LYP functional and DNP basis set (4.4 basis file) [21].
- The Cosmo files produced in the first step were used by COSMOthermX software (version C30_1501) for the calculation of the σ -profiles and σ -potentials [22,23].

Two frontier molecular orbitals (FMOs) were studied, namely the highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) [24]. The electron tendency to transfer towards an appropriate acceptor molecule is justified by the high value of the energy ξ_{HOMO} , while a low value of the energy ξ_{LUMO} indicates the high electron accepting ability of the molecule [25].

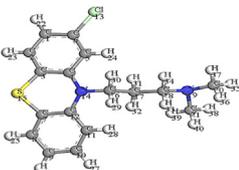
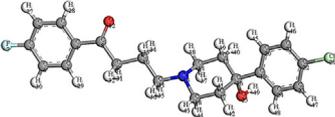
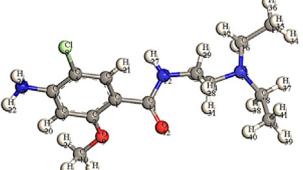
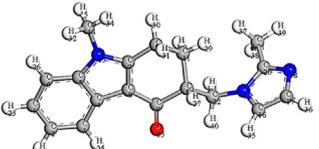
The ξ_{HOMO} and ξ_{LUMO} energies were calculated by averaging the results obtained for 10 conformers.

The molecular orbital energies ξ_{HOMO} and ξ_{LUMO} of all the conformers studied were used to calculate the electronic chemical potential μ and the global hardness η , as follows [26–28]:

$$\mu = (\xi_{\text{HOMO}} + \xi_{\text{LUMO}})/2 \quad (1)$$

$$\eta = (\xi_{\text{LUMO}} - \xi_{\text{HOMO}})/2 \quad (2)$$

Table 1
Solubility of antiemetic drugs [17].

Nomenclature	Formula	Chemical structure optimized by Dmol3 (B3LYP)	Solubility in water (mg/L)
Chlorpromazine	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{S}$		2.55 (24 °C)
Haloperidol	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$		14 (25 °C)
Metoclopramide	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$		200 (25 °C)
Ondansetron	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$		0.3551 (25 °C)

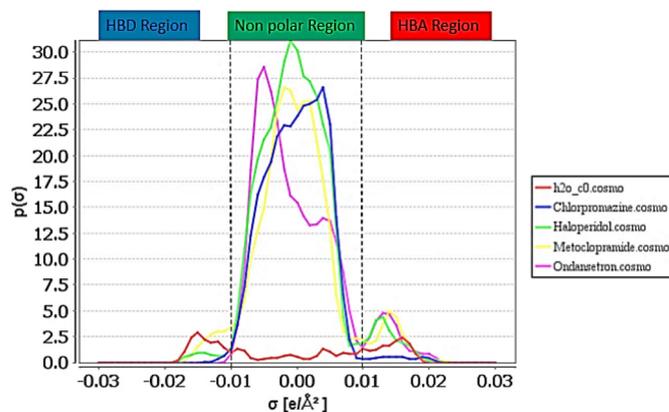


Fig. 1. σ -profiles of water, chlorpromazine, haloperidol, metoclopramide and ondansetron.

The electrophilicity index ω expresses the ability of an electrophile to acquire an additional electronic charge. It is related to the chemical potential μ by the following relation [29]:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3)$$

The second part of the work consisted of calculating the interaction and solvation energies at 25 °C, using Forcite module, from Materials Studio.

First, a cubic box ($31.2 \times 31.2 \times 31.2 \text{ \AA}^3$) containing a drug molecule with 1000 water molecules was constructed. Then, the created box was subjected to Forcite Dynamics with NVT ensemble at 25 °C (Q ratio = 1, NHL thermostat and total simulation time of 10 ps) [30]. A final geometry optimization was then realized to determine the interaction energies between the water and the antiemetic drug molecules. The solvation free energy was calculated as the sum of the ideal, electrostatic, and van der Waals energy contributions. It is worth noting that every contribution calculation needs 50,000 steps for the equilibration,

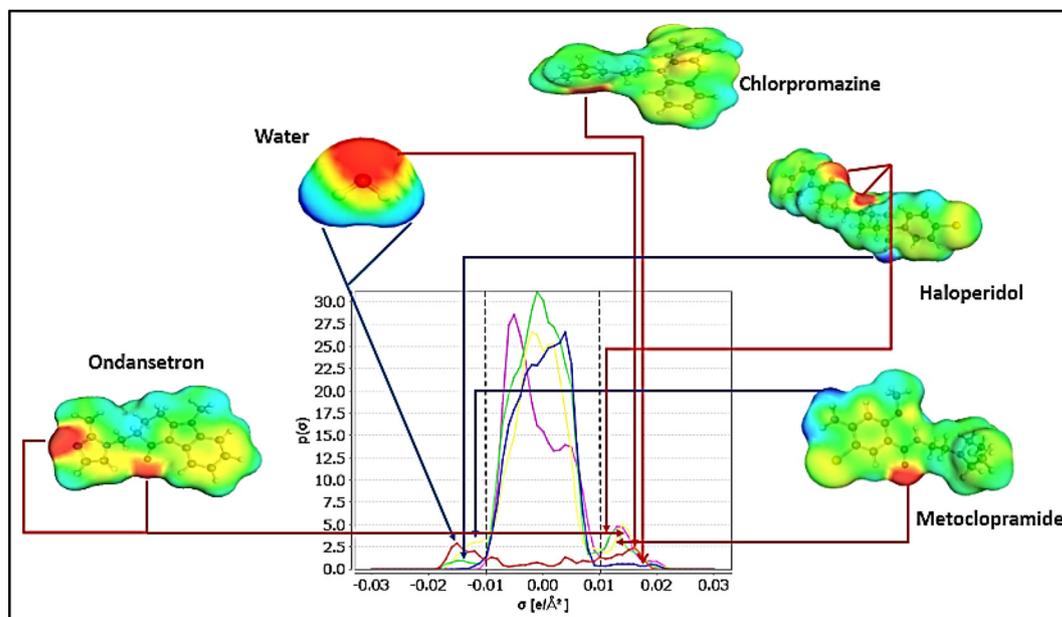


Fig. 2. Charge densities of water, chlorpromazine, haloperidol, metoclopramide and ondansetron.

100,000 steps for the production, and 5 steps for the coupling parameter [31].

The interaction energy was calculated by the following relation:

$$E_{\text{Interaction}} = E_{\text{tot}} - (E_{\text{Drug}} + E_{\text{Water}}) \quad (4)$$

The third calculation part was conducted by means of the AIM (Atom In Molecules) theory developed by Bader [32,33]. The AIM study advantageously provides a topological description of a molecule, and more particularly of the chemical bonds within it [34]. The description is based on the study of the electron density $\rho(r)$, which can be obtained by quantum mechanics or experimentally [35]. The AIM theory indicates the existence of a bond between two atoms and characterizes it not on geometrical basis but on the basis of electronic criteria [36]. The existence of a chemical bond between a pair of atoms is conditioned by the presence of a critical point [37].

The nature of this bond can be described by the value of the electron density $\rho(r)$ and the Laplacian of the electron density, $\nabla^2\rho(r)$ [38–40]. Hydrogen bonds are characterized by a low value of $\rho(r)$ and positive $\nabla^2\rho(r)$ values, while high values of $\rho(r)$ and negative values of $\nabla^2\rho(r)$ indicate the presence of a covalent bond [41,42].

$G(r)$ and $V(r)$ correspond to the kinetic and potential energies. $G(r)$ is a positive entity and $V(r)$ is a negative entity. The $(|V|/G)$ ratio

characterizes the competition that exists within the system between its ability to group electrons $V(r)$, and its ability to dilute them through electronic mobility $G(r)$ [43]. If the ratio $|V|/G$ is >1 , the interaction is said to be established with an excess of electronic charge concentration, and the opposite holds for values <1 . In the first case, the total energy density $H(r) = V(r) + G(r)$ [43] must be negative, and positive in the second case. Depending on the values of this indicator, interactions may be classified into three types: $|V|/G < 1$ (so-called pure closed-layer interactions); $1 < |V|/G < 2$ (so-called closed-layer interactions but with some degree of electronic sharing) [44]; and $|V|/G > 2$ (so-called shared layer interactions). The intermolecular interactions belong to the first two types and the covalent to the third. In general, the value of $(|V|/G)$ decreases with the interaction distance [32,45].

In the AIM study, Amsterdam Density Functional (ADF) software was used. The geometry optimizations were performed using density functional theory (DFT) [46]. The effects of exchange and correlation [47] were described using the functional B3LYP (Becke 3-Parameter, Lee, Yang and Parr) [48] with the def-TZVP basis set [49].

4. Results and discussion

4.1. COSMO-RS study

In COSMO-RS, positive polarities are represented by negative σ -values, and positive ones represent negative polarities. A narrow σ -profile indicates less polar character compared to species with a broad σ -profile [50]. Fig. 1 shows σ -profile peaks in HBD [51], non-polar and HBA [52] regions. In general, water can play both HBD and HBA roles.

The peak in the region $+0.012 < \sigma < +0.022 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-2}$ is characteristic of the oxygen atom of water (represented in red color in Fig. 2_Water) which behaves as an HBA. The hydrogen of the OH group showed a

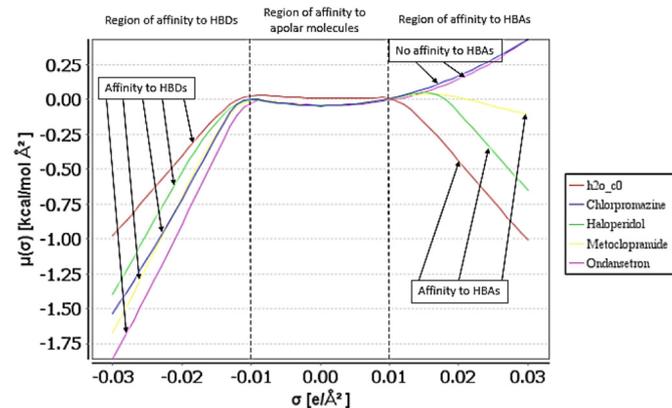


Fig. 3. σ -potentials of water, chlorpromazine, haloperidol, metoclopramide and ondansetron.

Table 2

$\xi_{\text{(HOMO)}}$, $\xi_{\text{(LUMO)}}$ and related molecular properties computed with Dmol3.

Energies	Chlorpromazine	Haloperidol	Metoclopramide	Ondansetron
ξ_{HOMO} (Ha)	-0.1823	-0.2140	-0.2039	-0.2073
ξ_{LUMO} (Ha)	-0.0275	-0.0606	-0.0160	-0.0381
μ (Ha)	-0.1049	-0.1373	-0.1099	-0.1227
η (Ha)	0.0774	0.0767	0.0940	0.0846
ω (Ha)	0.0711	0.1230	0.0643	0.0890
D (Debye)	2.7217	2.4441	3.7899	6.8473

Table 3
Interaction and solvation energies of antiemetics in water computed by Forcite.

Energies (kcal/mol)	Chlorpromazine	Haloperidol	Metoclopramide	Ondansetron
E_{tot} (Total Energy of Drug + Water)	$-11.868 \cdot 10^3$	$-11.937 \cdot 10^3$	$-11.921 \cdot 10^3$	-11.778
E_{Drug} (Drug Energy)	-12.435	-33.382	-19.896	116.823
E_{Water} (Water Energy)	$-11.810 \cdot 10^3$	$-11.843 \cdot 10^3$	$-11.840 \cdot 10^3$	$-11.841 \cdot 10^3$
E_i (Interaction Energy)	-45.489	-59.990	-61.288	-54.101
Solvation free energy contributions	Ideal free energy contribution	-4.458	19.336	-0.118
	Van der Waals free energy contribution	5.655	9.592	7.739
	Electrostatic free energy contribution	-1.944	-17.456	-29.854
Solvation free energy	-0.747	-0.894	-3.515	-0.511

negative polarity (blue color) in the region $-0.018 < \sigma < -0.010 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-2}$ [53]. The weak water peaks in the non-polar region ($-0.0085 < \sigma < +0.0085 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-2}$; green color) explain the low affinity of water for non-polar molecules [54].

The antiemetic molecules exhibited significant peaks within the non-polar region, meaning that most of the surface of these molecules has a non-polar character when compared with water. The broad peak in the $-0.0085 < \sigma < 0.0085 \text{ e} / \text{\AA}^2$ region is characteristic of CH_2 and CH_3 groups. The peaks located in the $0.012 < \sigma < 0.020 \text{ e} / \text{\AA}^2$ region are characteristic of negative charged atoms (N and O for ondansetron; O for metoclopramide; O and N for haloperidol; and N for chlorpromazine). The peak located at $+0.016 \text{ e} / \text{\AA}^2$ corresponds to the oxygen atoms of metoclopramide. In addition, the peaks located in the $-0.020 < \sigma < -0.012 \text{ e} / \text{\AA}^2$ region correspond to the positive charge of hydrogen atoms.

In Fig. 3, the σ -potentials of the antiemetic drugs show a strong affinity for HBDs. Ondansetron and chlorpromazine show no affinity for HBAs, metoclopramide shows a moderate affinity, while Haloperidol has a good affinity.

4.2. Reactivity

The value of ξ_{HOMO} and ξ_{LUMO} are reported in Table 2, which shows close values of the energies ξ_{HOMO} and ξ_{LUMO} , indicating a quasi-equivalent tendency to accept or donate electrons of the molecule [55]. The chemical potentials of the four molecules are very close to each other, indicating that they have comparable electron escaping tendency from an equilibrium system (slightly higher for haloperidol) [56]. The same remark was observed for electrophilicity index.

The four molecules were found to be very similar also in terms of η as testified by their close values, the global hardness of metoclopramide being the highest, which reflects its highest stability [57,58]. Metoclopramide and ondansetron showed the largest dipole moments compared to chlorpromazine and haloperidol [26,27]. The difference in the dipole moments of these molecules may be due to the difference in the distribution of atoms (especially the most electronegative) in their structures [59]. In turn, the high value of the dipole moment of metoclopramide compared to chlorpromazine and haloperidol, together with the presence of H-bonds, may increase its interaction with polar molecules such as water, which concur to explain its higher aqueous solubility [60].

4.3. Interaction and solvation energies

In order to form a solution, the solute molecules must disperse within the solvent ones, creating new interactions with them and replacing those between solute particles [61,62]. The interaction energies between some antiemetic drugs and water are given in Table 3.

Table 4
The bond critical point (BCP) for metoclopramide.

Bond	Critical point	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$H(r)$	$ V /G$
O–H	BCP1	0.0341	0.1363	0.0006	0.9827

Metoclopramide showed the highest interaction energy with water, compared with chlorpromazine, ondansetron and haloperidol. This result is consistent with its largely higher solubility in water, compared with the other antiemetic drugs.

The solvation free energy of a solute in solution is a significant thermodynamic parameter to characterize its solubility in a given solvent [63] and, thus, decisive in choosing pharmacologically effective drugs. In general, a high value of solvation free energy corresponds to a high solubility [64]. The solvation free energies of the antiemetic drugs represented in Table 3 consider metoclopramide as the most appropriate medicine among the studied antiemetics.

4.4. AIM analysis

For metoclopramide, a further AIM analysis was carried out in order to deeply understand the properties of intramolecular interactions. In particular, the AIM analysis was carried out to determine whether a bond between O9 and H27 exists and, in case, to define its nature [65]. The calculated values of the electron density $\rho(r)$ and the Laplacian $\nabla^2\rho(r)$ presented in Table 4 show the possibility of the existence of such a bond formed between H27 and O9 [66]. The AIM analysis for the metoclopramide compound confirmed the presence of a single intramolecular hydrogen bond [67] represented by the bond critical point BCP1 in Fig. 4 (corresponding to a low value of $\rho(r)$ and a positive $\nabla^2\rho(r)$ value) [43,68].

The same AIM analysis applied to metoclopramide molecule surrounded by water molecules (Fig. 5 and Table 5) showed three interesting bond critical points with the surrounding water molecules:

- the first is located between the oxygen atom O42 and the hydrogen atom of the water molecule (BCP59). The critical point is characterized by a positive Laplacian $\nabla^2\rho(r)$, a positive value of $H(r)$, and $|V|/G < 1$, indicating a weak hydrogen bonding (pure closed-layer interactions) [69].
- The second is between the hydrogen atom H27 and the oxygen atom of the water molecule (BCP62). The critical point is characterized by a positive Laplacian, a negative value of $H(r)$ and $|V|/G > 1$, indicating a strong hydrogen bonding (closed-layer interactions with some degree of electronic sharing) [69].
- The third possible interaction is the bond between the oxygen atom O42 with another surrounding water molecule (BCP60). The BCP60 is characterized by a positive Laplacian, a negative value of $H(r)$ and $|V|/G > 1$, indicating a strong hydrogen bonding. This bond normally contributes to increase the metoclopramide solubility according to its highest $|V|/G$ value [43,69].

For the three BCPs, the $|\lambda_1/\lambda_3| < 1$ corresponds to an electron density rarefaction in the interatomic space. Moreover, the bond stability criterion ϵ is rather small, indicating stable bonding [32].

The first water molecule would rather interact with the hydrogen H27 (strong hydrogen bonding) instead of the oxygen atom O42 (weak interaction). It was also noticed that the BCP62 is more stable ($\epsilon = 0.0584$) than the BCP59 ($\epsilon = 0.0832$) [70].

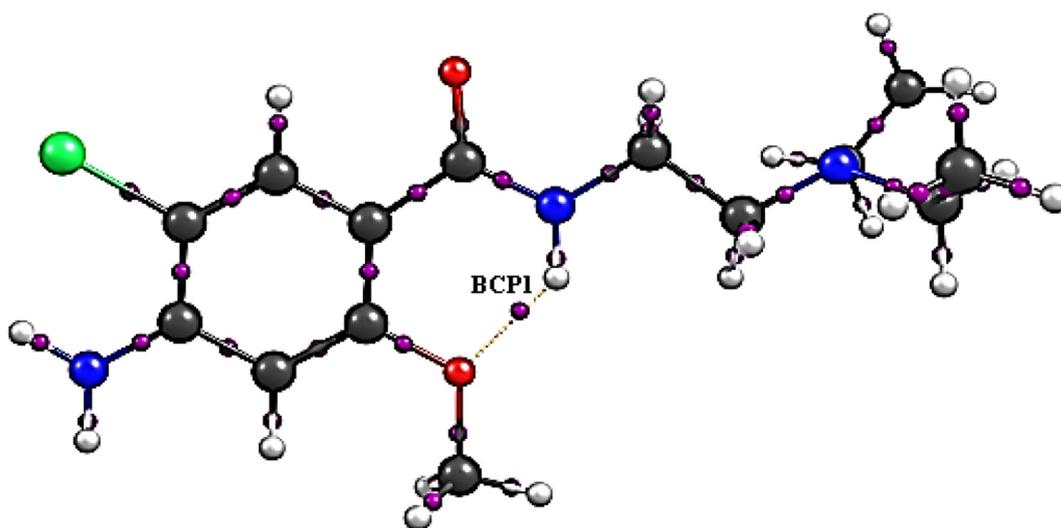


Fig. 4. AIM calculation graph for metoclopramide. O: big red spheres; N: blue spheres; C: black spheres; Cl: big green sphere; BCPs: little pink spheres.

Moreover, it was found that the BCP60 has an electron density ($\rho(r) = 0.045$) greater than that of BCP59 ($\rho(r) = 0.023$). The intramolecular H-bond was found to be weak ($V/G < 1$, Table 4 and Fig. 4), whereas the intermolecular H-bonds with water were stronger ($|V/G| > 1$), except for BCP59 (Table 5 and Fig. 5) [66].

5. Conclusions

In this work, four antiemetic drugs (namely chlorpromazine, haloperidol, ondansetron and metoclopramide) were investigated in terms of their thermodynamic and interaction properties able to explain

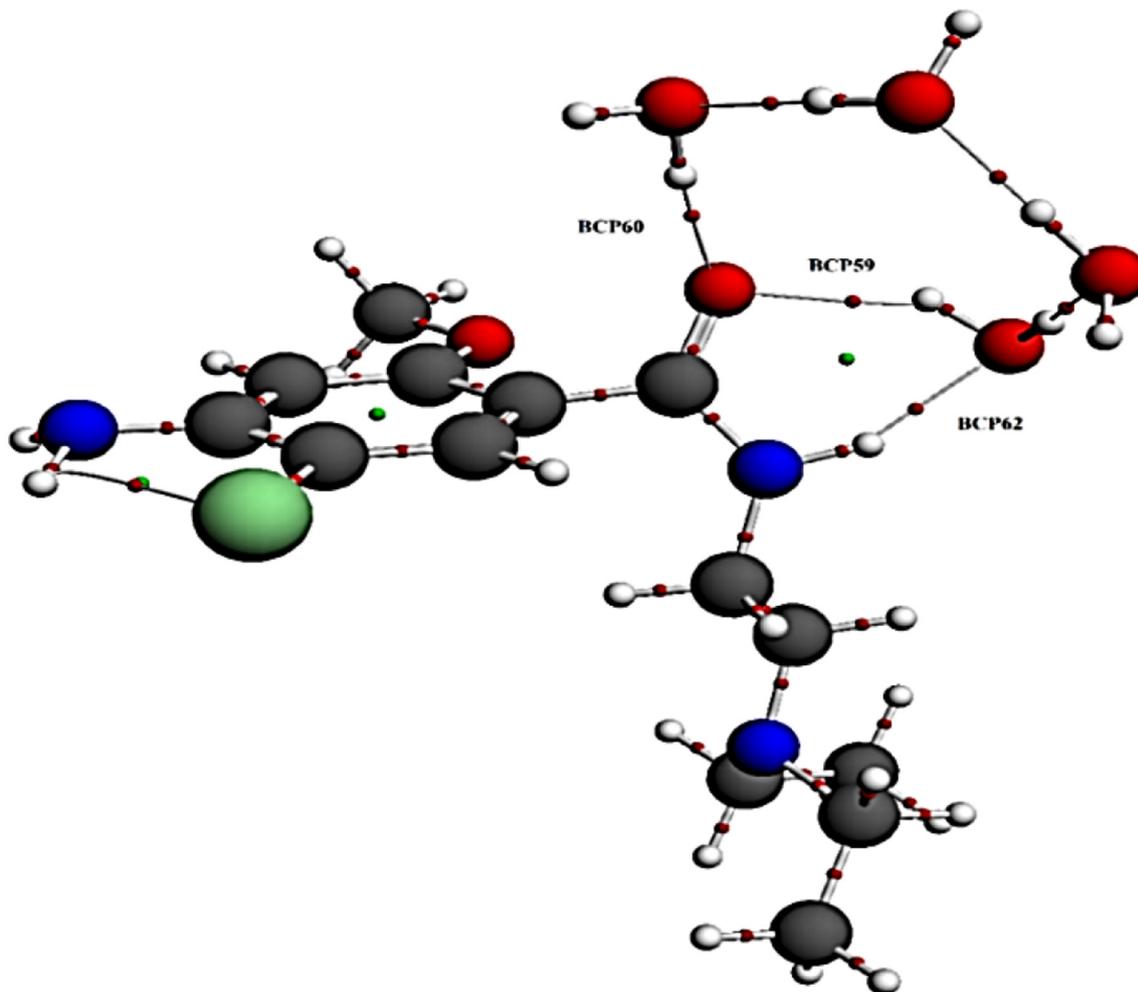


Fig. 5. AIM calculation graph for metoclopramide surrounded by water molecules; O: big red spheres; N: blue spheres; C: black spheres; Cl: big green sphere; BCPs: little red spheres; Ring Critical Points (RCPs): little green spheres.

Table 5
Bond critical points (BCPs) for metoclopramide surrounded by water molecules.

Critical point	BCP59	BCP60	BCP62
Bond	O—H ^{w1} —O(42)	O—H ^{w2} —O(42)	H—O ^{w1} —H(27)
$\rho(r)$	0.0223	0.0450	0.0351
$\nabla^2(\rho(r))$	0.0730	0.1251	0.1014
λ_1	-0.0288	-0.0789	-0.0520
λ_2	-0.0266	-0.0761	-0.0491
λ_3	0.1284	0.2801	0.2027
G(r)	0.0172	0.0372	0.0277
V(r)	-0.0162	-0.0431	-0.0301
H(r)	0.0010	-0.0059	-0.0024
V /G	0.9414	1.1592	1.0850
$ \lambda_1/\lambda_3 $	0.2241	0.2815	0.2566
ε	0.0832	0.0360	0.0584

w1,w2: water molecules 1 and 2; $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$: curvature element values; $|\lambda_1/\lambda_3|$: the curvature element ratio; $\varepsilon = \lambda_1/\lambda_2 - 1$.

their observed water solubility. In particular, metoclopramide is one of the most used antiemetic drugs and also among the most water soluble. Its use is justified by its high solubility, even as free base, when compared with other antiemetics. For these reasons, further investigations aimed at a deeper comprehension of the nature of the intramolecular interactions were specifically carried out on this molecule. In the present work, a new computational approach was developed using interaction and solvation energies to show the main physical factors that make the metoclopramide solubility higher than that of other antiemetic drugs. COSMO-RS implementation, in addition with the AIM study successfully helped in the explanation of solubility properties. They showed that the higher dipole moment of metoclopramide when compared with other antiemetic drugs, in addition to hydrogen bond interactions with water (the hydrogen atom H27 with the water oxygen atom, and O42 with hydrogen atoms from two water molecules), is likely responsible for the metoclopramide highest solubility. The intramolecular H-bond occurring between H27 and O9 in gas phase or non-polar solvents is indeed replaced by H-bond to surrounding water molecules.

References

- 1] C. De Colle, M. van der Hart, J. Chen, A. Rassoulpour, P.J. Pasricha, 1079 NG101: a potent and selective dopamine D2 receptor antagonist as a potential alternative to metoclopramide and domperidone for the treatment of gastroparesis, *Gastroenterology* 150 (4) (Apr. 2016) S214 (Supplement 1).
- 2] C.A. Lipinski, Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 44 (1) (Jul. 2000) 235–249.
- 3] K. Sugano, A. Okazaki, S. Sugimoto, S. Tavorovipas, A. Omura, T. Mano, Solubility and dissolution profile assessment in drug discovery, *Drug Metab. Pharmacokinet.* 22 (4) (Jan. 2007) 225–254.
- 4] S. Stegemann, F. Leveiller, D. Franchi, H. de Jong, H. Lindén, When poor solubility becomes an issue: from early stage to proof of concept, *Eur. J. Pharm. Sci.* 31 (5) (Aug. 2007) 249–261.
- 5] R.J. Grahm, R.T. Kroemer, M. Mons, E.G. Robertson, L.C. Snoek, J.P. Simons, Infrared ion dip spectroscopy of a noradrenaline analogue: hydrogen bonding in 2-amino-1-phenylethanol and its singly hydrated complex, *J. Phys. Chem. A* 103 (48) (Dec. 1999) 9706–9711.
- 6] R. Wu, B. Brutschy, Study on the structure and intra- and intermolecular hydrogen bonding of 2-methoxyphenol·(H₂O)_n (n = 1,2), *Chem. Phys. Lett.* 390 (1) (May 2004) 272–278.
- 7] M. Jackson, H.H. Mantsch, Beware of proteins in DMSO, *Biochim. Biophys. Acta* 1078 (2) (Jun. 1991) 231–235.
- 8] P. Imhof, W. Roth, C. Janzen, D. Spangenberg, K. Kleinermanns, Hydrogen-bonded phenol–acid clusters studied by vibrational resolved laser spectroscopy and ab initio calculations: I. Formic acid, *Chem. Phys.* 242 (2) (Apr. 1999) 141–151.
- 9] K. Le Barbu, F. Lahmani, A. Zehnacker-Rentien, Formation of hydrogen-bonded structures in jet-cooled complexes of a chiral chromophore studied by IR/UV double resonance spectroscopy: diastereoisomeric complexes of (±)-2-naphthyl-1-ethanol with (±)-2-amino-1-propanol, *J. Phys. Chem. A* 106 (26) (Jul. 2002) 6271–6278.
- 10] M.H. Abraham, J. Le, The correlation and prediction of the solubility of compounds in water using an amended solvation energy relationship, *J. Pharm. Sci.* 88 (9) (Sep. 1999) 868–880.
- 11] R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, Electronic structure calculations on workstation computers: the program system turbomole, *Chem. Phys. Lett.* 162 (3) (Oct. 1989) 165–169.
- 12] B.A. Saleh, A.H. Essa, S.A.O. Al-Shawi, A.F. Jalbout, Correlation analysis of the substituent electronic effects on the Mulliken charge. Resonance and field effects of substituents at para-substituted styrenyl fullerene, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 909 (1) (Sep. 2009) 107–110.
- 13] S. Rayne, K. Forest, Gas phase isomerization enthalpies of organic compounds: a semiempirical, density functional theory, and ab initio post-Hartree–Fock theoretical study, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 948 (1) (May 2010) 102–107.
- 14] M. Shalaeva, et al., Integrating intramolecular hydrogen bonding (IMHB) considerations in drug discovery using ΔlogP as a tool, *J. Med. Chem.* 56 (12) (Jun. 2013) 4870–4879.
- 15] K. Arai, M. Okuzono, T. Shikata, Reason for the high solubility of chemically modified poly(vinyl alcohol)s in aqueous solution, *Macromolecules* 48 (5) (Mar. 2015) 1573–1578.
- 16] B. Over, et al., Impact of stereospecific intramolecular hydrogen bonding on cell permeability and physicochemical properties, *J. Med. Chem.* 57 (6) (Mar. 2014) 2746–2754.
- 17] T. Cheng, Y. Pan, M. Hao, Y. Wang, S.H. Bryant, PubChem applications in drug discovery: a bibliometric analysis, *Drug Discov. Today* 19 (11) (Nov. 2014) 1751–1756.
- 18] J. Scheffczyk, L. Fleitmann, A. Schwarz, M. Lampe, A. Bardow, K. Leonhard, COSMO-CAMD: a framework for optimization-based computer-aided molecular design using COSMO-RS, *Chem. Eng. Sci.* 159 (Feb. 2017) 84–92.
- 19] Z. Song, Q. Zeng, J. Zhang, H. Cheng, L. Chen, Z. Qi, Solubility of imidazolium-based ionic liquids in model fuel hydrocarbons: a COSMO-RS and experimental study, *J. Mol. Liq.* 224 (Dec. 2016) 544–550.
- 20] F. Evers, F. Weigend, M. Koentopp, Coherent transport through a molecular wire: DFT calculation, *Phys. E Low-Dimens. Syst. Nanostructures* 18 (1) (May 2003) 255–257.
- 21] B. Delley, An all-electron numerical method for solving the local density functional for polyatomic molecules, *J. Chem. Phys.* 92 (1) (Jan. 1990) 508–517.
- 22] F. Eckert, A. Klamt, Fast solvent screening via quantum chemistry: COSMO-RS approach, *AICHE J.* 48 (2) (Feb. 2002) 369–385.
- 23] A. Stenzel, S. Endo, K.-U. Goss, Measurements and predictions of hexadecane/air partition coefficients for 387 environmentally relevant compounds, *J. Chromatogr. A* 1220 (Jan. 2012) 132–142.
- 24] N. Chafai, S. Chafaa, K. Benbouguerra, D. Daoud, A. Hellal, M. Mehri, Synthesis, characterization and the inhibition activity of a new α-aminophosphonic derivative on the corrosion of XC48 carbon steel in 0.5M H₂SO₄: experimental and theoretical studies, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 70 (Jan. 2017) 331–344.
- 25] A. Hellal, et al., Structural, electronic, vibrational, optical and thermodynamic properties of 3-Oxo-3-p-tolylpropylphosphonic acid and 4-Oxo-4-p-tolyl-butiric acid: density functional theory study, *J. Mol. Struct.* 1171 (Nov. 2018) 527–540.
- 26] R.G. Pearson, Absolute electronegativity and hardness: application to inorganic chemistry, *Inorg. Chem.* 27 (4) (Feb. 1988) 734–740.
- 27] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (26) (Dec. 1983) 7512–7516.
- 28] R.G. Parr, L.V. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity index, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (9) (Mar. 1999) 1922–1924.
- 29] L.R. Domingo, M. Arnó, R. Contreras, P. Pérez, Density functional theory study for the cycloaddition of 1,3-butadienes with dimethyl acetylenedicarboxylate. Polar stepwise vs concerted mechanisms, *J. Phys. Chem. A* 106 (6) (Feb. 2002) 952–961.
- 30] R. Wolfenden, L. Andersson, P.R. Cullis, C. Southgate, Affinities of Amino Acid Side Chains for Solvent Water, Jan. 1981.
- 31] SAMPE Long Beach, P. Sears C., in: S.W. Beckwith, R.P. Brushaber, J.L. Golden, D.S. Sears (Eds.), SAMPE Long Beach 2016: May 23–26, 2016, Conference, May 24–25, 2016, Exhibits, American Composites Manufacturers Association (ACMA), Arlington, 2016.
- 32] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon Press, 1994.
- 33] A. Ounissi, Y. Benguerba, N. Ouddai, Theoretical investigation on structural and physicochemical properties of some ionic liquids, *Comput. Theor. Chem.* 1092 (Sep. 2016) 68–73.
- 34] E.C. Brown, R.F.W. Bader, N.H. Werstuijk, QTAIM study on the degenerate cope rearrangements of 1,5-hexadiene and semibullvalene, *J. Phys. Chem. A* 113 (13) (Apr. 2009) 3254–3265.
- 35] R.G.A. Bone, R.F.W. Bader, Identifying and analyzing intermolecular bonding interactions in van der Waals molecules, *J. Phys. Chem.* 100 (26) (Jan. 1996) 10892–10911.
- 36] R.F.W. Bader, Bond paths are not chemical bonds, *J. Phys. Chem. A* 113 (38) (Sep. 2009) 10391–10396.

- [37] R.F.W. Bader, D.-C. Fang, Properties of atoms in molecules: caged atoms and the Ehrenfest force, *J. Chem. Theory Comput.* 1 (3) (May 2005) 403–414.
- [38] S.J. Grabowski, J.M. Ugalde, Bond paths show preferable interactions: ab initio and QTAIM studies on the X–H... π hydrogen bond, *J. Phys. Chem. A* 114 (26) (Jul. 2010) 7223–7229.
- [39] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities, *Chem. Phys. Lett.* 285 (3) (Mar. 1998) 170–173.
- [40] R. Parthasarathi, V. Subramanian, N. Sathyamurthy, Hydrogen bonding without borders: an atoms-in-molecules perspective, *J. Phys. Chem. A* 110 (10) (Mar. 2006) 3349–3351.
- [41] P. Macchi, A. Sironi, Chemical bonding in transition metal carbonyl clusters: complementary analysis of theoretical and experimental electron densities, *Coord. Chem. Rev.* 238–239 (Mar. 2003) 383–412.
- [42] S. Mebs, J. Henn, B. Dittich, C. Paulmann, P. Luger, Electron densities of three B12 vitamins, *J. Phys. Chem. A* 113 (29) (Jul. 2009) 8366–8378.
- [43] W. Kutzelnigg, Atoms in molecules. A quantum theory. (Reihe: International Series of Monographs on Chemistry, Vol. 22.) Von R.F.W. Bader. Clarendon Press, Oxford, 1990. XVIII, 438 S., geb. £ 50.00. – ISBN 0-19-855168-1, *Angew. Chem.* 104 (10) (Oct. 1992) 1423.
- [44] R.F.W. Bader, C.F. Matta, Bonding to titanium, *Inorg. Chem.* 40 (22) (Oct. 2001) 5603–5611.
- [45] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, From weak to strong interactions: a comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X–H...F–Y systems, *J. Chem. Phys.* 117 (12) (Sep. 2002) 5529–5542.
- [46] B.A. Saleh, A.H. Essa, S.A.O. Al-Shawi, A.F. Jalbout, Correlation analysis of the substituent electronic effects on the Mulliken charge. Resonance and field effects of substituents at para-substituted styrenyl fullerene, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 909 (1) (Sep. 2009) 107–110.
- [47] G. te Velde, et al., Chemistry with ADF, *J. Comput. Chem.* 22 (9) (Jul. 2001) 931–967.
- [48] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (7) (Apr. 1993) 5648–5652.
- [49] S.K. Wolff, Analytical second derivatives in the Amsterdam density functional package, *Int. J. Quantum Chem.* 104 (5) (Jan. 2005) 645–659.
- [50] S. Mulyono, H.F. Hizaddin, I.M. Alnashaf, M.A. Hashim, A.H. Fakeeha, M.K. Hadj-Kali, Separation of BTEX aromatics from n-octane using a (tetrabutylammonium bromide + sulfolane) deep eutectic solvent – experiments and COSMO-RS prediction, *RSC Adv.* 4 (34) (Apr. 2014) 17597–17606.
- [51] P. Jayasudha, R. Manivannan, S. Ciattini, L. Chelazzi, K.P. Elango, Selective sensing of cyanide in aqueous solution by quinone-indole ensembles – quantitative effect of substituents on the HBD property of the receptor moiety, *Sens. Actuators B Chem.* 242 (Apr. 2017) 736–745.
- [52] O. Banjoko, I.A. Babatunde, Catalytic effects of hydrogen-bond acceptor solvent on nucleophilic aromatic substitution reactions in non-polar aprotic solvent: reactions of phenyl 2,4,6-trinitrophenyl ether with amines in benzene–acetonitrile mixtures, *Tetrahedron* 61 (33) (Aug. 2005) 8035–8040.
- [53] T. Aissaoui, I.M. AlNashaf, Y. Benguerba, Dehydration of natural gas using choline chloride based deep eutectic solvents: COSMO-RS prediction, *J. Nat. Gas Sci. Eng.* 30 (Mar. 2016) 571–577.
- [54] G. Gonfa, M.A. Bustam, A.M. Sharif, N. Mohamad, S. Ullah, Tuning ionic liquids for natural gas dehydration using COSMO-RS methodology, *J. Nat. Gas Sci. Eng.* 27 (Nov. 2015) 1141–1148.
- [55] K. Fukui, Role of frontier orbitals in chemical reactions, *Science* 218 (4574) (Nov. 1982) 747–754.
- [56] R. Mathammal, N.R. Monisha, S. Ysaswini, V. Krishnakumar, Molecular structure, vibrational analysis (FT-IR, FT-Raman), NMR, UV, NBO and HOMO–LUMO analysis of N,N-Diphenyl Formamide based on DFT calculations, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 139 (Mar. 2015) 521–532.
- [57] Z. Haddadi, H. Meghezzi, R. Kaoua, B. Nedjar-Kolli, Theoretical Study of 1, 4-Diazepines Synthesis: The Reaction Mechanism and Tautomerism in Gas Phase and in Solution, 2013 10.
- [58] M. Khoddami, H. Nadri, A. Moradi, A. Sakhteman, Homology modeling, molecular dynamic simulation, and docking based binding site analysis of human dopamine (D4) receptor, *J. Mol. Model.* 21 (2) (Feb. 2015) 36.
- [59] N. Khatir-Hamdi, M. Makhloufi-Chebli, H. Grib, M. Brahimi, A.M.S. Silva, Synthesis DFT/TD–DFT theoretical studies and experimental solvatochromic shift methods on determination of ground and excited state dipole moments of 3-(2-hydroxybenzoyl) coumarins, *J. Mol. Struct.* 1175 (Jan. 2019) 811–820.
- [60] M. Govindarajan, M. Karabacak, S. Periandy, D. Tanuja, Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV and NMR) investigation and NLO, HOMO–LUMO, NBO analysis of organic 2,4,5-trichloroaniline, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 97 (Nov. 2012) 231–245.
- [61] M. Zheng, A. Farajtabar, H. Zhao, Solute-solvent and solvent-solvent interactions and preferential solvation of hesperidin in aqueous cosolvent mixtures of ethanol, isopropanol, propylene glycol and n-propanol, *J. Mol. Liq.* 264 (Aug. 2018) 285–291.
- [62] W. Li, S. Qi, N. Wang, Z. Fei, A. Farajtabar, H. Zhao, Solute-solvent and solvent-solvent interactions and preferential solvation of limonin in aqueous co-solvent mixtures of methanol and acetone, *J. Mol. Liq.* 263 (Aug. 2018) 357–365.
- [63] Y. Liu, Is the free energy change of adsorption correctly calculated? *J. Chem. Eng. Data* 54 (7) (Jul. 2009) 1981–1985.
- [64] C.L. Qi, S.C. Wee, B. Maulianda, R. Barati, A. Zafri bin Bahrudin, E. Padmanabhan, Determination of solvation free energy of carbon dioxide (CO₂) in the mixture of brine, Alfa Olefin Sulfonate (AOS) and CH₄ after foam fracturing in the shale reservoirs on enhanced shale gas recovery (ESGR), *J. Nat. Gas Sci. Eng.* 54 (Jun. 2018) 102–109.
- [65] A. Bauzá, A. Frontera, A. Bauzá, A. Frontera, RCH₃...O interactions in biological systems: are they trifurcated H-bonds or noncovalent carbon bonds? *Crystals* 6 (3) (Mar. 2016) 26.
- [66] Chapter four - computational chemistry in predictive toxicology: status quo et quo vadis? in: J. Kostal, J.C. Fishbein, J.M. Heilman (Eds.), *Advances in Molecular Toxicology*, vol. 10, Elsevier 2016, pp. 139–186.
- [67] U. Koch, P.L.A. Popelier, Characterization of C–H–O hydrogen bonds on the basis of the charge density, *J. Phys. Chem.* 99 (24) (Jun. 1995) 9747–9754.
- [68] S.J. Grabowski, QTAIM characteristics of halogen bond and related interactions, *J. Phys. Chem. A* 116 (7) (Feb. 2012) 1838–1845.
- [69] P.S.V. Kumar, V. Raghavendra, V. Subramanian, Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding, *J. Chem. Sci.* 128 (10) (Oct. 2016) 1527–1536.
- [70] S.J. Grabowski, What is the covalency of hydrogen bonding? *Chem. Rev.* 111 (4) (Apr. 2011) 2597–2625.

Original Research Paper

The Development of New Molecules Having Antiemetic Activity Using Molecular Modeling

¹Khalil Errahmane Kanouni* and ²Yacine Benguerba

¹Department of Process Engineering, Faculty of Technology, Laboratory of Chemical Process Engineering, Sétif-1-University, 19000 Sétif, Algeria

²Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt), Constantine, Algeria

Article history

Received: 25-12-2019

Revised: 11-02-2020

Accepted: 24-02-2020

Corresponding Author:

Khalil Errahmane Kanouni

Department of Process Engineering, Faculty of Technology, Laboratory of Chemical Process Engineering, Sétif-1- University, 19000 Sétif, Algeria

Email: khalilkanouni@hotmail.com

Abstract: The solubility of a drug in water or in the blood represents the most desired parameter in medicine. Our aim is to obtain molecules with properties more effective than those of metoclopramide. In this work, two molecules with high solubility are constructed. Metoclopramide (a benzamide derivative) is a dopamine receptor antagonist used as an antiemetic drug. Its solubility in water is 200 mg/L at 25°C. In this work, we will develop two other molecules that have the same therapeutic activity of metoclopramide with a higher solubility in water, therefore in the blood, without affecting the other properties. The two molecules developed by molecular modeling with a chemical modification of the OH group of metoclopramide have a high solubility: approximately 3 times and 8 times that of metoclopramide. For the other physicochemical properties, there is a great similarity between the molecules. Thus, the two proposed molecules will have antiemetic activity, the second molecule will be more favorable because of its higher solubility and the number of HBA and HBD.

Keywords: Solubility, Drug, Metoclopramide, Antiemetic, Molecular Modeling

Introduction

Computers have become indispensable tools in modern pharmaceutical chemistry (Lewars, 2019). The role of the latter has become very essential, both in the discovery of new drugs and the development of them (Cui, 2011). Rapid advances in software and hardware have meant that most of the operations that could be done by experienced computer scientists can now be performed by pharmaco-chemists, with computers commonly used in laboratories, provided they possess the elementary notions of quantum mechanics and other equations that relate to molecules (Stellmach, 2009).

Molecular modeling (Zhang *et al.*, 2019a) is an application of theoretical and computational methods to solve problems involving molecular structure and chemical reactivity. Molecular modeling is the investigation of molecular structures, (Baran, 2019) using computational computer chemistry (Jolfaei *et al.*, 2020) and graphical visualization techniques (Zhu *et al.*, 2018) to give a plausible three-dimensional representation in defined circumstances and to determinate the physico-chemical properties.

Molecular modeling involves the use of theoretical calculation methods (Bošnjaković-Pavlović *et al.*, 2019)

(molecular mechanics, molecular dynamics, ab-initio or semi-empirical quantum mechanics (Wormald and Hawari, 2017), ...) to determine the graphical representation of the geometry or the configuration of the molecule atoms (Barabaš *et al.*, 2019) and to evaluate the physicochemical properties of the studied molecule (Lecerf *et al.*, 2019). Molecular modeling associated with an infographic representation of stereochemistry makes it possible to interpret physico-chemical phenomena (Rasmussen *et al.*, 2018), to suggest new experiments and thus to analyze results in a more critical way than the experiments conventionally used (Zeng *et al.*, 2018), but these two purely theoretical approaches or experimental are complementary.

An antiemetic is a drug that can relieve preventatively or curative vomiting and nausea (Li *et al.*, 2016), metoclopramide is the most commonly used antiemetic medication and is administered orally (Umar, 2018).

The majority of oral medications have a high solubility (Ferguson *et al.*, 2019), but that of metoclopramide is very low (0.986 mg/L) (Kanouni *et al.*, 2019). For this reason, we will seek in this work to develop another drug that has the same therapeutic activity of metoclopramide and a higher solubility, without influencing on the other physicochemical properties.

Problematic

- ✓ Most antiemetic drugs have a low solubility
- ✓ We must develop a new drug with the same effect and higher solubility

Objectives

- ✓ We will develop a drug that binds to the receptor site of metoclopramide and gives the same therapeutic activity
- ✓ This medicine must have better properties (solubility) than metoclopramide

Methods and Computational Details

Using the molecular modeling and the application of the different theoretical methods we can calculate some properties: ξ_{HOMO} , ξ_{LUMO} , (Santos *et al.*, 2019) the Dipole Moment (Lindic *et al.*, 2019), Log (P) (Caron *et al.*, 2018), the solubility... of three bioactive molecules.

In this work we will study the affinity of molecules (Lan *et al.*, 2019) to the receptor sites to confirm that all molecules are attached to the same receptor site (Zeng and Gifford, 2019), a comparative study of the bonds between each molecule with the receptor site helps us to know the molecule that has a great affinity so a better effect (Aviñó *et al.*, 2019).

Then we will calculate the energies ξ_{HOMO} and ξ_{LUMO} , the electronic chemical potential, the global hardness (Arab *et al.*, 2016) and electrophilicity index for each molecule, in order to explain that the three molecules can belong to the same therapeutic class so they can have the same therapeutic effect (Qian *et al.*, 2019).

In this work the chosen method is the DFT (Chanana *et al.*, 2019) because it is the best in the electronic description of the molecule and associated properties, as well as it is widespread for the analysis of molecules for the purpose to obtain information on their structures and chemical environments. Calculations were made with TmoleX and COSMOtherm programs (Klamt and Eckert, 2004).

Results and Discussion

The two proposed molecules have a structure similar to that of metoclopramide, the only difference being the substitution of the atom "Cl" with "F" in the molecule_1 and the "OH" in the molecule_2, the structures of metoclopramide. and both molecules are shown in Fig. 1 to 3.

When applying the Structure/Activity relationship (Ghawanmeh *et al.*, 2020) to these molecules, we can assume that the three molecules have the same therapeutic effect (Thirumaran *et al.*, 2019).

To validate this proposition, we will calculate the affinity of these three molecules to the different proteins (receptor sites).

The receptor sites are:

- ✓ *GPCR ligand*: G protein-coupled receptors, also includes Dopamine D3 (So *et al.*, 2020)
- ✓ *Ion channel modulator*: Ion channel modulator, is a type of drug that can modulates ion channels (Churchill *et al.*, 2019)
- ✓ *Kinase inhibitor*: Represent a type of enzyme inhibitor that can block the action of a protein kinases. Protein kinases are enzymes that add a Phosphate (PO_4) group to a protein and can modulate its function (Xie *et al.*, 2020)
- ✓ *Nuclear receptor ligands*: Are active proteins in the nucleus of cells (Guan *et al.*, 2019)
- ✓ *Enzyme inhibitor*: Is a substance that binds to an enzyme to decrease its activity
- ✓ *Protease inhibitors*: Are a class of antiviral drugs used in the treatment of HIV (Zhang *et al.*, 2019b)

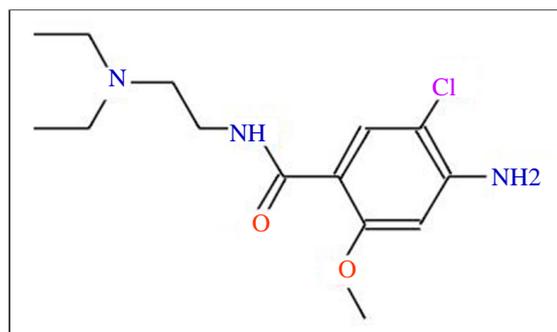


Fig. 1: The chemical structure of metoclopramide

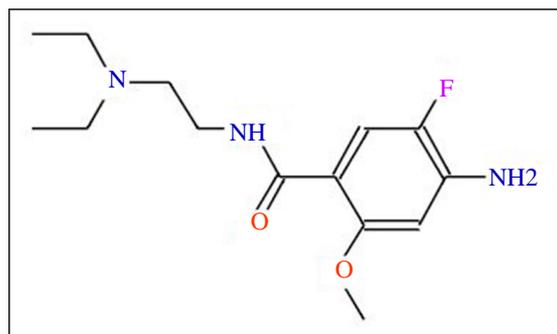


Fig. 2: The chemical structure of molecule_1

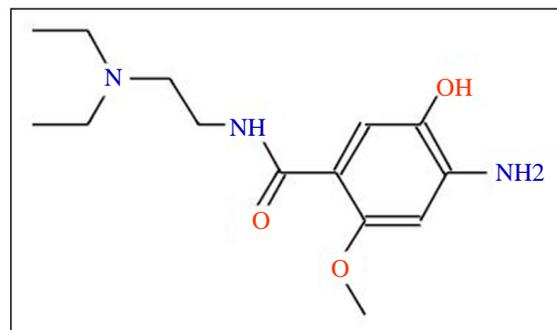


Fig. 3: The chemical structure of molecule_2

From the affinity values towards the 6 protein receptors represented in Fig. 4 we remark that the fixation of the two molecules is directed towards the GPCR protein ligand: The G-protein coupled receptors, also includes Dopamine D3 like metoclopramide (Gurevich *et al.*, 2016).

The most important remark in Fig. 5 is the equality of the number of rotatable bonds because there is no big difference between the three structures and also the most necessary remark is that the number of HBA and HBD

of molecule_2 are greater than those of metoclopramide and molecule_1, this difference is due to the presence of the (OH) group (Palomba *et al.*, 2018), this difference also improves the affinity of the molecule towards the receptor site.

Frontier orbitals are two types of particular molecular orbitals: the HOMO: Energy of the highest occupied molecular orbital by at least one electron and the LUMO: Energy of the lowest unoccupied molecular orbital by an electron (Zhao *et al.*, 2019).

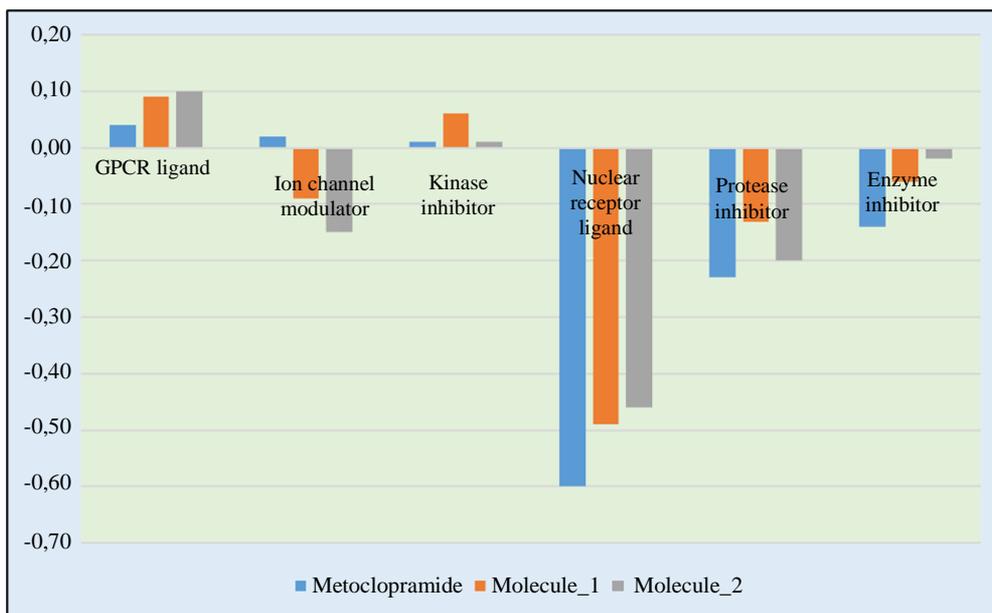


Fig. 4: Affinity of the molecules for the different receptor sites

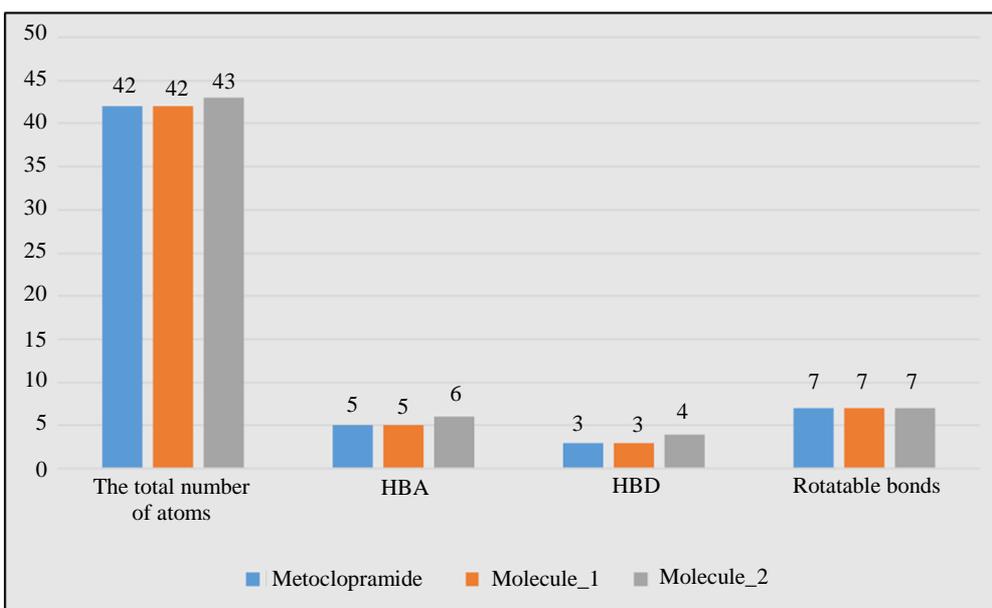


Fig. 5: Bonds made by molecules

It has been observed in Fig. 6 that the three molecules have very close values for ζ_{HOMO} and also for ζ_{LUMO} so they have a very close reactivity, that expresses the proximity of the pharmacological effect (Mary *et al.*, 2015) of these molecules towards the receptor site.

The electronic chemical potential μ and the global hardness η (Zohdy *et al.*, 2019) can be calculated from the energies of the molecular orbitals boundaries ζ_{HOMO} et ζ_{LUMO} as following:

$$\mu = (\zeta_{\text{HOMO}} + \zeta_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (1)$$

$$\eta = (\zeta_{\text{LUMO}} - \zeta_{\text{HOMO}}) \quad (2)$$

The electrophilicity index is defined as the energy stabilization due to the charge transfer it is noted ω (Wei *et al.*, 2019):

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (3)$$

From the values of electronic chemical potential μ , represented in Fig. 7 it is noted that they are almost

similar (approximately -0.12 au). The same remark is also observed for the electrophilicity index ω (about 0.07 au).

The global hardness η represents the strongest index to confirm the therapeutic class of a series of drugs, we note that the values of η are very close for the 3 molecules for that we can confirm that they belong to the same therapeutic class (Noureddine *et al.*, 2019).

The results given in Table. 1 show that the values of the HOMO-LUMO energies are very close between the three molecules (about 3 eV), the same remark is also observed for the Molecular Weight (MW), the volume and the Total Polar Area Surface (TPSA), as well as the Log(P) which makes it possible to apprehend the hydrophilic or lipophilic character of the molecule (Zhang and Jiao, 2019) and since the three molecules have a Log (P) between (0 <Log (P) <+5) we can say that they have both hydrophilic and lipophilic characters (Finat, 2016).

According to the solubility values of the two molecules represented in Fig. 8 we note that they are higher than that of metoclopramide in terms of solubility, so they will be more soluble in the blood (Loonen *et al.*, 2019).

Table 1: Different properties of the three molecules

Log (P)	TPSA (A ²)	Volume (A ³)	MW (g/mol)	HOMO-LUMO (eV)	Molecule
2,54	67,59	278,91	299,80	2,98	Métoclopramide
2,02	67,59	270,31	283,35	2,82	Molecule_1
2	88	273	281	3,18	Molecule_2

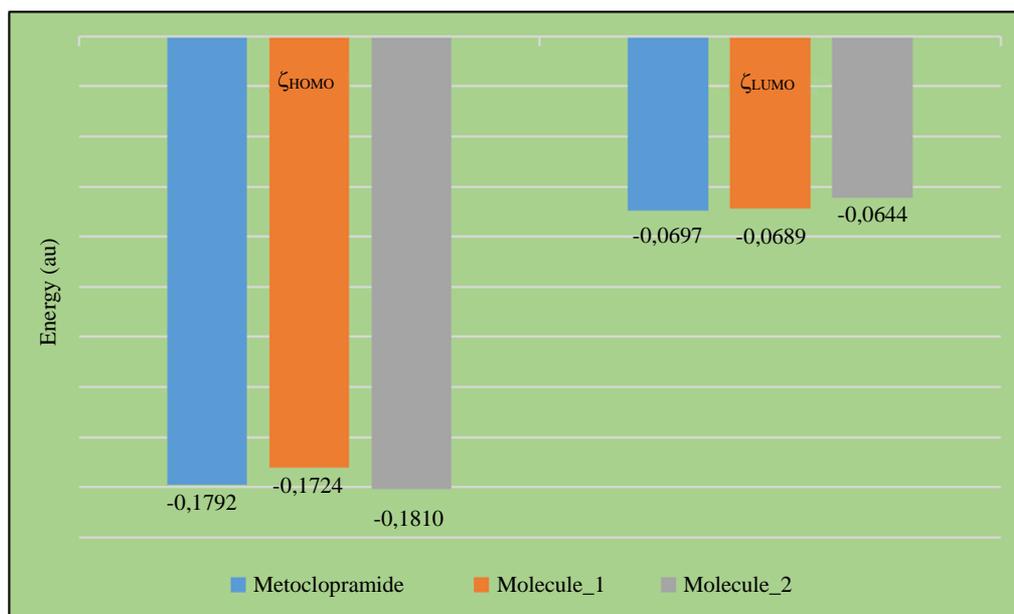


Fig. 6: Molecular orbital energies: HOMO_LUMO

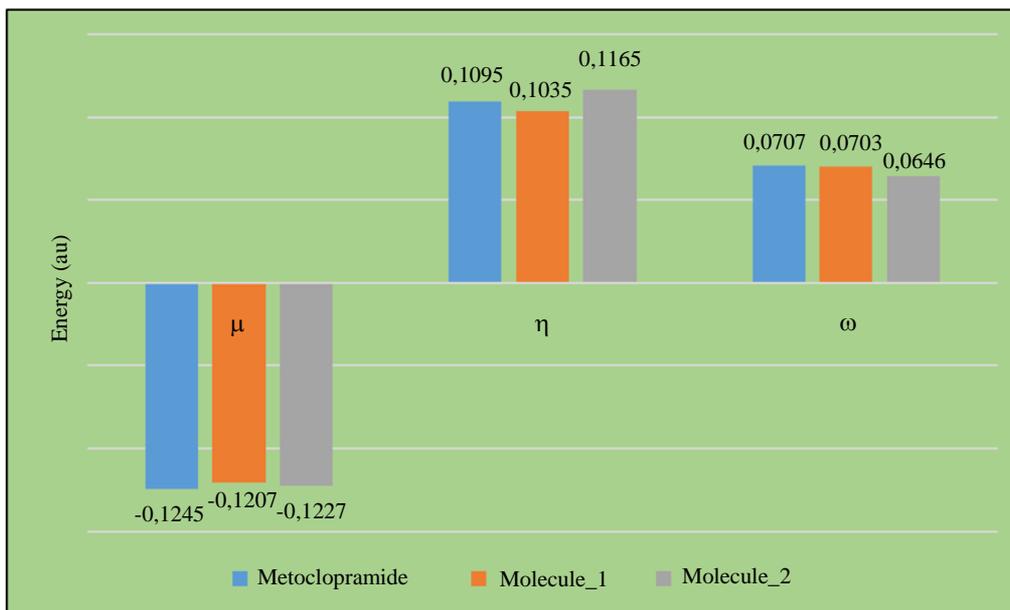


Fig. 7: The electronic chemical potential, global hardness and electrophilicity index

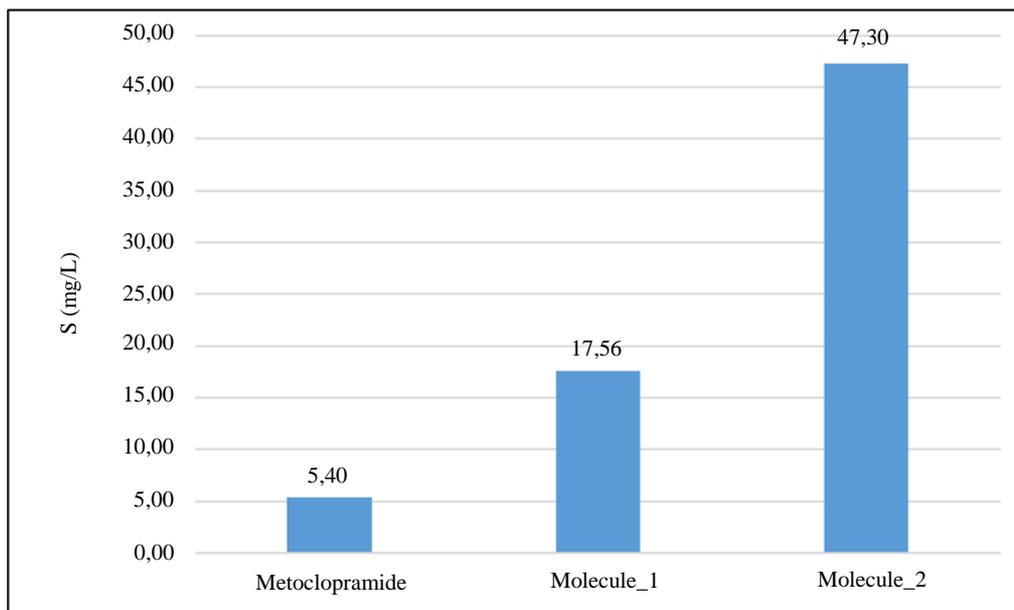


Fig. 8: Solubility values

Conclusion

Using the molecular modeling we have built two molecules whose structure is close to that of metoclopramide having similar therapeutic effect because they are fixed on the same receptor site, these molecules have a great solubility:

- ✓ $S(\text{molecule}_1) = 3 \times S(\text{metoclopramide})$
- ✓ $S(\text{molecule}_2) = 8 \times S(\text{metoclopramide})$

So they have no problems of dissolution (Dong and Yang, 2020).

For the other physico-chemical properties there is a great similarity between the molecules. Thus, it can be concluded that the two proposed molecules may have antiemetic activity and the molecule_2 is the best because it has a higher solubility and also the number of HBD and HBA (Salehi *et al.*, 2019).

This work is carried out by molecular modeling software and it will soon require in-vitro and in-vivo experiments for the confirmation of the results.

Acknowledgement

We acknowledge the role played by Dr. KHEMILI-TALBI Souad of Université M'Hamed Bougarade Boumerdès, Algeria.

Author's Contributions

Khalil Errahmane Kanouni participated in:

- ✓ Contribution and design of data
- ✓ Analysis and interpretation of results
- ✓ Drafting the article
- ✓ Read and approved the manuscript.

Yacine Benguerba participated in:

- ✓ Contribution and design of data
- ✓ Analysis and interpretation of results
- ✓ Reviewing the article
- ✓ Read and approved the manuscript.

Ethics

This article is original and contains unpublished material. The corresponding author confirms that all of the other authors have read and approved the manuscript and no ethical issues involved.

References

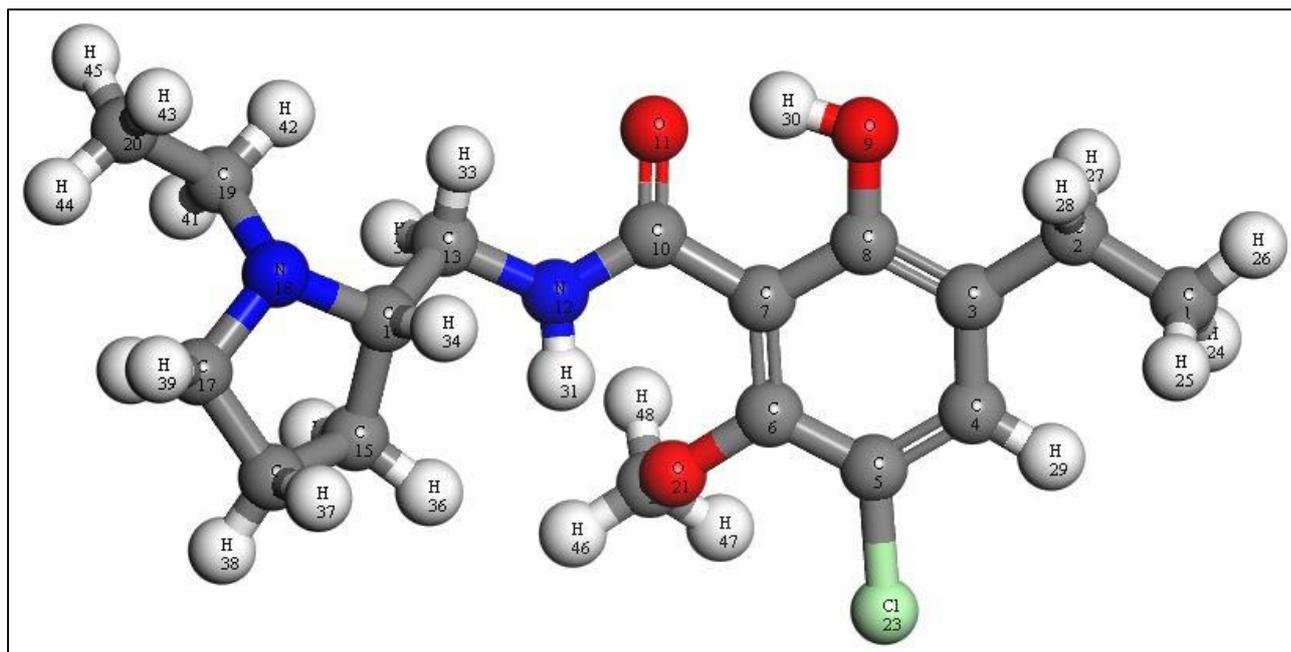
- Arab, A., F. Ziari and M. Fazli, 2016. Electronic structure and reactivity of (TiO₂)_n (n = 1-10) nano-clusters: Global and local hardness based DFT study. *Comput. Mater. Sci.*, 117: 90-97.
DOI: 10.1016/J.COMMATSCI.2016.01.031
- Aviñó, A., A.F. Jorge, C.S. Huertas, T.F.G.G. Cova and A. Pais *et al.*, 2019. Aptamer-peptide conjugates as a new strategy to modulate human α -thrombin binding affinity. *Biochim. Biophys. Acta BBA-Gen. Subj.*, 1863: 1619-1630.
DOI: 10.1016/J.BBAGEN.2019.06.014
- Barabaś, A., K. Jagiełło, A. Rybińska-Fryca, A.M. Dąbrowska and T. Puzyn, 2019. How the configurational changes influence on molecular characteristics. The alkyl 3-azido-2,3-dideoxy-D-hexopyranosides-Theoretical approach. *Carbohydr. Res.*, 481: 72-79.
DOI: 10.1016/J.CARRES.2019.06.012
- Baran, Ł., 2019. Influence of the molecular geometry on the formation of the self-assembled structures. *J. Mol. Liq.*, 294: 111627-111627.
DOI: 10.1016/J.MOLLIQ.2019.111627
- Bošnjaković-Pavlović, N., X. Xu, D. Krstić, J.M. Gillet and Y. Wei *et al.*, 2019. Experimental and theoretical insights of functionalized hexavanadates on Na⁺/K⁺-ATPase activity; molecular interaction field, ab initio calculations and in vitro assays. *J. Inorg. Biochem.*, 198: 110720-110720.
DOI: 10.1016/J.JINORGBIO.2019.110720
- Caron, G., M. Vallaro and G. Ermondi, 2018. Log P as a tool in intramolecular hydrogen bond considerations. *Drug Discov. Today Technol. Physicochem. Characterisat. Drug Dis.*, 27: 65-70.
DOI: 10.1016/J.DDTEC.2018.03.001
- Chanana, G., K. Batra and V. Prasad, 2019. Exploring response of Li₂ molecule to external electric field: A DFT and SAC-CI study. *Comput. Theor. Chem.*, 1169: 112620-112620.
DOI: 10.1016/J.COMPTC.2019.112620
- Churchill, C.D.M., P. Winter, J.A. Tuszynski and M. Levin, 2019. EDen-Electroceutical design environment: Ion channel tissue expression database with small molecule modulators. *iScience*, 11: 42-56.
DOI: 10.1016/J.ISCI.2018.12.003
- Cui, Y., 2011. Using molecular simulations to probe pharmaceutical materials. *J. Pharm. Sci.*, 100: 2000-2019. DOI: 10.1002/JPS.22392
- Dong, J. and Z. Yang, 2020. Characterization of a new hemihydrate rebaudioside B crystal having lower aqueous solubility. *Food Chem.*, 304: 125444-125444.
DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2019.125444
- Ferguson, C.A., W.M. Thomson, M.B. Smith, N. Kerse and K. Peri *et al.*, 2019. Medication taking in a national sample of dependent older people. *Res. Soc. Adm. Pharm.*
- Finat, E., 2016. A distribution formula for Kashio's p-adic log-gamma function. *J. Number Theory*, 162: 463-482. DOI: 10.1016/J.JNT.2015.11.001
- Ghawanmeh, A.A., H.M. Al-Bajalan, M.M. Mackeen, F.Q. Alali and K.F. Chong, 2020. Recent developments on (-)-colchicine derivatives: Synthesis and structure-activity relationship. *Eur. J. Med. Chem.*, 185: 111788-111788.
DOI: 10.1016/J.EJMECH.2019.111788
- Guan, J., W. Zhou, M. Hafner, R.A. Blake and C. Chalouni *et al.*, 2019. Therapeutic ligands antagonize estrogen receptor function by impairing its mobility. *Cell*, 178: 949-963.
DOI: 10.1016/J.CELL.2019.06.026
- Gurevich, E.V., R.R. Gainetdinov and V.V. Gurevich, 2016. G protein-coupled receptor kinases as regulators of dopamine receptor functions. *Pharmacol. Res.*, 111: 1-16.
DOI: 10.1016/J.PHR.2016.05.010

- Jolfaei, N.A., N.A. Jolfaei, M. Hekmatifar, A. Piranfar and D. Toghraie *et al.*, 2020. Investigation of thermal properties of DNA structure with precise atomic arrangement via equilibrium and non-equilibrium molecular dynamics approaches. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 185: 105169-105169. DOI: 10.1016/J.CMPB.2019.105169
- Kanouni, K.E., Y. Benguerba and A. Erto, 2019. Theoretical investigation of the solubility of some antiemetic drugs. *J. Mol. Liq.*, 282: 626-632. DOI: 10.1016/J.MOLLIQ.2019.03.028
- Klamt, A. and F. Eckert, 2004. Prediction of vapor liquid equilibria using COSMOtherm. *Fluid Phase Equilibria*, 217: 53-57. DOI: 10.1016/J.FLUID.2003.08.018
- Lan, N.T., K.B. Vu, M.K. Dao Ngoc, P.T. Tran and D.M. Hiep *et al.*, 2019. Prediction of AChE-ligand affinity using the umbrella sampling simulation. *J. Mol. Graph. Model.*, 93: 107441-107441. DOI: 10.1016/J.JMGM.2019.107441
- Lecerf, M., A. Kanyavuz, S. Lacroix-Desmazes and J.D. Dimitrov, 2019. Sequence features of variable region determining physicochemical properties and polyreactivity of therapeutic antibodies. *Mol. Immunol.*, 112: 338-346. DOI: 10.1016/J.MOLIMM.2019.06.012
- Lewars, E., 2019. Chapter 7-Personal Computers in Computational Chemistry. In: *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry, Developments in Physical and Theoretical Chemistry*, Blinder, S.M. and J.E. House (Eds.), Elsevier, pp: 219-260.
- Li, Y.X., Y.L. Jiang, Y.P. Yi, W.L. Liu and Y.X. Tang *et al.*, 2016. Application of auricular acupoints therapy in relieving the gastrointestinal side effects induced by chemotherapy: An integrative review. *Chin. Nurs. Res.*, 3: 58-61. DOI: 10.1016/J.CNRE.2016.06.004
- Lindic, M.M., M. Zajonz, C. Gers-Panther, T.J.J. Müller and M. Schmitt, 2019. The excited state dipole moment of 2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-quinoxaline from thermochromic shifts. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*
- Loonen, A.J.M., S. Leijtens, O. Serin, M. Hilbink and P.C. Wever *et al.*, 2019. Soluble mannose receptor levels in blood correlate to disease severity in patients with community-acquired pneumonia. *Immunol. Lett.*, 206: 28-32. DOI: 10.1016/J.IMLET.2018.12.001
- Mary, Y.S., H.T. Varghese, C.Y. Panicker, T. Thiemann and A.A. Al-Saadi *et al.*, 2015. Molecular conformational analysis, vibrational spectra, NBO, NLO, HOMO-LUMO and molecular docking studies of ethyl 3-(E)-(anthracen-9-yl)prop-2-enoate based on density functional theory calculations. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 150: 533-542. DOI: 10.1016/J.SAA.2015.05.092
- Noureddine, O., S. Gatfaoui, S.A. Brandán, H. Marouani and N. Issaoui, 2019. Structural, docking and spectroscopic studies of a new piperazine derivative, 1-Phenylpiperazine-1,4-dium bis(hydrogen sulfate). *J. Mol. Struct.*
- Palomba, T., G. Ciancaleoni, T. Del Giacco, R. Germani and F. Ianni *et al.*, 2018. Deep eutectic solvents formed by chiral components as chiral reaction media and studies of their structural properties. *J. Mol. Liq.*, 262: 285-294. DOI: 10.1016/J.MOLLIQ.2018.04.096
- Qian, J., C. Zhao, J. Tong, S. Jiang and Z. Zhang *et al.*, 2019. Study the effect of trypsin enzyme activity on the screening of applying frontal affinity chromatography. *Int. J. Biol. Macromol.*, 139: 740-751. DOI: 10.1016/J.IJBIOMAC.2019.07.218
- Rasmussen, K., H. Rauscher, A. Mech, J. Riego Sintes and D. Gilliland *et al.*, 2018. Physico-chemical properties of manufactured nanomaterials-Characterisation and relevant methods. An outlook based on the OECD Testing Programme. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 92: 8-28. DOI: 10.1016/J.YRTPH.2017.10.019
- Salehi, H.S., M. Ramdin, O.A. Moulto and T.J.H. Vlught, 2019. Computing solubility parameters of deep eutectic solvents from molecular dynamics simulations. *Fluid Phase Equilibria*, 497: 10-18. DOI: 10.1016/J.FLUID.2019.05.022
- Santos, E.S., V.S. Reis, L. Guimarães and C.S. Nascimento, 2019. Molecular wires formed from native and push-pull derivatives polypyrroles and β -cyclodextrins: A HOMO-LUMO gap theoretical investigation. *Chem. Phys. Lett.*, 730: 141-146. DOI: 10.1016/J.CPLETT.2019.05.058
- So, S.S., T. Ngo, P. Keov, N.J. Smith and I. Kufareva, 2020. Chapter 16-Tackling the complexities of orphan GPCR ligand discovery with rationally assisted approaches. *Struc. Funct. Drug Dis.*
- Stellmach, J.A., 2009. The influences of the structure and activity of biologically active compounds on the assessment of inventive step. *World Pat. Inf.*, 31: 226-234. DOI: 10.1016/J.WPI.2008.12.001
- Thirumaran, S.L., A. Lepailleur and C. Rochais, 2019. Structure-activity relationships of serotonin 5-HT7 receptors ligands: A review. *Eur. J. Med. Chem.*, 183: 111705-111705. DOI: 10.1016/J.EJMECH.2019.111705
- Umar, R.M., 2018. Drug-drug interactions between antiemetics used in cancer patients. *J. Oncol. Sci.*, 4: 142-146. DOI: 10.1016/J.JONS.2018.07.003
- Wei, Z., W. Li, D. Zhao, Y. Seo and R. Spinney *et al.*, 2019. Electrophilicity index as a critical indicator for the biodegradation of the pharmaceuticals in aerobic activated sludge processes. *Water Res.*, 160: 10-17. DOI: 10.1016/J.WATRES.2019.05.057

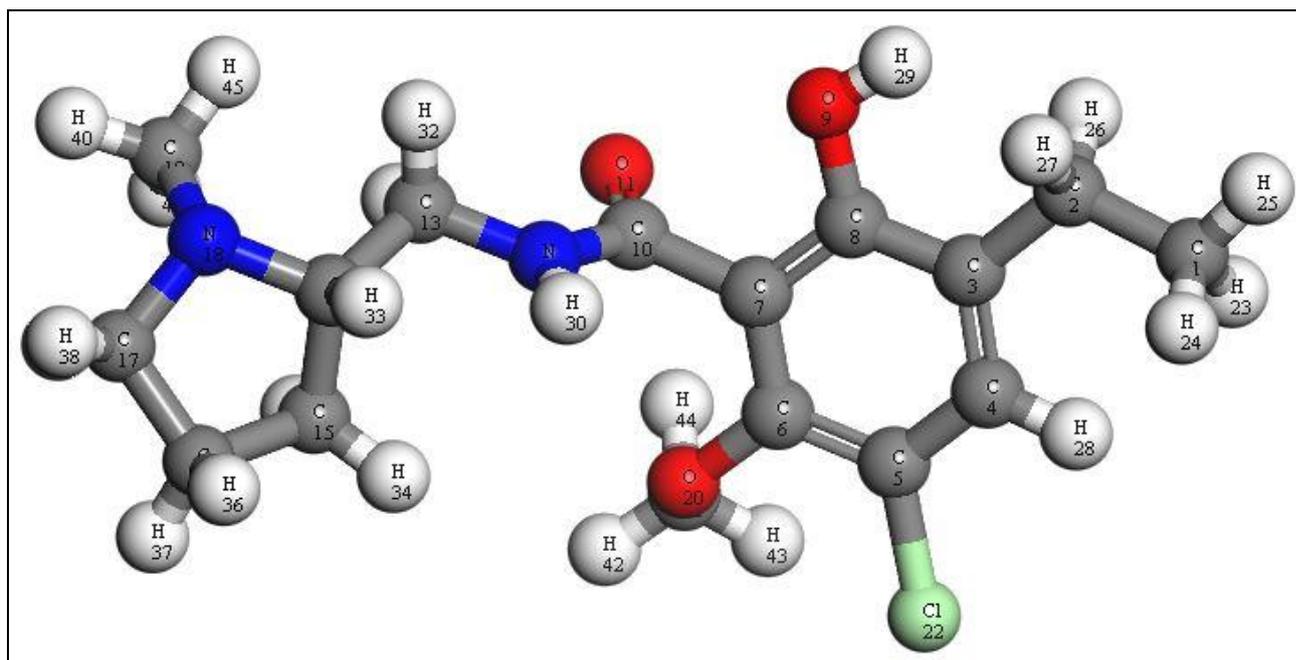
- Wormald, J.L. and A.I. Hawari, 2017. Generation of phonon density of states and thermal scattering law using ab initio molecular dynamics. *Prog. Nucl. Energy*, 101: 461-467.
DOI: 10.1016/J.PNUCENE.2017.02.011
- Xie, Y., J. Ding, X. Cui, M. Wu and C. Huang *et al.*, 2020. Screening of kinase inhibitors downregulating PD-L1 expression via on/in cell quantitative immunoblots. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 142: 105088-105088.
DOI: 10.1016/J.EJPS.2019.105088
- Zeng, H. and D.K. Gifford, 2019. Quantification of uncertainty in Peptide-MHC binding prediction improves high-affinity peptide selection for therapeutic design. *Cell Syst.*, 9: 159-166.
DOI: 10.1016/J.CELS.2019.05.004
- Zeng, X., T. Han, Y. Guo and F. Wang, 2018. Molecular dynamics modeling of crack propagation in titanium alloys by using an experiment-based Monte Carlo model. *Eng. Fract. Mech.*, 190: 120-133.
DOI: 10.1016/J.ENGFRACMECH.2017.12.012
- Zhang, S. and Y. Jiao, 2019. Effects of hydrophilic/lipophilic nanoparticles on the decomposition of NH_4HCO_3 solution. *Chem. Phys. Lett.*, 719: 54-58.
DOI: 10.1016/J.CPLETT.2019.02.002
- Zhang, B., X. Hou, L. Dang and H. Wei, 2019a. Selective polymorphic crystal growth on self-assembled monolayer using molecular modeling as an assistant method. *J. Cryst. Growth*, 518: 81-88.
DOI: 10.1016/J.JCRYSGRO.2019.04.031
- Zhang, X., K. Guo, Z. Dong, Z. Chen and H. Zhu *et al.*, 2019b. Kunitz-type protease inhibitor BmSPI51 plays an antifungal role in the silkworm cocoon. *Insect Biochem. Mol. Biol.*
- Zhao, X., C. Chen, Q. Sun, Y. Li and H. Yu, 2019. Molecular structure optimization design of inhibitors based on frontier orbitals theory. *Applied Surf. Sci.*, 494: 895-907. DOI: 10.1016/J.APSUSC.2019.07.248
- Zhu, Y., X. Xu, X. Zhang, Y. He and X. Zeng *et al.*, 2018. Computational screening and molecular design of anthracene-based semiconductors. *Org. Electron*, 61: 87-95. DOI: 10.1016/J.ORGEL.2018.06.041
- Zohdy, K.M., A.M. El-Shamy, A. Kalmouch and E.A.M. Gad, 2019. The corrosion inhibition of (2Z,2'Z)-4,4'-(1,2-phenylene bis(azanediyl))bis(4-oxobut-2-enoic acid) for carbon steel in acidic media using DFT. *Egypt. J. Pet.*, 28: 355-359.
DOI: 10.1016/J.EJPE.2019.07.001

ANNEXES

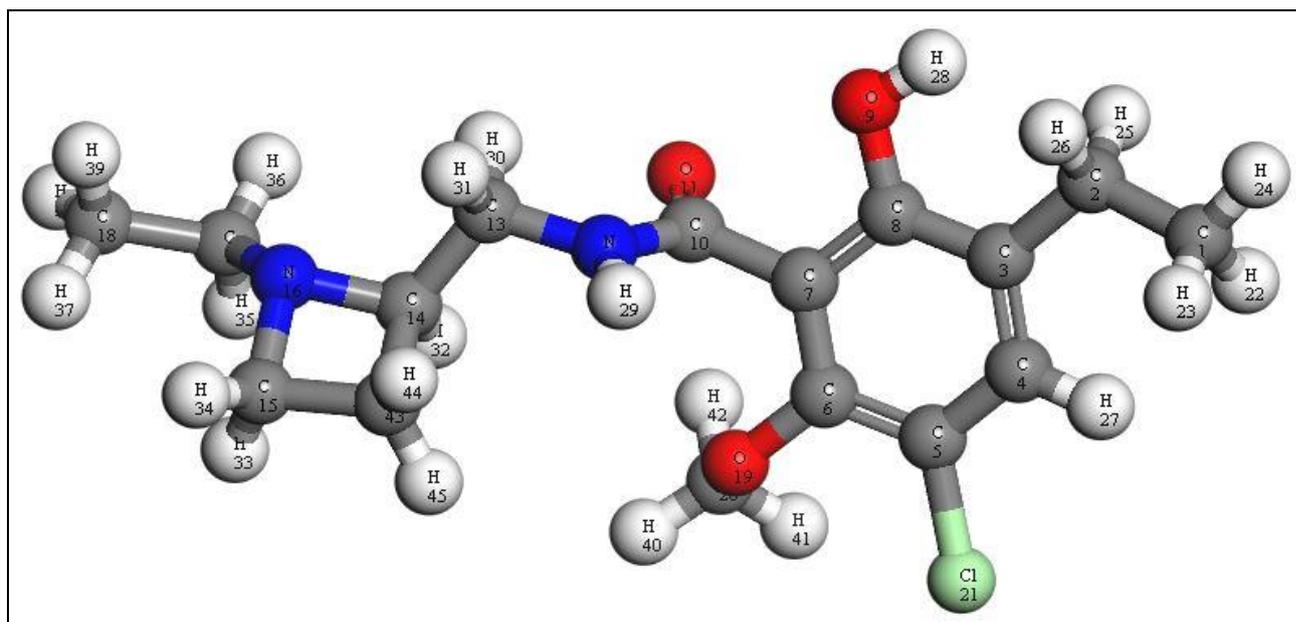
ANNEXE 1- LA STRUCTURE 3D DE LA MOLECULE_01



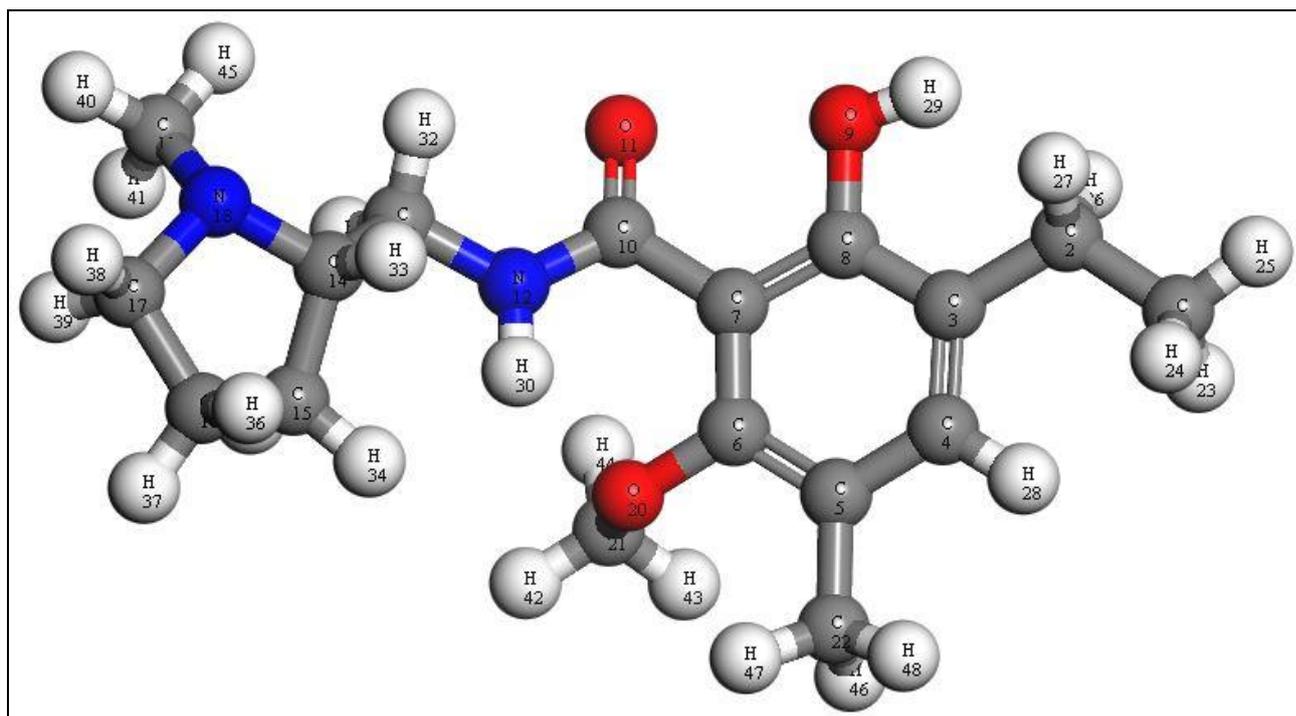
ANNEXE 2- LA STRUCTURE 3D DE LA MOLECULE_03



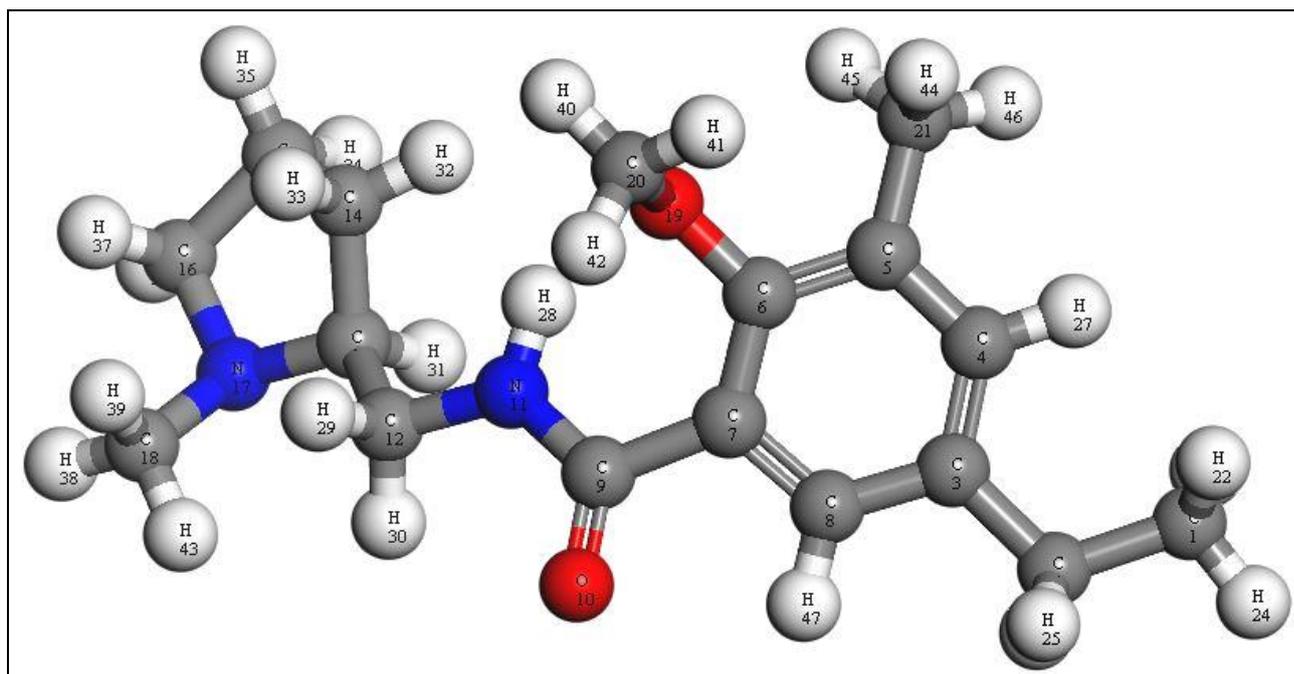
ANNEXE 3- LA STRUCTURE 3D DE LA MOLECULE_04



ANNEXE 4- LA STRUCTURE 3D DE LA MOLECULE_66



ANNEXE 5- LA STRUCTURE 3D DE LA MOLECULE_80



ANNEXE 6- LES CHARGES DE FUKUI DE LA MOLECULE_01

Atome		Fukui (+)	Fukui (-)	Atome		Fukui (+)	Fukui (-)
C	1	-0,011	0,000	H	25	0,011	0,000
C	2	-0,009	0,000	H	26	0,013	0,001
C	3	0,042	0,001	H	27	0,026	0,001
C	4	0,120	0,003	H	28	0,025	0,001
C	5	0,008	0,001	H	29	0,052	0,002
C	6	0,079	0,002	H	30	0,023	0,002
C	7	0,059	0,000	H	31	0,023	0,005
C	8	0,063	0,003	H	32	0,028	0,028
O	9	0,041	0,003	H	33	0,021	0,026
C	10	0,110	0,009	H	34	0,011	0,100
O	11	0,084	0,009	H	35	0,006	0,040
N	12	0,042	-0,007	H	36	0,004	0,049
C	13	-0,010	-0,003	H	37	0,003	0,034
C	14	-0,004	-0,024	H	38	0,004	0,038
C	15	-0,005	-0,006	H	39	0,004	0,087
C	16	0,000	-0,002	H	40	0,003	0,105
C	17	-0,001	-0,034	H	41	0,004	0,128
N	18	0,002	0,287	H	42	0,002	0,065
C	19	-0,005	-0,050	H	43	0,002	0,043
C	20	0,000	-0,017	H	44	0,002	0,028
O	21	0,010	-0,001	H	45	0,002	0,039
C	22	-0,012	-0,001	H	46	0,020	0,001
Cl	23	0,056	0,003	H	47	0,018	0,002
H	24	0,011	0,000	H	48	0,016	0,001

ANNEXE 7- LES CHARGES DE FUKUI DE LA MOLECULE_03

Atome		Fukui (+)	Fukui (-)	Atome		Fukui (+)	Fukui (-)
C	1	-0,013	-0,002	H	24	0,013	0,002
C	2	-0,008	-0,006	H	25	0,016	0,002
C	3	0,062	-0,001	H	26	0,036	-0,002
C	4	0,170	0,002	H	27	0,028	0,004
C	5	0,017	0,002	H	28	0,068	0,001
C	6	0,075	0,000	H	29	0,019	-0,001
C	7	0,115	0,006	H	30	0,020	0,014
C	8	0,054	0,007	H	31	0,010	0,030
O	9	0,035	-0,001	H	32	0,013	0,031
C	10	0,022	0,006	H	33	0,010	0,091
O	11	0,050	0,012	H	34	0,004	0,051
N	12	0,010	-0,011	H	35	0,005	0,039
C	13	0,005	-0,015	H	36	0,002	0,035
C	14	-0,008	-0,020	H	37	0,004	0,038
C	15	-0,004	-0,004	H	38	0,003	0,089
C	16	0,002	-0,003	H	39	0,004	0,092
C	17	0,001	-0,027	H	40	0,003	0,074
N	18	-0,012	0,313	H	41	0,004	0,125
C	19	-0,001	-0,043	H	42	0,024	-0,001
O	20	0,016	0,000	H	43	0,019	0,001
C	21	-0,008	-0,004	H	44	0,018	0,001
Cl	22	0,073	0,004	H	45	0,002	0,068
H	23	0,014	0,001				

ANNEXE 8- LES CHARGES DE FUKUI DE LA MOLECULE_04

Atome		Fukui (+)	Fukui (-)	Atome		Fukui (+)	Fukui (-)
C	1	-0,008	-0,003	H	24	0,011	0,005
C	2	-0,009	-0,003	H	25	0,023	0,011
C	3	0,039	0,022	H	26	0,020	0,010
C	4	0,090	0,018	H	27	0,041	0,015
C	5	0,021	0,027	H	28	0,014	0,008
C	6	0,045	0,013	H	29	0,018	0,013
C	7	0,065	0,015	H	30	0,020	0,026
C	8	0,045	0,032	H	31	0,025	0,034
O	9	0,034	0,038	H	32	0,043	0,077
C	10	0,015	-0,001	H	33	0,043	0,083
O	11	0,041	0,022	H	34	0,032	0,061
N	12	0,007	0,002	H	35	0,047	0,093
C	13	-0,004	-0,008	H	36	0,024	0,049
C	14	-0,016	-0,027	H	37	0,009	0,017
C	15	-0,006	-0,012	H	38	0,013	0,024
N	16	0,101	0,200	H	39	0,014	0,026
C	17	-0,016	-0,033	H	40	0,014	0,007
C	18	-0,005	-0,009	H	41	0,013	0,007
O	19	0,011	0,005	H	42	0,012	0,003
C	20	-0,009	-0,003	C	43	0,001	0,004
Cl	21	0,063	0,056	H	44	0,017	0,031
H	22	0,009	0,005	H	45	0,018	0,033
H	23	0,009	0,003				

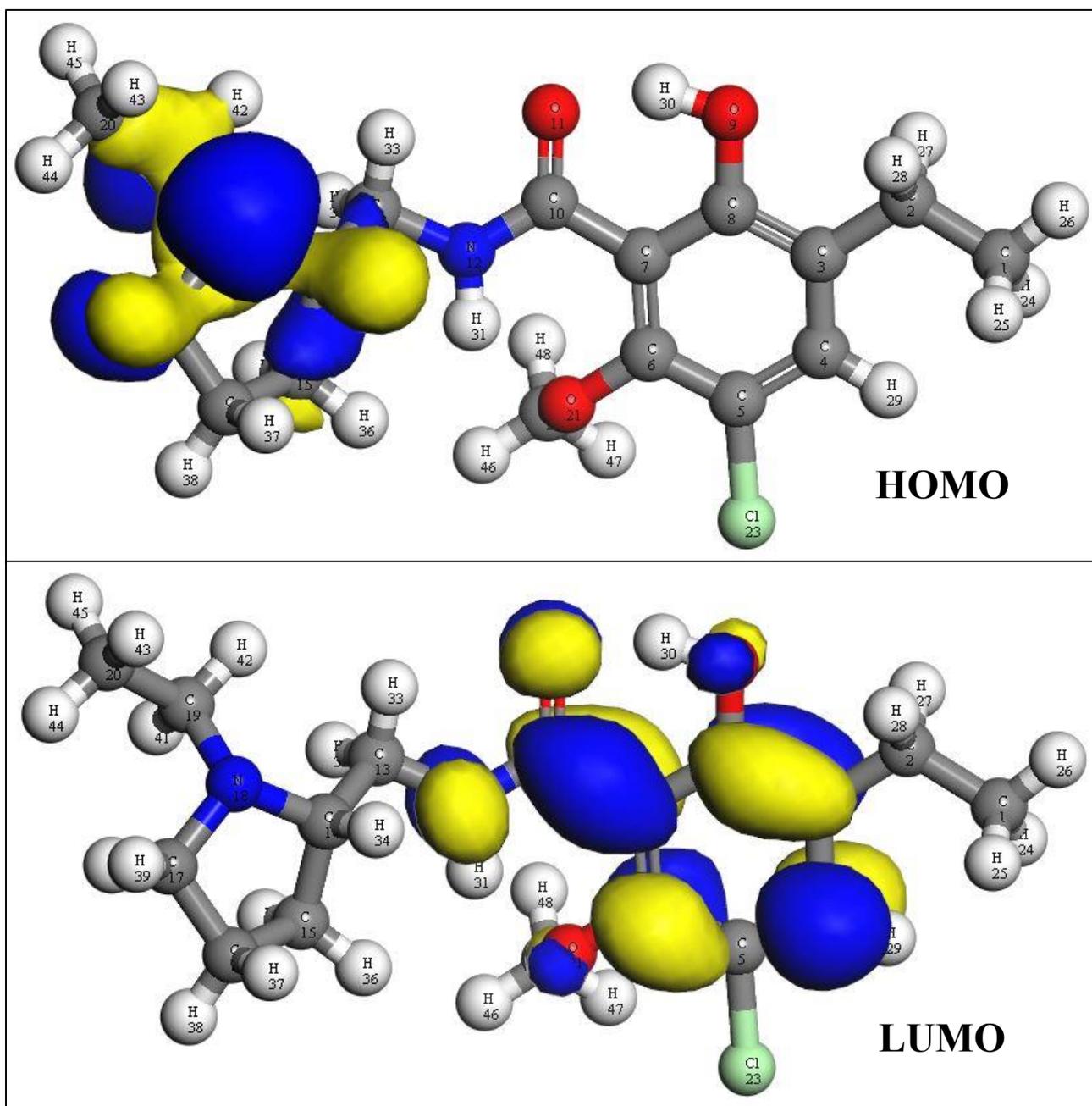
ANNEXE 9- LES CHARGES DE FUKUI DE LA MOLECULE_66

Atome		Fukui (+)	Fukui (-)	Atome		Fukui (+)	Fukui (-)
C	1	-0,006	0,000	H	25	0,007	0,001
C	2	-0,006	0,000	H	26	0,013	0,001
C	3	0,020	0,001	H	27	0,013	0,001
C	4	0,063	0,002	H	28	0,029	0,002
C	5	0,008	0,001	H	29	0,009	0,001
C	6	0,039	0,001	H	30	0,015	0,006
C	7	0,036	0,000	H	31	0,028	0,028
C	8	0,033	0,003	H	32	0,025	0,029
O	9	0,016	0,001	H	33	0,055	0,099
C	10	0,054	0,008	H	34	0,027	0,051
O	11	0,057	0,012	H	35	0,023	0,040
N	12	0,014	-0,006	H	36	0,019	0,034
C	13	-0,008	-0,005	H	37	0,021	0,038
C	14	-0,016	-0,028	H	38	0,047	0,090
C	15	-0,006	-0,006	H	39	0,052	0,101
C	16	-0,002	-0,003	H	40	0,039	0,075
C	17	-0,015	-0,029	H	41	0,064	0,125
N	18	0,149	0,296	H	42	0,011	0,001
C	19	-0,023	-0,042	H	43	0,011	0,002
O	20	0,004	-0,001	H	44	0,009	0,001
C	21	-0,007	-0,001	H	45	0,035	0,068
C	22	-0,004	0,000	H	46	0,012	0,001
H	23	0,006	0,000	H	47	0,011	0,001
H	24	0,006	0,000	H	48	0,012	0,001

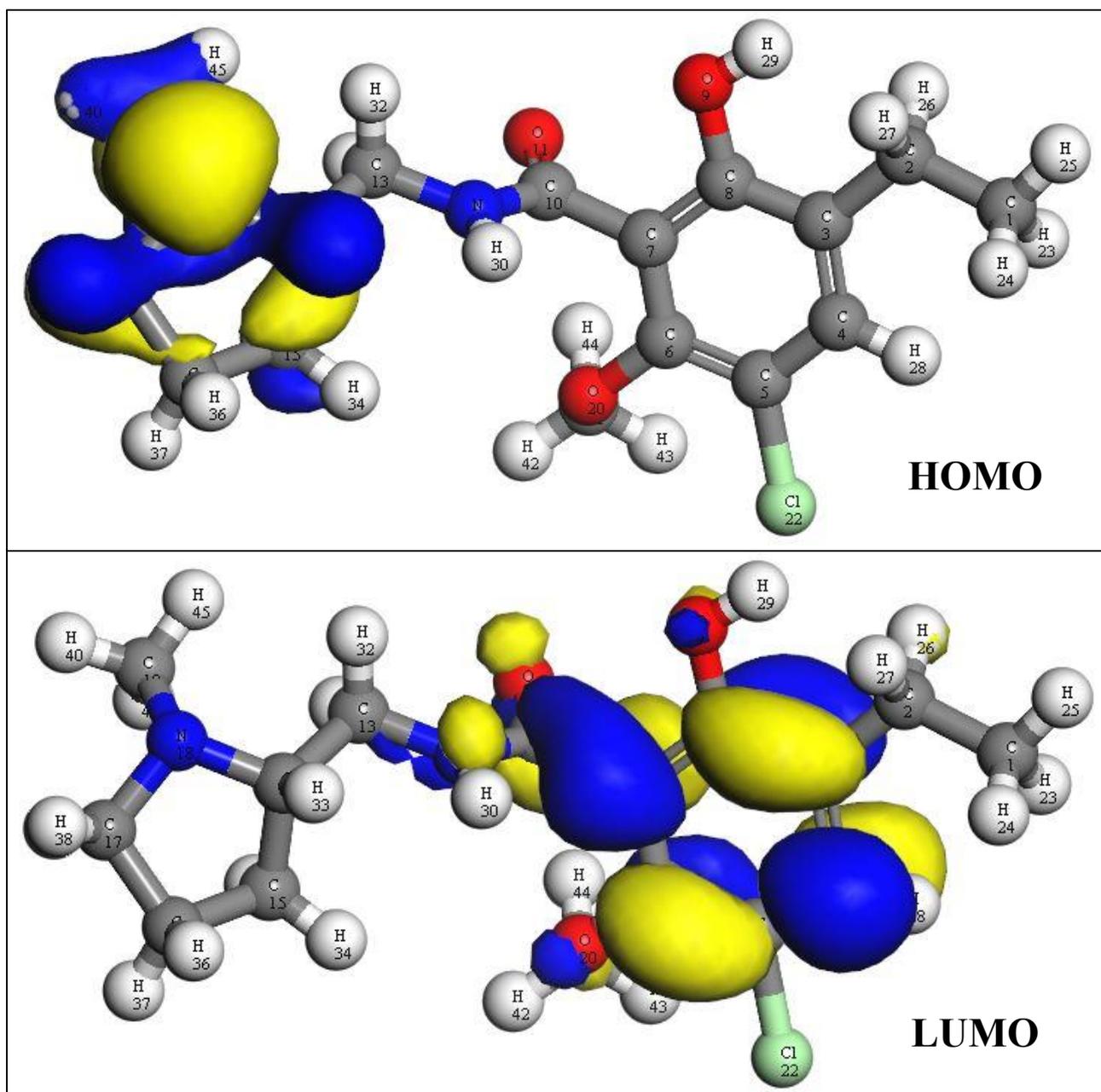
ANNEXE 10- LES CHARGES DE FUKUI DE LA MOLECULE_80

Atome		Fukui (+)	Fukui (-)	Atome		Fukui (+)	Fukui (-)
C	1	-0,006	0,000	H	25	0,012	0,001
C	2	-0,004	0,000	H	26	0,011	0,001
C	3	0,009	0,001	H	27	0,028	0,002
C	4	0,061	0,003	H	28	0,014	0,005
C	5	0,012	0,001	H	29	0,028	0,027
C	6	0,031	0,002	H	30	0,025	0,028
C	7	0,036	0,000	H	31	0,055	0,100
C	8	0,041	0,002	H	32	0,027	0,050
C	9	0,056	0,008	H	33	0,023	0,041
O	10	0,058	0,012	H	34	0,019	0,035
N	11	0,016	-0,006	H	35	0,021	0,039
C	12	-0,007	-0,004	H	36	0,047	0,090
C	13	-0,017	-0,028	H	37	0,051	0,100
C	14	-0,006	-0,006	H	38	0,039	0,075
C	15	-0,001	-0,003	H	39	0,064	0,125
C	16	-0,014	-0,028	H	40	0,010	0,001
N	17	0,150	0,297	H	41	0,010	0,002
C	18	-0,023	-0,042	H	42	0,009	0,001
O	19	0,003	-0,001	H	43	0,035	0,068
C	20	-0,007	-0,001	H	44	0,013	0,001
C	21	-0,004	0,000	H	45	0,011	0,001
H	22	0,006	0,000	H	46	0,012	0,001
H	23	0,005	0,000	H	47	0,031	0,003
H	24	0,007	0,001				

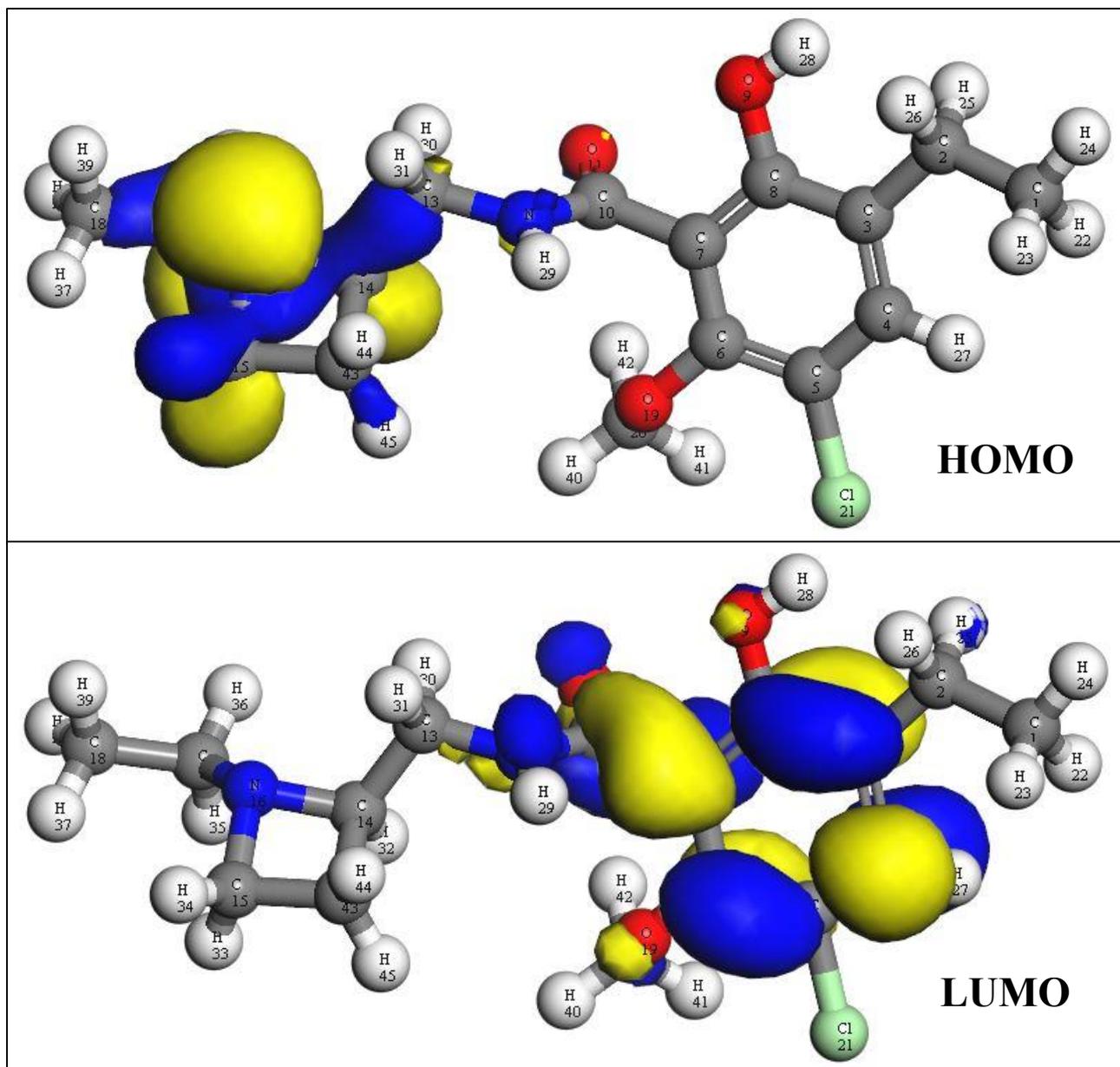
ANNEXE 11- LES PROPRIETES HOMO ET LUMO DE LA MOLECULE_01



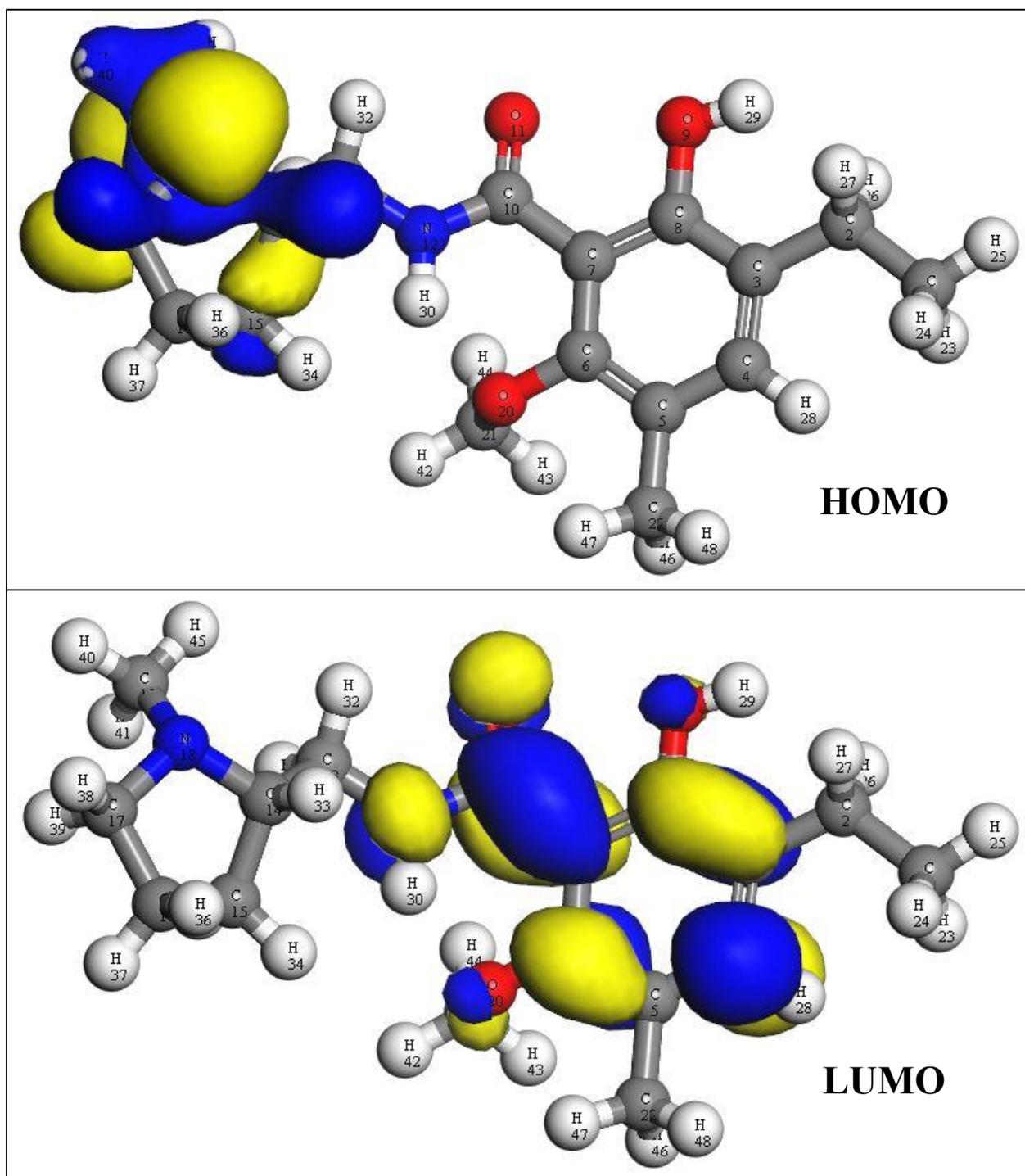
ANNEXE 12- LES PROPRIETES HOMO ET LUMO DE LA MOLECULE_03



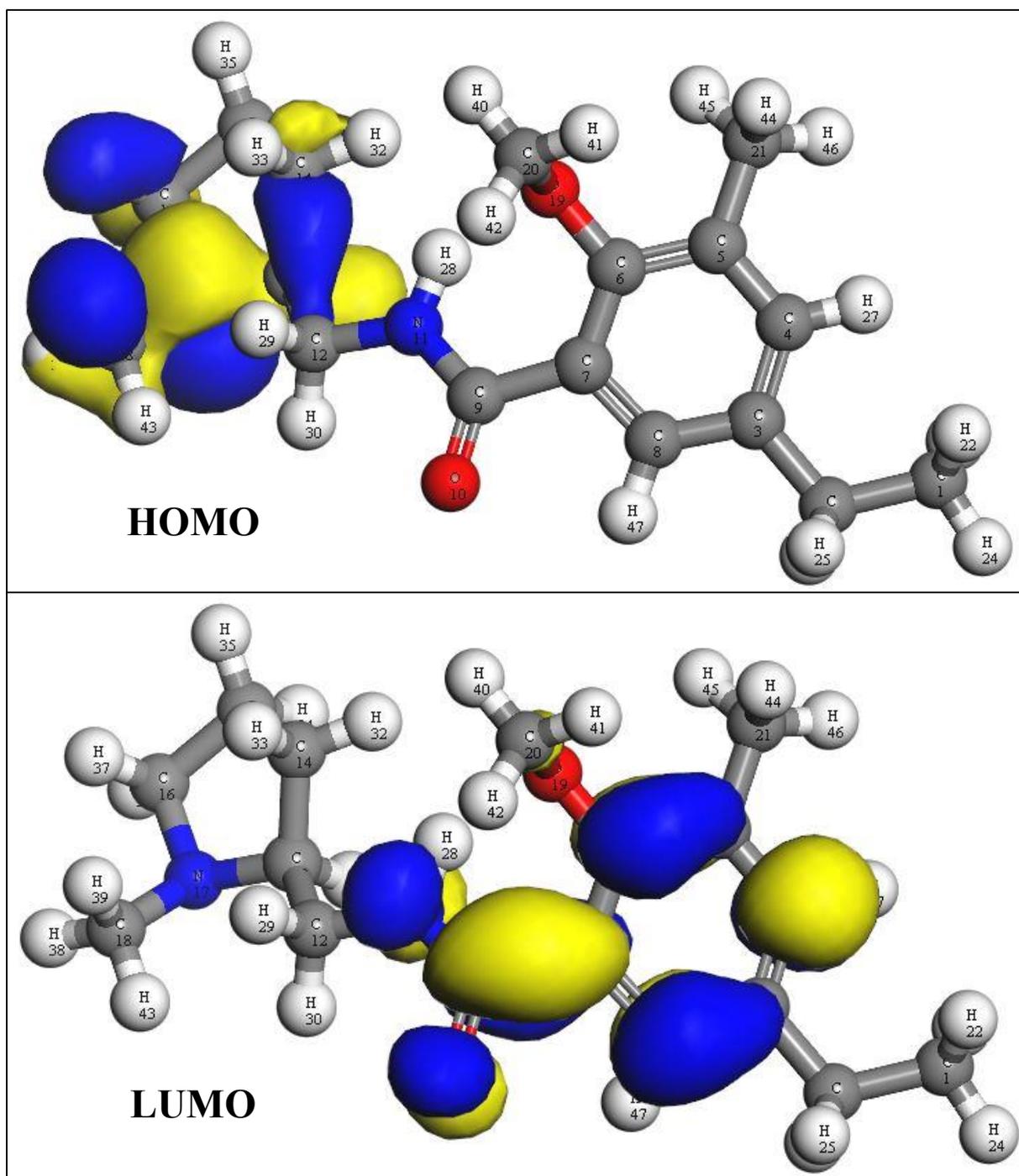
ANNEXE 13- LES PROPRIETES HOMO ET LUMO DE LA MOLECULE_04



ANNEXE 14- LES PROPRIETES HOMO ET LUMO DE LA MOLECULE_66



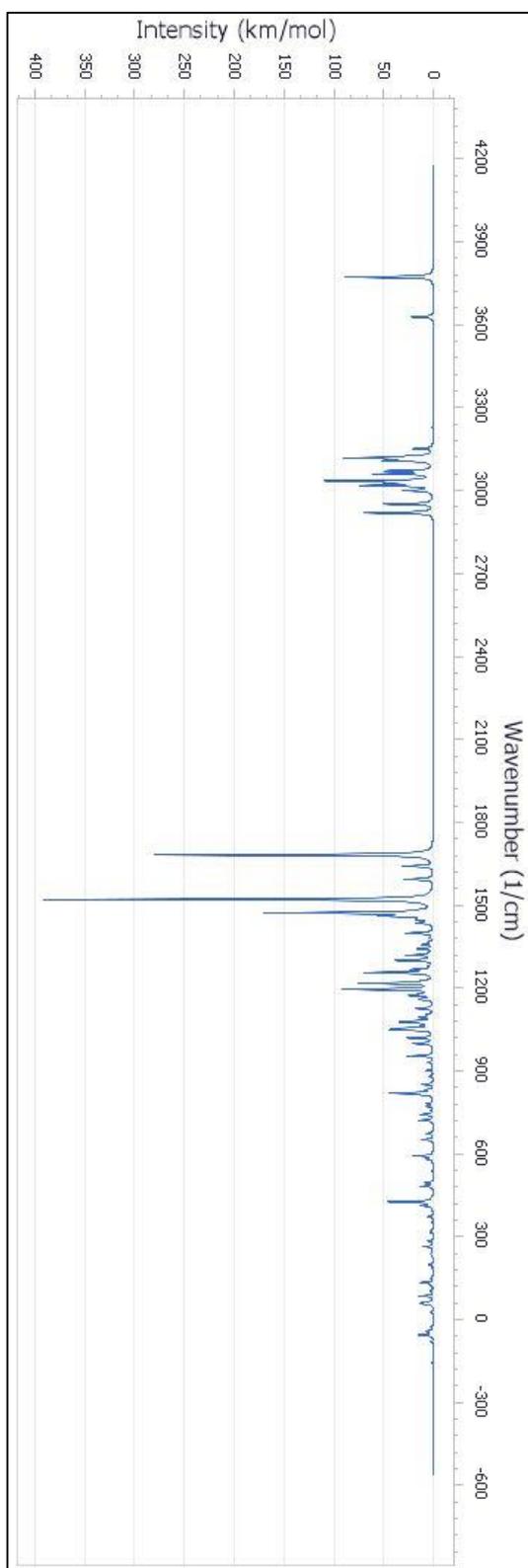
ANNEXE 15- LES PROPRIETES HOMO ET LUMO DE LA MOLECULE_80



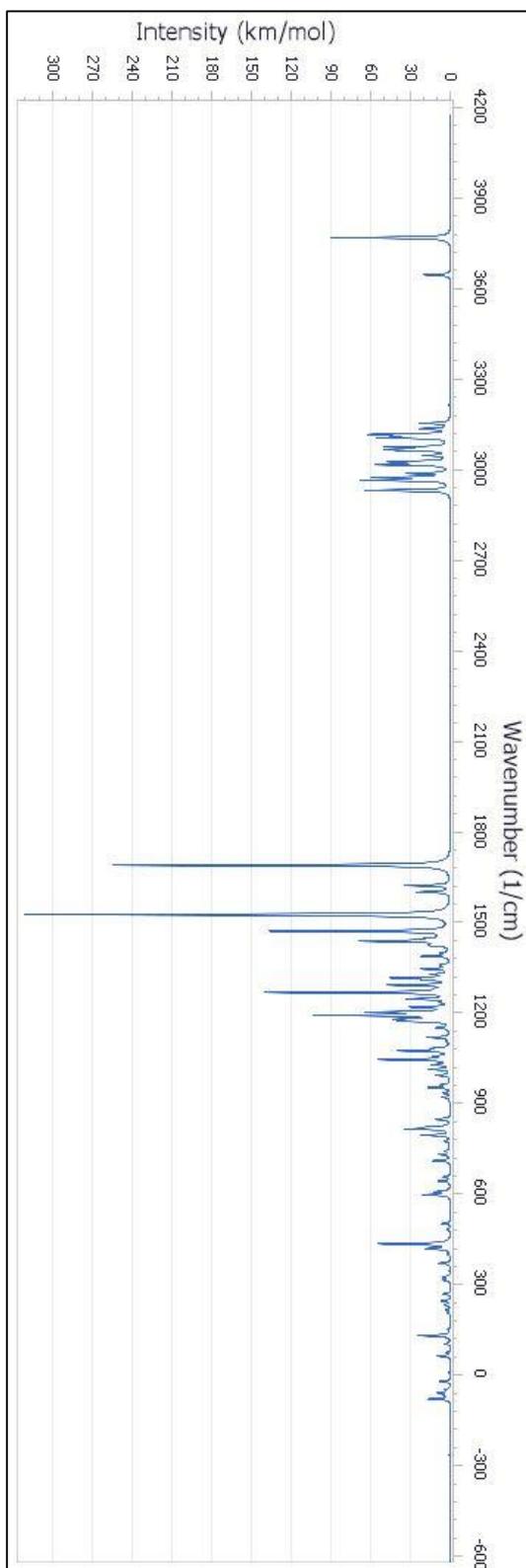
ANNEXE 16- LE SPECTRE IR DE LA MOLECULE_01



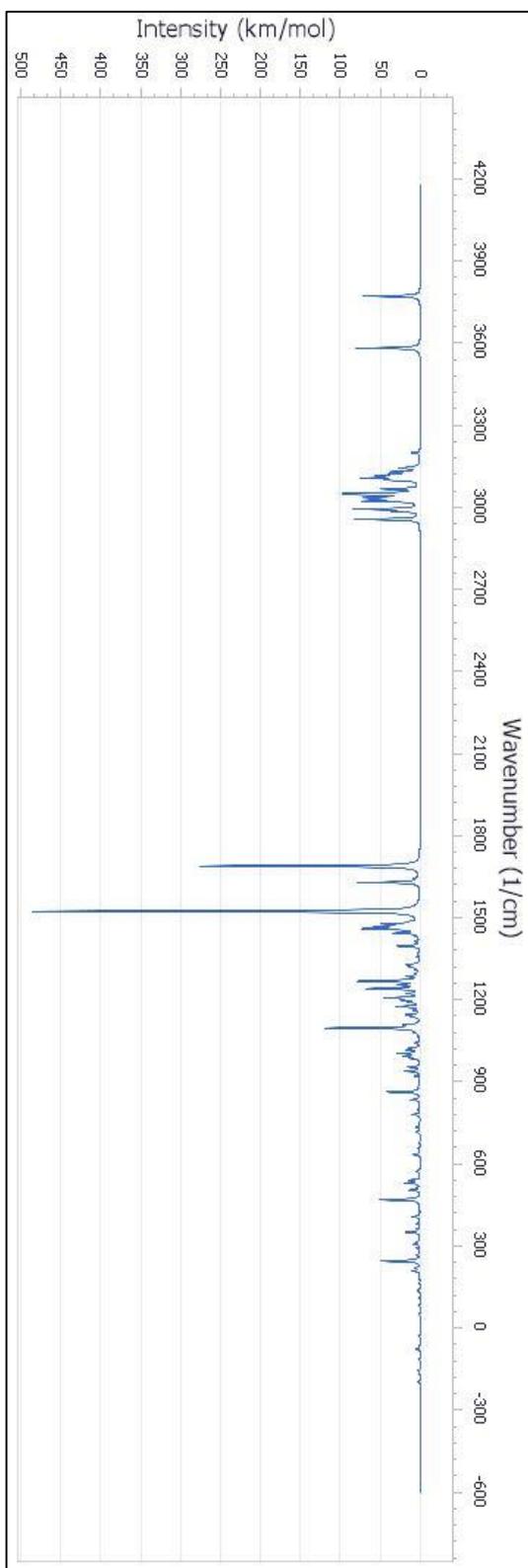
ANNEXE 17- LE SPECTRE IR DE LA MOLECULE_03



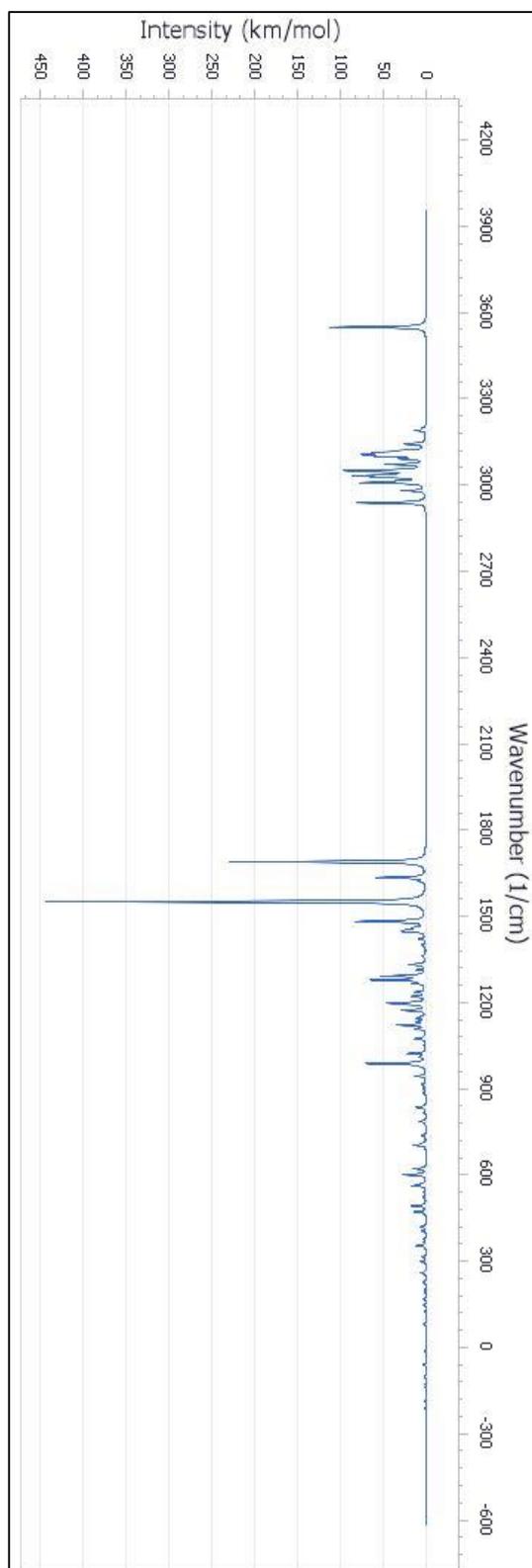
ANNEXE 18- LE SPECTRE IR DE LA MOLECULE_04



ANNEXE 19- LE SPECTRE IR DE LA MOLECULE_66



ANNEXE 20- LE SPECTRE IR DE LA MOLECULE_80



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] G. E. Melling, E. Carollo, R. Conlon, J. C. Simpson, and D. R. F. Carter, “The Challenges and Possibilities of Extracellular Vesicles as Therapeutic Vehicles,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 144, pp. 50–56, Nov. 2019.
- [2] M. N. Sardoiwala, B. Kaundal, and S. Roy Choudhury, “Chapter 37 - Development of Engineered Nanoparticles Expediting Diagnostic and Therapeutic Applications Across Blood–Brain Barrier,” in *Handbook of Nanomaterials for Industrial Applications*, C. Mustansar Hussain, Ed. Elsevier, 2018, pp. 696–709.
- [3] S. Beg *et al.*, “Chapter 1 - Metal–organic frameworks as expanding hybrid carriers with diverse therapeutic applications,” in *Organic Materials as Smart Nanocarriers for Drug Delivery*, A. M. Grumezescu, Ed. William Andrew Publishing, 2018, pp. 1–34.
- [4] S. M. Advani *et al.*, “Patient-Reported Symptom Outcomes and Microsatellite Instability in Patients with Metastatic Colorectal Cancer,” *Clin. Colorectal Cancer*, Oct. 2019.
- [5] L. Zhibin, L. Xia, Y. Jiping, X. Liran, and G. Huijun, “Differences in acquired immune deficiency syndrome treatment and evaluation strategies between Chinese and Western Medicine,” *J. Tradit. Chin. Med.*, vol. 35, no. 6, pp. 718–722, Dec. 2015.
- [6] J.-D. Lalau, “La résistance aux antibiotiques.: Pour une éthique de la vulnérabilité,” *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 13, no. 6, pp. 552–555, Oct. 2019.
- [7] F. G. Amorim *et al.*, “Identification of new bioactive peptides from Kefir milk through proteopeptidomics: Bioprospection of antihypertensive molecules,” *Food Chem.*, vol. 282, pp. 109–119, Jun. 2019.
- [8] L. Li, S. Yu, and J. Tao, “Design for energy efficiency in early stages: A top-down method for new product development,” *J. Clean. Prod.*, vol. 224, pp. 175–187, Jul. 2019.
- [9] B. Sidders, A. Karlsson, L. Kitching, R. Torella, P. Karila, and A. Phelan, “Network-Based Drug Discovery: Coupling Network Pharmacology with Phenotypic Screening for Neuronal Excitability,” *J. Mol. Biol.*, vol. 430, no. 18, Part A, pp. 3005–3015, Sep. 2018.
- [10] C. A. Henderson, C. A. Rail, L. E. Butt, H. A. Vincent, and A. J. Callaghan, “Generation of small molecule-binding RNA arrays and their application to fluorogen-binding RNA aptamers,” *Methods*, vol. 167, pp. 39–53, Sep. 2019.
- [11] O. Carugo, “Silver and gold in the Protein Data Bank,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 175, pp. 244–247, Oct. 2017.
- [12] W. B. Han, D.-H. Kang, J.-H. Na, Y. G. Yu, and T. S. Kim, “Enhancement of membrane protein reconstitution on 3D free-standing lipid bilayer array in a microfluidic channel,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 141, p. 111404, Sep. 2019.
- [13] L. J. Bridge, J. Mead, E. Frattini, I. Winfield, and G. Ladds, “Modelling and simulation of biased agonism dynamics at a G protein-coupled receptor,” *J. Theor. Biol.*, vol. 442, pp. 44–65, Apr. 2018.
- [14] E. S. Leal *et al.*, “De novo design approaches targeting an envelope protein pocket to identify small molecules against dengue virus,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 182, p. 111628, Nov. 2019.
- [15] B. J. Boyd *et al.*, “Successful oral delivery of poorly water-soluble drugs both depends on the intraluminal behavior of drugs and of appropriate advanced drug delivery systems,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 137, p. 104967, Sep. 2019.

- [16] Q. Xing *et al.*, “Microemulsions containing long-chain oil ethyl oleate improve the oral bioavailability of piroxicam by increasing drug solubility and lymphatic transportation simultaneously,” *Int. J. Pharm.*, vol. 511, no. 2, pp. 709–718, Sep. 2016.
- [17] S. V. Jermain, C. Brough, and R. O. Williams, “Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery – An update,” *Int. J. Pharm.*, vol. 535, no. 1, pp. 379–392, Jan. 2018.
- [18] E. Gavini, G. Rassa, C. Muzzarelli, M. Cossu, and P. Giunchedi, “Spray-dried microspheres based on methylpyrrolidinone chitosan as new carrier for nasal administration of metoclopramide,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 68, no. 2, pp. 245–252, Feb. 2008.
- [19] C. Acar *et al.*, “Synthesis and molecular docking studies of some novel antimicrobial benzamides,” *Bioorganic Chem.*, p. 103368, Oct. 2019.
- [20] W. Marx, N. Kiss, A. L. McCarthy, D. McKavanagh, and L. Isenring, “Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Narrative Review to Inform Dietetics Practice,” *J. Acad. Nutr. Diet.*, vol. 116, no. 5, pp. 819–827, May 2016.
- [21] M. J. García-Godoy, E. López-Camacho, J. García-Nieto, J. Del Ser, A. J. Nebro, and J. F. Aldana-Montes, “Bio-inspired optimization for the molecular docking problem: State of the art, recent results and perspectives,” *Appl. Soft Comput.*, vol. 79, pp. 30–45, Jun. 2019.
- [22] F. Cravero, M. J. Martínez, I. Ponzoni, and M. F. Díaz, “Computational modelling of mechanical properties for new polymeric materials with high molecular weight,” *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, vol. 193, p. 103851, Oct. 2019.
- [23] T. Liu *et al.*, “Screening bioactive compounds with multi-targets from *Rhodiola crenulata* by a single column containing co-immobilized beta2-adrenergic receptor and voltage dependent anion channel isoform 1,” *J. Chromatogr. B*, vol. 1100–1101, pp. 76–82, Nov. 2018.
- [24] A. Iwaniak, M. Darewicz, D. Mogut, and P. Minkiewicz, “Elucidation of the role of in silico methodologies in approaches to studying bioactive peptides derived from foods,” *J. Funct. Foods*, vol. 61, p. 103486, Oct. 2019.
- [25] L. Mckerracher, M. Collard, and J. Henrich, “The expression and adaptive significance of pregnancy-related nausea, vomiting, and aversions on Yasawa Island, Fiji,” *Evol. Hum. Behav.*, vol. 36, no. 2, pp. 95–102, Mar. 2015.
- [26] J. Stapleton and J. M. Wo, “Current Treatment of Nausea and Vomiting Associated with Gastroparesis: Antiemetics, Prokinetics, Tricyclics,” *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, vol. 19, no. 1, pp. 57–72, Jan. 2009.
- [27] D. Mutolo, “Brainstem mechanisms underlying the cough reflex and its regulation,” *Respir. Physiol. Neurobiol.*, vol. 243, pp. 60–76, Sep. 2017.
- [28] C. D. Balaban and B. J. Yates, “What is nausea? A historical analysis of changing views,” *Auton. Neurosci.*, vol. 202, pp. 5–17, Jan. 2017.
- [29] S. M. Clark, E. Dutta, and G. D. V. Hankins, “The outpatient management and special considerations of nausea and vomiting in pregnancy,” *Semin. Perinatol.*, vol. 38, no. 8, pp. 496–502, Dec. 2014.
- [30] J. Moses, A. Keilman, S. Worley, K. Radhakrishnan, A. D. Rothner, and S. Parikh, “Approach to the Diagnosis and Treatment of Cyclic Vomiting Syndrome: A Large Single-Center Experience With 106 Patients,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 50, no. 6, pp. 569–573, Jun. 2014.
- [31] M. A. Benninga, S. Nurko, C. Faure, P. E. Hyman, I. St. James Roberts, and N. L. Schechter, “Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler,” *Gastroenterology*, vol. 150, no. 6, pp. 1443-1455.e2, May 2016.
- [32] D. James, “Assessment of gastrointestinal problems,” *Anaesth. Intensive Care Med.*, vol. 7, no. 2, pp. 37–41, Feb. 2006.

- [33] M. Eghbali, M. S. Yekaninejad, S. varaei, S. F. Jalalinia, M. A. Samimi, and K. Sa'atchi, "The effect of auricular acupressure on nausea and vomiting caused by chemotherapy among breast cancer patients," *Complement. Ther. Clin. Pract.*, vol. 24, pp. 189–194, Aug. 2016.
- [34] M.-A. M. Xia, S. Cherepanoff, and M. J. Winder, "Neurenteric cyst of the area postrema causing intractable nausea and vomiting," *J. Clin. Neurosci.*, Jul. 2019.
- [35] P. J. Pasricha *et al.*, "Aprepitant Has Mixed Effects on Nausea and Reduces Other Symptoms in Patients With Gastroparesis and Related Disorders," *Gastroenterology*, vol. 154, no. 1, pp. 65-76.e11, Jan. 2018.
- [36] R. Samavati, E. Ducza, J. Hajagos-Tóth, and R. Gaspar, "Herbal laxatives and antiemetics in pregnancy," *Reprod. Toxicol.*, vol. 72, pp. 153–158, Sep. 2017.
- [37] J. A. Roscoe *et al.*, "An Exploratory Study on the Effects of an Expectancy Manipulation on Chemotherapy-Related Nausea," *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 40, no. 3, pp. 379–390, Sep. 2010.
- [38] E. M. M. Quigley, W. L. Hasler, and H. P. Parkman, "AGA technical review on nausea and vomiting," *Gastroenterology*, vol. 120, no. 1, pp. 263–286, Jan. 2001.
- [39] O. X. Kuiper, J. E. Bos, and C. Diels, "Vection does not necessitate visually induced motion sickness," *Displays*, vol. 58, pp. 82–87, Jul. 2019.
- [40] G. R. Morrow and P. L. Dobkin, "Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment: Prevalence, etiology, and behavioral interventions," *Clin. Psychol. Rev.*, vol. 8, no. 5, pp. 517–556, Jan. 1988.
- [41] L. J. Blakemore, J. T. Corthell, and P. Q. Trombley, "Kainate Receptors Play a Role in Modulating Synaptic Transmission in the Olfactory Bulb," *Neuroscience*, vol. 391, pp. 25–49, Nov. 2018.
- [42] J. Yu *et al.*, "Dynamic recrystallization behavior of Gd-containing Mg alloy under torsion deformation," *J. Alloys Compd.*, vol. 787, pp. 239–253, May 2019.
- [43] Y. Niwa *et al.*, "Muscarinic Acetylcholine Receptors Chrm1 and Chrm3 Are Essential for REM Sleep," *Cell Rep.*, vol. 24, no. 9, pp. 2231-2247.e7, Aug. 2018.
- [44] N. Y. Choksi, W. B. Nix, S. D. Wyrick, and R. G. Booth, "A novel phenylaminotetralin (PAT) recognizes histamine H1 receptors and stimulates dopamine synthesis in vivo in rat brain," *Brain Res.*, vol. 852, no. 1, pp. 151–160, Jan. 2000.
- [45] P. Sowa, M. Adamczyk-Sowa, K. Zwirska-Korczala, M. Misiolok, and K. Pierzchala, "The role of the sympathetic nervous system in the resuscitative effect of stimulating the central serotonin 1A receptors in haemorrhagic shock in rats," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 732, pp. 12–18, Jun. 2014.
- [46] D. Łażewska *et al.*, "Novel naphthyloxy derivatives – Potent histamine H3 receptor ligands. Synthesis and pharmacological evaluation," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 26, no. 9, pp. 2573–2585, May 2018.
- [47] L. Mrnka, M. Hock, M. Rybová, and J. Pácha, "Melatonin inhibits prostaglandin E2- and sodium nitroprusside-induced ion secretion in rat distal colon," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 581, no. 1, pp. 164–170, Feb. 2008.
- [48] C. Lazzaretti *et al.*, "Inferring biallelism of two FSH receptor mutations associated with spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome by evaluating FSH, LH and HCG cross-activity," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 38, no. 5, pp. 816–824, May 2019.
- [49] D. A. Yanes and J. L. Mosser-Goldfarb, "Emerging therapies for atopic dermatitis: The prostaglandin/leukotriene pathway," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 78, no. 3, Supplement 1, pp. S71–S75, Mar. 2018.
- [50] C.-L. Ma *et al.*, "Acid-Sensing Ion Channel 1a Modulates NMDA Receptor Function Through Targeting NR1/NR2A/NR2B Triheteromeric Receptors," *Neuroscience*, vol. 406, pp. 389–404, May 2019.

- [51] B. Qi, X. Xu, Y. Yang, H. He, and X. Yue, "Optimization and Biological Evaluation of Nicotinamide Derivatives as Aurora Kinase Inhibitors," *Bioorg. Med. Chem.*, Jul. 2019.
- [52] C. M. Leopold Wager, E. Arnett, and L. S. Schlesinger, "Mycobacterium tuberculosis and macrophage nuclear receptors: What we do and don't know," *Tuberculosis*, vol. 116, pp. S98–S106, May 2019.
- [53] A. Mukherjee, R. Yadav, R. Marmeisse, L. Fraissinet-Tachet, and M. S. Reddy, "Detoxification of toxic heavy metals by serine protease inhibitor isolated from polluted soil," *Int. Biodeterior. Biodegrad.*, vol. 143, p. 104718, Sep. 2019.
- [54] J. Qiao, L. Zhao, L. Liu, and L. Qi, "An l-glutaminase enzyme reactor based on porous bamboo sticks and its application in enzyme inhibitors screening," *Talanta*, p. 120126, Jul. 2019.
- [55] M. F. Watcha and P. F. White, "9 Antiemetics," *Baillières Clin. Anaesthesiol.*, vol. 9, no. 1, pp. 119–136, Mar. 1995.
- [56] L. O. Orzari, R. Cristina de Freitas, I. Aparecida de Araujo Andreotti, A. Gatti, and B. C. Janegitz, "A novel disposable self-adhesive inked paper device for electrochemical sensing of dopamine and serotonin neurotransmitters and biosensing of glucose," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 138, p. 111310, Aug. 2019.
- [57] B. Kottler, R. Faville, J. C. Bridi, and F. Hirth, "Inverse Control of Turning Behavior by Dopamine D1 Receptor Signaling in Columnar and Ring Neurons of the Central Complex in *Drosophila*," *Curr. Biol.*, vol. 29, no. 4, pp. 567–577.e6, Feb. 2019.
- [58] D. T. Ault and L. L. Werling, "SH-SY5Y cells as a model for sigma receptor regulation of potassium-stimulated dopamine release," *Brain Res.*, vol. 877, no. 2, pp. 354–360, Sep. 2000.
- [59] A. Ortiz, C. J. Cooper, Y. Gomez, I. Sarosiek, R. W. McCallum, and A. Alvarez, "Cardiovascular Safety Profile and Clinical Experience With High-Dose Domperidone Therapy for Nausea and Vomiting," *Am. J. Med. Sci.*, vol. 349, no. 5, pp. 421–424, May 2015.
- [60] J. E. Thistle, J. L. Petrick, B. Yang, M. C. Bradley, B. I. Graubard, and K. A. McGlynn, "Domperidone use and risk of primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink," *Cancer Epidemiol.*, vol. 55, pp. 170–175, Aug. 2018.
- [61] T. Ngoenmak, S. Treepongkaruna, Y. Buddharaksa, and A. Khositseth, "Effects of Domperidone on QT Interval in Children with Gastroesophageal Reflux Disease," *Pediatr. Neonatol.*, vol. 57, no. 1, pp. 60–64, Feb. 2016.
- [62] M. F. Abdel-Ghany, O. Abdel-Aziz, and Y. Y. Mohammed, "Validation of four different spectrophotometric methods for simultaneous determination of Domperidone and Ranitidine in bulk and pharmaceutical formulation," *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 149, pp. 30–40, Oct. 2015.
- [63] T. M. Toivo, J. A. V. Mikkola, K. Laine, and M. Airaksinen, "Identifying high risk medications causing potential drug–drug interactions in outpatients: A prescription database study based on an online surveillance system," *Res. Soc. Adm. Pharm.*, vol. 12, no. 4, pp. 559–568, Jul. 2016.
- [64] D. Wang, H. P. Parkman, M. R. Jacobs, A. K. Mishra, E. Krynetskiy, and Z. Obradovic, "DNA microarray SNP associations with clinical efficacy and side effects of domperidone treatment for gastroparesis," *J. Biomed. Inform.*, vol. 45, no. 2, pp. 316–322, Apr. 2012.
- [65] S. Rios Romenets *et al.*, "Restless legs syndrome outside the blood–brain barrier – Exacerbation by domperidone in Parkinson's disease," *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 19, no. 1, pp. 92–94, Jan. 2013.
- [66] C. Tetyczka, M. Griesbacher, M. Absenger-Novak, E. Fröhlich, and E. Roblegg, "Development of nanostructured lipid carriers for intraoral delivery of Domperidone," *Int. J. Pharm.*, vol. 526, no. 1, pp. 188–198, Jun. 2017.

- [67] T. R. Barreto *et al.*, “Repeated Domperidone treatment modulates pulmonary cytokines in LPS-induced acute lung injury in mice,” *Int. Immunopharmacol.*, vol. 56, pp. 43–50, Mar. 2018.
- [68] J. J. Tong, I. M. Thompson, X. Zhao, and P. Lacasse, “Effect of the concentration of circulating prolactin on dairy cows’ responsiveness to domperidone injection,” *J. Dairy Sci.*, vol. 101, no. 3, pp. 2579–2587, Mar. 2018.
- [69] H. E. Ritchie, I. B. Huss, and W. S. Webster, “The effect of anti-emetic drugs on rat embryonic heart activity,” *Reprod. Toxicol.*, vol. 87, pp. 140–145, Aug. 2019.
- [70] C. Farmer, A. T. Mathews, and R. C. Hovey, “Using domperidone to induce and sustain hyperprolactinemia in late-pregnant gilts,” *Domest. Anim. Endocrinol.*, vol. 66, pp. 14–20, Jan. 2019.
- [71] M. W. Koch *et al.*, “Domperidone-induced elevation of serum prolactin levels and immune response in multiple sclerosis,” *J. Neuroimmunol.*, vol. 334, p. 576974, Sep. 2019.
- [72] T. Goto, M. Tohkin, and Y. Yamazoe, “Solving the interactions of steroidal ligands with CYP3A4 using a grid-base template system,” *Drug Metab. Pharmacokinet.*, May 2019.
- [73] S. Salehi, S. Rasoul-Amini, N. Adib, and M. Shekarchi, “Synthesis of molecular imprinted polymers for selective extraction of domperidone from human serum using high performance liquid chromatography with fluorescence detection,” *J. Chromatogr. B*, vol. 1027, pp. 165–173, Aug. 2016.
- [74] S. Jantarasaengaram and P. Sreewapa, “Effects of domperidone on augmentation of lactation following cesarean delivery at full term,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 116, no. 3, pp. 240–243, Mar. 2012.
- [75] S. Patel, N. Patel, M. Misra, and A. Joshi, “Controlled-release domperidone pellets compressed into fast disintegrating tablets forming a multiple-unit pellet system (MUPS),” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 45, pp. 220–229, Jun. 2018.
- [76] T. Wahdan and N. A. El-Ghany, “Determination of domperidone in tablet dosage form by anodic differential pulse voltammetry,” *Il Farm.*, vol. 60, no. 10, pp. 830–833, Oct. 2005.
- [77] P. N. C. Elliott, P. Jenner, G. Huizing, C. D. Marsden, and R. Miller, “Substituted benzamides as cerebral dopamine antagonists in rodents,” *Neuropharmacology*, vol. 16, no. 5, pp. 333–342, May 1977.
- [78] M. Yasuda *et al.*, “Dopamine D₂-Receptor Antagonists Ameliorate Indomethacin-Induced Small Intestinal Ulceration in Mice by Activating $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors,” *J. Pharmacol. Sci.*, vol. 116, no. 3, pp. 274–282, Jan. 2011.
- [79] P. Jolliet *et al.*, “Evidence of lowest brain penetration of an antiemetic drug, metopimazine, compared to domperidone, metoclopramide and chlorpromazine, using an in vitro model of the blood–brain barrier,” *Pharmacol. Res.*, vol. 56, no. 1, pp. 11–17, Jul. 2007.
- [80] M. E. Gaffigan, D. I. Bruner, C. Wason, A. Pritchard, and K. Frumkin, “A Randomized Controlled Trial of Intravenous Haloperidol vs. Intravenous Metoclopramide for Acute Migraine Therapy in the Emergency Department,” *J. Emerg. Med.*, vol. 49, no. 3, pp. 326–334, Sep. 2015.
- [81] M. S. Agovic, E. Yablonsky-Alter, T. I. Lidsky, and S. P. Banerjee, “Mechanisms for metoclopramide-mediated sensitization and haloperidol-induced catalepsy in rats,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 587, no. 1, pp. 181–186, Jun. 2008.
- [82] H. W. Lee, H. Y. Ji, H. Y. Kim, E.-S. Park, K. C. Lee, and H. S. Lee, “Determination of metoclopramide in human plasma using hydrophilic interaction chromatography with tandem mass spectrometry,” *J. Chromatogr. B*, vol. 877, no. 18, pp. 1716–1720, Jun. 2009.
- [83] J. Walkembach, M. Brüss, B. W. Urban, and M. Barann, “Kinetics of metoclopramide effects on human 5-HT_{3A} receptors,” *Int. Congr. Ser.*, vol. 1283, pp. 49–54, Nov. 2005.

- [84] K. T. Talesh, M. H. K. Motamedi, and S. Kahn mouii, "Comparison of ondansetron and metoclopramide antiemetic prophylaxis in maxillofacial surgery patients," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology*, vol. 111, no. 3, pp. 275–277, Mar. 2011.
- [85] A. K. Bassil, N. B. Dass, C. D. Murray, A. Muir, and G. J. Sanger, "Prokineticin-2, motilin, ghrelin and metoclopramide: Prokinetic utility in mouse stomach and colon," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 524, no. 1, pp. 138–144, Nov. 2005.
- [86] A. M. Abd El Razek, A. A. Hasan, S. A. Sabry, M. A. Mahdy, and E. E. Hamed, "Metoclopramide hydrochloride thermally sensitive rectal in situ gelling system, a novel out-patient treatment for vomiting in pediatric age," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 50, pp. 9–17, Apr. 2019.
- [87] A. Zárate and E. S. Canales, "Endocrine aspects of lactation and postpartum infertility," *J. Steroid Biochem.*, vol. 27, no. 4, pp. 1023–1028, Jan. 1987.
- [88] A. Tufan, B. İlhan, G. Bahat, and M. A. Karan, "Possible side effects of metoclopramide," *Clin. Nutr.*, vol. 35, no. 4, p. 975, Aug. 2016.
- [89] D. D. Moos and D. J. Hansen, "Metoclopramide and Extrapyramidal Symptoms: A Case Report," *J. Perianesth. Nurs.*, vol. 23, no. 5, pp. 292–299, Oct. 2008.
- [90] N. Bresee *et al.*, "No association between metoclopramide treatment in ED and reduced risk of post-concussion headache," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 36, no. 12, pp. 2225–2231, Dec. 2018.
- [91] J. B. Leonard, K. M. Munir, and H. K. Kim, "Metoclopramide induced pheochromocytoma crisis," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 36, no. 6, pp. 1124.e1–1124.e2, Jun. 2018.
- [92] M. Yurashevich and A. S. Habib, "Monitoring, prevention and treatment of side effects of long-acting neuraxial opioids for post-cesarean analgesia," *Int. J. Obstet. Anesth.*, vol. 39, pp. 117–128, Aug. 2019.
- [93] K. Campbell, H. Rowe, H. Azzam, and C. A. Lane, "The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy," *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, vol. 38, no. 12, pp. 1127–1137, Dec. 2016.
- [94] M. Stanley, D. Wazer, J. Virgilio, C. M. Kuhn, D. I. Benson, and L. R. Meyerson, "Lack of potency of metoclopramide's metabolites in various dopaminergic models," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 18, no. 2, pp. 263–266, Feb. 1983.
- [95] H. Xu, S. Zhang, J. Xie, Y. Lei, G. Cao, and F. Pei, "Multiple Doses of Perioperative Dexamethasone Further Improve Clinical Outcomes After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Study," *J. Arthroplasty*, vol. 33, no. 11, pp. 3448–3454, Nov. 2018.
- [96] H. T. Bakhsh and S. J. Perona, "Medical and Nursing Staff Education Reduces Use of Prophylactic Ondansetron With Opioids in the Emergency Department," *J. Emerg. Nurs.*, vol. 45, no. 3, pp. 273–277, May 2019.
- [97] G. S. Rajawat *et al.*, "Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ondansetron," *J. Pharm. Sci.*, Jun. 2019.
- [98] A. Talai and B. Heilbrunn, "Ondansetron for Acute Migraine in the Pediatric Emergency Department," *Pediatr. Neurol.*, Jul. 2019.
- [99] M. Duan, L. Qin, D. Zhong, and P. Zhang, "Identification of novel ondansetron metabolites using LC/MSn and NMR," *J. Chromatogr. B*, vol. 1095, pp. 138–141, Sep. 2018.
- [100] A. Aydin, M. Kacmaz, and A. Boyaci, "Comparison Of Ondansetron, Tropisetron And Palonosetron For The Prevention Of Postoperative Nausea And Vomiting After Middle Ear Surgery," *Curr. Ther. Res.*, Jun. 2019.
- [101] A. Saberi, S. H. Pourshafie, E. Kazemnejad-Leili, S. Nemati, S. Sutohian, and S. Sayad-Fathi, "Ondansetron or promethazine: Which one is better for the treatment of acute peripheral vertigo?," *Am. J. Otolaryngol.*, vol. 40, no. 1, pp. 10–15, Jan. 2019.

- [102] W. Zheng *et al.*, “Adjunctive ondansetron for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” *J. Psychiatr. Res.*, vol. 113, pp. 27–33, Jun. 2019.
- [103] K. K. Sarkar *et al.*, “Development of an integrated treatment strategy for removal of ondansetron using simultaneous adsorption, oxidation and bioremediation technique,” *J. Environ. Chem. Eng.*, vol. 7, no. 2, p. 103020, Apr. 2019.
- [104] J. R. Moeller, D. D. Gummin, T. J. Nelson, A. L. Drendel, B. K. Shah, and S. Berger, “Risk of Ventricular Arrhythmias and Association with Ondansetron,” *J. Pediatr.*, vol. 179, pp. 118–123.e1, Dec. 2016.
- [105] K. Skovgård, C. Agerskov, K. A. Kohlmeier, and K. F. Herrik, “The 5-HT₃ receptor antagonist ondansetron potentiates the effects of the acetylcholinesterase inhibitor donepezil on neuronal network oscillations in the rat dorsal hippocampus,” *Neuropharmacology*, vol. 143, pp. 130–142, Dec. 2018.
- [106] M. Lavecchia, R. Chari, S. Campbell, and S. Ross, “Ondansetron in Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Systematic Review,” *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, vol. 40, no. 7, pp. 910–918, Jul. 2018.
- [107] M. L. Bourgeois, “La psychopharmacologie prélargactilienne de l’Antiquité à 1952 (Hommage à Thérèse Lempérière),” *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.*, vol. 173, no. 9, pp. 774–778, Nov. 2015.
- [108] F. Stephan, M.-A. Podlipski, J.-M. Kerleau, M. Petit, and O. Guillin, “Toxicité médullaire des phénothiazines : à propos d’un cas d’agranulocytose sous chlorpromazine,” *L’Encéphale*, vol. 35, no. 2, pp. 173–175, Apr. 2009.
- [109] J. J. Jiménez, B. E. Muñoz, M. I. Sánchez, R. Pardo, and M. S. Vega, “Fate of the drug chlorpromazine in river water according to laboratory assays. Identification and evolution over time of degradation products. Sorption to sediment,” *Chemosphere*, vol. 162, pp. 285–292, Nov. 2016.
- [110] M. Chetty, V. L. Pillay, S. V. Moodley, and R. Miller, “Response in chronic schizophrenia correlated with chlorpromazine, 7-OH-chlorpromazine and chlorpromazine sulfoxide levels,” *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 6, no. 2, pp. 85–91, May 1996.
- [111] J. J. W. Broeders *et al.*, “Biokinetics of chlorpromazine in primary rat and human hepatocytes and human HepaRG cells after repeated exposure,” *Toxicol. In Vitro*, vol. 30, no. 1, Part A, pp. 52–61, Dec. 2015.
- [112] T. Pieters and B. Majerus, “The introduction of chlorpromazine in Belgium and the Netherlands (1951–1968); tango between old and new treatment features,” *Stud. Hist. Philos. Sci. Part C Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.*, vol. 42, no. 4, pp. 443–452, Dec. 2011.
- [113] K. Dgadeg *et al.*, “550 Réтино-toxicité à la chlorpromazine : à propos d’un cas,” *J. Fr. Ophthalmol.*, vol. 32, p. 1S168, Apr. 2009.
- [114] F. Palumbo *et al.*, “Enhanced photo(genotoxicity of demethylated chlorpromazine metabolites,” *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 313, pp. 131–137, Dec. 2016.
- [115] A. Gandhi, T. Guo, P. Shah, B. Moorthy, and R. Ghose, “Chlorpromazine-induced hepatotoxicity during inflammation is mediated by TIRAP-dependent signaling pathway in mice,” *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 266, no. 3, pp. 430–438, Feb. 2013.
- [116] P. Sundaresan, A. Krishnapandi, and S.-M. Chen, “Design and investigation of ytterbium tungstate nanoparticles: An efficient catalyst for the sensitive and selective electrochemical detection of antipsychotic drug chlorpromazine,” *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, vol. 96, pp. 509–519, Mar. 2019.
- [117] L. Albiges *et al.*, “Axitinib dans le cancer du rein métastatique: actualisation des connaissances sur la prise en charge des effets secondaires,” *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 101, no. 10, pp. 976–988, Nov. 2014.

- [118] A. Ortiz, V. Galvis, A. Tello, J. J. Miro-Quesada, R. Barrera, and M. Ochoa, "Retrolbulbar chlorpromazine in management of painful eye in blind or low vision patients," *Arch. Soc. Esp. Oftalmol. Engl. Ed.*, vol. 92, no. 4, pp. 154–159, Apr. 2017.
- [119] M. A. Djebbi *et al.*, "Extended-release of chlorpromazine intercalated into montmorillonite clays," *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 267, pp. 43–52, Sep. 2018.
- [120] J. I. Loch *et al.*, "The engineered β -lactoglobulin with complementarity to the chlorpromazine chiral conformers," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 114, pp. 85–96, Jul. 2018.
- [121] I. Marrag, R. B. Soussia, K. Hajji, L. Zarrouk, Y. Binous, and M. Nasr, "Priapisme induit par la chlorpromazine: A propos de deux cas," *Afr. J. Urol.*, vol. 22, no. 2, pp. 131–135, Jun. 2016.
- [122] T. Hashimoto, S. Baba, H. Ikeda, Y. Oda, K. Hashimoto, and I. Shimizu, "Lack of dopamine supersensitivity in rats after chronic administration of blonanserin: Comparison with haloperidol," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 830, pp. 26–32, Jul. 2018.
- [123] K. Heard, V. S. Bebarta, J. A. Hoppe, and A. A. Monte, "Does administration of haloperidol or ketorolac decrease opioid administration for abdominal pain patients? A retrospective study," *Am. J. Emerg. Med.*, May 2019.
- [124] P. Vesely *et al.*, "Haloperidol affects coupling between QT and RR intervals in guinea pig isolated heart," *J. Pharmacol. Sci.*, vol. 139, no. 1, pp. 23–28, Jan. 2019.
- [125] M. Takahashi *et al.*, "Synthesis and evaluation of haloperidol ester prodrugs metabolically activated by human carboxylesterase," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 132, pp. 125–131, Apr. 2019.
- [126] A. Khelfi, M. Azzouz, R. Abtroun, M. Reggabi, and B. Alamir, "Antipsychotic-induced disorders: Reported cases and prospective study on muscle biomarkers after high exposure to haloperidol," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 352, pp. 1–8, Aug. 2018.
- [127] M. Takaki *et al.*, "Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 28, no. 5, pp. 610–619, May 2018.
- [128] M. M. Khan *et al.*, "Gnal haploinsufficiency causes genomic instability and increased sensitivity to haloperidol," *Exp. Neurol.*, vol. 318, pp. 61–70, Aug. 2019.
- [129] B. G. J. Dekkers, R. J. Eck, J. C. ter Maaten, and D. J. Touw, "An acute oral intoxication with haloperidol decanoate," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 35, no. 9, pp. 1387.e1-1387.e2, Sep. 2017.
- [130] Y. Zayed *et al.*, "Haloperidol for the management of delirium in adult intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *J. Crit. Care*, vol. 50, pp. 280–286, Apr. 2019.
- [131] Y.-C. Lin, C. Huang, H.-C. Huang, M.-T. Liao, and Y.-H. Lai, "Metabolomics profiling of haloperidol and validation of thromboxane-related signaling in the early development of zebrafish," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 513, no. 3, pp. 608–615, Jun. 2019.
- [132] I. D. Ionov, I. I. Pushinskaya, N. P. Gorev, and D. D. Frenkel, "Cyclosomatostatin- and haloperidol-induced catalepsy in Wistar rats: Differential responsiveness to sleep deprivation," *Neurosci. Lett.*, vol. 684, pp. 72–77, Sep. 2018.
- [133] S. Marwari and G. S. Dawe, "Effects of haloperidol on cognitive function and behavioural flexibility in the IntelliCage social home cage environment," *Behav. Brain Res.*, vol. 371, p. 111976, Oct. 2019.
- [134] J. Fernández-Arranz, A. Pedraz-Marcos, A. M. Palmar-Santos, and M. N. Moro-Tejedor, "Birthing ball versus pethidine and haloperidol in satisfaction with childbirth," *Enferm. Clínica Engl. Ed.*, May 2019.
- [135] F. Bourdon *et al.*, "Evaluation of Pentravan®, Pentravan® Plus, Phytobase®, Lipovan® and Pluronic Lecithin Organogel for the transdermal administration of antiemetic drugs to treat chemotherapy-induced nausea and vomiting at the hospital," *Int. J. Pharm.*, vol. 515, no. 1, pp. 774–787, Dec. 2016.

- [136] W.-Y. Hsu, S.-S. Huang, and N.-Y. Chiu, "Escitalopram for Psychogenic Nausea and Vomiting: A Report of Two Cases," *J. Formos. Med. Assoc.*, vol. 110, no. 1, pp. 62–66, Jan. 2011.
- [137] R. M. Umar, "Drug-drug interactions between antiemetics used in cancer patients," *J. Oncol. Sci.*, vol. 4, no. 3, pp. 142–146, Dec. 2018.
- [138] M. Tonato, F. Roila, A. Del Favero, G. Tognoni, M. G. Franzosi, and S. Pampallona, "A pilot study of high-dose domperidone as an antiemetic in patients treated with cisplatin," *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 7, pp. 807–810, Jul. 1985.
- [139] H. Tang, F. Ma, and D. Zhao, "Integrated multi-spectroscopic and molecular modelling techniques to probe the interaction mechanism between salvianolic acid A and α -glucosidase," *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 218, pp. 51–61, Jul. 2019.
- [140] A. Sandá, S. L. Moya, and L. Valenzuela, "Modelling and simulation tools for direct steam generation in parabolic-trough solar collectors: A review," *Renew. Sustain. Energy Rev.*, vol. 113, p. 109226, Oct. 2019.
- [141] M. Lamrayah, F. Charriaud, S. Hu, S. Megy, R. Terreux, and B. Verrier, "Molecular modelling of TLR agonist Pam3CSK4 entrapment in PLA nanoparticles as a tool to explain loading efficiency and functionality," *Int. J. Pharm.*, vol. 568, p. 118569, Sep. 2019.
- [142] A. Yazidi, L. Sellaoui, G. L. Dotto, A. Bonilla-Petriciolet, A. C. Fröhlich, and A. B. Lamine, "Monolayer and multilayer adsorption of pharmaceuticals on activated carbon: Application of advanced statistical physics models," *J. Mol. Liq.*, vol. 283, pp. 276–286, Jun. 2019.
- [143] S. Bai and B. Lu, "VCMM: A visual tool for continuum molecular modeling," *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 50, pp. 44–49, May 2014.
- [144] E. Biyikli and A. C. To, "Multiresolution molecular mechanics: Implementation and efficiency," *J. Comput. Phys.*, vol. 328, pp. 27–45, Jan. 2017.
- [145] H. Shinaoka, Y. Nomura, and E. Gull, "Efficient implementation of the continuous-time interaction-expansion quantum Monte Carlo method," *Comput. Phys. Commun.*, Jun. 2019.
- [146] F. Reventos, V. Martinez-Quiroga, and J. Freixa, "Perfecting the use of hybrid models in scaling analysis," *Nucl. Eng. Des.*, p. 110187, Jul. 2019.
- [147] B. Zhang, X. Hou, L. Dang, and H. Wei, "Selective polymorphic crystal growth on self-assembled monolayer using molecular modeling as an assistant method," *J. Cryst. Growth*, vol. 518, pp. 81–88, Jul. 2019.
- [148] R. Unger, U. Braun, J. Fankhänel, B. Daum, B. Arash, and R. Rolfes, "Molecular modelling of epoxy resin crosslinking experimentally validated by near-infrared spectroscopy," *Comput. Mater. Sci.*, vol. 161, pp. 223–235, Apr. 2019.
- [149] J. M. F. Custodio *et al.*, "Molecular modelling and optical properties of a novel fluorinated chalcone," *Arab. J. Chem.*, Nov. 2018.
- [150] M. J. Ungerer, D. J. van der Westhuizen, H. M. Krieg, and C. G. C. E. van Sittert, "Molecular modelling of tantalum fluoride in sulphuric acid medium: A DFT study," *J. Mol. Liq.*, vol. 288, p. 111056, Aug. 2019.
- [151] S. Parlar *et al.*, "Synthesis, bioactivity and molecular modeling studies on potential anti-Alzheimer piperidinehydrazide-hydrazones," *Bioorganic Chem.*, vol. 87, pp. 888–900, Jun. 2019.
- [152] C. Pouchan, "Quantum molecular dynamic approach to modeling the vibrational spectra of propynenitrile and its 1:1 complexes with water," *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1162, p. 112499, Aug. 2019.
- [153] A. Eşme and S. G. Sagdinc, "Conformational, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, and UV-Vis), and molecular docking studies of N-(2-hydroxyethyl) succinimide," *J. Mol. Struct.*, vol. 1195, pp. 451–461, Nov. 2019.

- [154] R. Darkins and D. M. Duffy, “Modelling radiation effects in solids with two-temperature molecular dynamics,” *Comput. Mater. Sci.*, vol. 147, pp. 145–153, May 2018.
- [155] K. Zaman *et al.*, “Synthesis, in vitro urease inhibitory potential and molecular docking study of Benzimidazole analogues,” *Bioorganic Chem.*, vol. 89, p. 103024, Aug. 2019.
- [156] W. Wang *et al.*, “Study on the interaction of ertugliflozin with human serum albumin in vitro by multispectroscopic methods, molecular docking, and molecular dynamics simulation,” *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 219, pp. 83–90, Aug. 2019.
- [157] S.-B. Wang *et al.*, “Coumarin and 3,4-dihydroquinolinone derivatives: synthesis, antidepressant activity, and molecular docking studies,” *Pharmacol. Rep.*, Jul. 2019.
- [158] J. S. F. D. de Almeida *et al.*, “Surface screening, molecular modeling and in vitro studies on the interactions of aflatoxin M1 and human enzymes acetyl- and butyrylcholinesterase,” *Chem. Biol. Interact.*, vol. 308, pp. 113–119, Aug. 2019.
- [159] L. M. J. Sprakel and B. Schuur, “Molecular design and engineering for affinity separation processes using isothermal titration calorimetry (ITC) and molecular modeling (MM),” *J. Mol. Liq.*, vol. 283, pp. 312–324, Jun. 2019.
- [160] J. Lenhard, “Disciplines, models, and computers: The path to computational quantum chemistry,” *Stud. Hist. Philos. Sci. Part A*, vol. 48, pp. 89–96, Dec. 2014.
- [161] J. Wang, Y. Han, B. Chen, G. Guo, Q. Hou, and Z. Zhang, “Mechanisms of methane generation from anthracite at low temperatures: Insights from quantum chemistry calculations,” *Int. J. Hydrog. Energy*, vol. 42, no. 30, pp. 18922–18929, Jul. 2017.
- [162] S. C. Kenfack *et al.*, “Determination of the contribution of a phonon and a magnetic field to the chemical properties of the hydrogen molecule using the density functional theory approach,” *Phys. B Condens. Matter*, vol. 560, pp. 197–203, May 2019.
- [163] A. Soffer and M.-B. Tran, “On coupling kinetic and Schrödinger equations,” *J. Differ. Equ.*, vol. 265, no. 5, pp. 2243–2279, Sep. 2018.
- [164] A. Iomin, “Fractional evolution in quantum mechanics,” *Chaos Solitons Fractals X*, vol. 1, p. 100001, Mar. 2019.
- [165] Y. Li, T. Zhang, S. Sun, and X. Gao, “Accelerating flash calculation through deep learning methods,” *J. Comput. Phys.*, vol. 394, pp. 153–165, Oct. 2019.
- [166] H. Perrier, F. Denner, M. D. Eaton, and B. G. M. van Wachem, “On the numerical modelling of Corium spreading using Volume-of-Fluid methods,” *Nucl. Eng. Des.*, vol. 345, pp. 216–232, Apr. 2019.
- [167] F. Fang and C. Ji, “On a fractional Schrödinger equation with periodic potential,” *Comput. Math. Appl.*, vol. 78, no. 5, pp. 1517–1530, Sep. 2019.
- [168] V. Ambrosio and T. Isernia, “On the multiplicity and concentration for p-fractional Schrödinger equations,” *Appl. Math. Lett.*, vol. 95, pp. 13–22, Sep. 2019.
- [169] H. Bahouri, “Structure theorems for 2D linear and nonlinear Schrödinger equations,” *Comptes Rendus Math.*, vol. 353, no. 3, pp. 235–240, Mar. 2015.
- [170] J. Barbe, “Asymptotiques de valeurs propres pour des hamiltoniens hypoelliptiques non homogènes,” *Comptes Rendus Académie Sci. - Ser. - Math.*, vol. 326, no. 1, pp. 31–36, Jan. 1998.
- [171] S. Keraani, “Limite semi-classique pour l’équation de Schrödinger non-linéaire avec potentiel harmonique,” *Comptes Rendus Math.*, vol. 340, no. 11, pp. 809–814, Jun. 2005.
- [172] H. Eleuch and M. Hilke, “ERS approximation for solving Schrödinger’s equation and applications,” *Results Phys.*, vol. 11, pp. 1044–1047, Dec. 2018.

- [173] C. Yu, N. Fu, C. Dai, H. Wang, G. Zhang, and J. Yao, “Time-dependent Born–Oppenheimer approximation approach for Schrödinger equation: Application to H₂⁺,” *Opt. Commun.*, vol. 300, pp. 199–203, Jul. 2013.
- [174] E. M. Chavez, S. Bubin, and L. Adamowicz, “Implementation of explicitly correlated complex Gaussian functions in calculations of molecular rovibrational J=1 states without Born–Oppenheimer approximation,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 717, pp. 147–151, Feb. 2019.
- [175] G. P. Trachanas and N. B. Zographopoulos, “Orbital stability for the Schrödinger operator involving inverse square potential,” *J. Differ. Equ.*, vol. 259, no. 10, pp. 4989–5016, Nov. 2015.
- [176] C. Chong, D. E. Pelinovsky, and G. Schneider, “On the validity of the variational approximation in discrete nonlinear Schrödinger equations,” *Phys. Nonlinear Phenom.*, vol. 241, no. 2, pp. 115–124, Jan. 2012.
- [177] Y. Zhang and X. Dong, “On the computation of ground state and dynamics of Schrödinger–Poisson–Slater system,” *J. Comput. Phys.*, vol. 230, no. 7, pp. 2660–2676, Apr. 2011.
- [178] T. Luo, “Multiplicity of normalized solutions for a class of nonlinear Schrödinger–Poisson–Slater equations,” *J. Math. Anal. Appl.*, vol. 416, no. 1, pp. 195–204, Aug. 2014.
- [179] J. E. House, “Chapter 9 - The Hückel Molecular Orbital Method,” in *Fundamentals of Quantum Mechanics (Third Edition)*, J. E. House, Ed. Academic Press, 2018, pp. 195–230.
- [180] D. K. Mandal, “Chapter 1 - Molecular Orbitals,” in *Pericyclic Chemistry*, D. K. Mandal, Ed. Elsevier, 2018, pp. 1–39.
- [181] R. F. Hudson, “The Extended-Hückel perturbation theory and the concept of orbital balance,” *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 261, pp. 91–112, Jul. 1992.
- [182] T. Káňa, A. Ostapovets, and V. Paidar, “The matrix–twin transition in a perfect Mg crystal: Ab initio study,” *Int. J. Plast.*, vol. 108, pp. 186–200, Sep. 2018.
- [183] Q.-Y. Luo and B. Song, “Accurate internal energy of argon fluid from a state-of-the-art ab initio potential with uncertainty estimations,” *J. Mol. Liq.*, vol. 288, p. 110980, Aug. 2019.
- [184] S. Shen, H. Liang, W. H. Long, J. Meng, and P. Ring, “Towards an ab initio covariant density functional theory for nuclear structure,” *Prog. Part. Nucl. Phys.*, p. 103713, Aug. 2019.
- [185] V. A. Terashkevich, E. A. Pazyuk, A. V. Stolyarov, and D. S. Wiebe, “An accurate ab initio electronic structure calculation for interstellar argonium,” *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transf.*, vol. 234, pp. 139–146, Sep. 2019.
- [186] S. M. Blinder, “Chapter 1 - Introduction to the Hartree-Fock method,” in *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry*, S. M. Blinder and J. E. House, Eds. Elsevier, 2019, pp. 1–30.
- [187] S. Jeong, H. K. Seong, C. W. Kim, and J. Yoo, “Structural design considering the uncertainty of load positions using the phase field design method,” *Finite Elem. Anal. Des.*, vol. 161, pp. 1–15, Sep. 2019.
- [188] E. B. Motoumba, S. E. Yoca, P. Palmeri, and P. Quinet, “Relativistic Hartree-Fock and Dirac-Fock atomic structure and radiative parameter calculations in nine-times ionized xenon (Xe X),” *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transf.*, vol. 227, pp. 130–135, Apr. 2019.
- [189] M. Braun, “Finite element Hartree–Fock calculations in three dimensions for atoms and small molecules,” *J. Comput. Appl. Math.*, vol. 270, pp. 100–108, Nov. 2014.
- [190] Z. Liu, Z. Zhang, and S. Huang, “Existence and nonexistence of positive solutions for a static Schrödinger–Poisson–Slater equation,” *J. Differ. Equ.*, vol. 266, no. 9, pp. 5912–5941, Apr. 2019.
- [191] Z. L. Zhao *et al.*, “Multi-configuration Dirac–Hartree–Fock calculations of forbidden transitions within the 3dk ground configurations of highly charged ions (Z=72–83),” *At. Data Nucl. Data Tables*, vol. 119, pp. 314–353, Jan. 2018.

- [192] J. Townsend, J. K. Kirkland, and K. D. Vogiatzis, “Chapter 3 - Post-Hartree-Fock methods: configuration interaction, many-body perturbation theory, coupled-cluster theory,” in *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry*, S. M. Blinder and J. E. House, Eds. Elsevier, 2019, pp. 63–117.
- [193] F. Mendizabal, S. Miranda-Rojas, and L. Barrientos-Poblete, “A comparative study between post-Hartree–Fock methods and density functional theory in closed-shell aurophilic attraction,” *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1057, pp. 74–79, Apr. 2015.
- [194] J.-P. Martinez, “Beyond computational difficulties: Survey of the two decades from the elaboration to the extensive application of the Hartree-Fock method,” *Stud. Hist. Philos. Sci. Part B Stud. Hist. Philos. Mod. Phys.*, vol. 60, pp. 123–135, Nov. 2017.
- [195] H. D. Chuong, N. T. My Le, and H. D. Tam, “Semi-empirical method for determining the density of liquids using a NaI(Tl) scintillation detector,” *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 152, pp. 109–114, Oct. 2019.
- [196] A. Francesconi *et al.*, “CST: A new semi-empirical tool for simulating spacecraft collisions in orbit,” *Acta Astronaut.*, vol. 160, pp. 195–205, Jul. 2019.
- [197] J. Sun, J. W. Furness, and Y. Zhang, “Chapter 4 - Density functional theory,” in *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry*, S. M. Blinder and J. E. House, Eds. Elsevier, 2019, pp. 119–159.
- [198] X. Qi, H. Zhang, Y. Li, and J. Chen, “Density functional theory study of the structure and properties of C-doped pyrite,” *Phys. B Condens. Matter*, May 2019.
- [199] Y. Liu, F. Guo, J. Hu, H. Liu, and Y. Hu, “Time-dependent density functional theory for the freezing/melting transition in interfacial systems,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 207, pp. 327–333, Nov. 2019.
- [200] J. Toulouse and A. Savin, “Local density approximation for long-range or for short-range energy functionals?,” *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 762, no. 1, pp. 147–150, Apr. 2006.
- [201] S. Saib and N. Bouarissa, “Electronic properties of GaN at high-pressure from local density and generalized gradient approximations,” *Comput. Mater. Sci.*, vol. 37, no. 4, pp. 613–617, Oct. 2006.
- [202] M. Ribeiro, “Quasiparticle approximation electronic structure of the Ge/Si heterojunction to correct the local-density approximation band alignments,” *Superlattices Microstruct.*, vol. 111, pp. 889–898, Nov. 2017.
- [203] J. Carmona-Espíndola, J. L. Gázquez, A. Vela, and S. B. Trickey, “Temperature effects in static and dynamic polarizabilities from distinct generalized gradient approximation exchange-correlation functionals,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 664, pp. 77–82, Nov. 2016.
- [204] S. Keiper, “Approximation of generalized ridge functions in high dimensions,” *J. Approx. Theory*, vol. 245, pp. 101–129, Sep. 2019.
- [205] J. C. Aguiar, H. O. Di Rocco, and D. Mitnik, “Experimental Compton profiles of Be, Al and Ti and comparisons to generalized gradient approximation calculations,” *J. Phys. Chem. Solids*, vol. 74, no. 10, pp. 1341–1348, Oct. 2013.
- [206] É. Germaneau, G. Su, and Q.-R. Zheng, “Implementation of the modified Becke–Johnson meta-GGA functional in Quantum Espresso,” *Comput. Phys. Commun.*, vol. 184, no. 7, pp. 1697–1700, Jul. 2013.
- [207] J. M. del Campo, J. L. Gázquez, S. B. Trickey, and A. Vela, “A new meta-GGA exchange functional based on an improved constraint-based GGA,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 543, pp. 179–183, Aug. 2012.
- [208] Y. Zhou, “Further validation study of hybrid prediction method of parametric roll,” *Ocean Eng.*, vol. 186, p. 106103, Aug. 2019.
- [209] S. Khan, M. Yazdani-Kachoei, S. Jalali-Asadabadi, and I. Ahmad, “Hyperfine field, electric field gradient, quadrupole coupling constant and magnetic properties of challenging actinide digallide,” *Phys. B Condens. Matter*, vol. 526, pp. 102–109, Dec. 2017.

- [210] A. C. Tsipis, “DFT flavor of coordination chemistry,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 272, pp. 1–29, Aug. 2014.
- [211] V. P. Gupta, “Chapter 5 - Density Functional Theory (DFT) and Time Dependent DFT (TDDFT),” in *Principles and Applications of Quantum Chemistry*, V. P. Gupta, Ed. Boston: Academic Press, 2016, pp. 155–194.
- [212] K. D. Klika, M. Kramer, and E. Kleinpeter, “DFT computational studies of hydrogen bonding-based diastereomeric complexes – Limitations and applications to enantiodifferentiation,” *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 913, no. 1, pp. 247–253, Nov. 2009.
- [213] A. V. Kulinich *et al.*, “Structure and redox properties of polymethine dyes: Electrochemical and DFT/TD-DFT study,” *Dyes Pigments*, vol. 161, pp. 24–33, Feb. 2019.
- [214] J. Chen and C. J. García-Cervera, “An efficient multigrid strategy for large-scale molecular mechanics optimization,” *J. Comput. Phys.*, vol. 342, pp. 29–42, Aug. 2017.
- [215] R. Zhang, X. Shi, Y. Sun, Q. Zhang, and W. Wang, “Insights into the catalytic mechanism of dehydrogenase BphB: A quantum mechanics/molecular mechanics study,” *Chemosphere*, vol. 208, pp. 69–76, Oct. 2018.
- [216] G. Westheimer, “Intelligence. The eye, the brain and the computer: By Martin A. Fischler and Oscar Firschein. Reading, MA: Addison-Wesley, 1987, 331 pages,” *J. Soc. Biol. Struct.*, vol. 13, no. 3, pp. 284–287, Jan. 1990.
- [217] N. L. Allinger and P. E. Eaton, “The geometries of pentaprismane and hexaprismane insights from molecular mechanics,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 24, no. 35, pp. 3697–3700, Jan. 1983.
- [218] M. Mirparizi and F. Aski, “Interlayer shear effect on vibrational behavior of bilayer graphene using the molecular mechanics simulation,” *Propuls. Power Res.*, vol. 5, no. 3, pp. 250–260, Sep. 2016.
- [219] Z. Qin and M. J. Buehler, “Molecular mechanics of mussel adhesion proteins,” *J. Mech. Phys. Solids*, vol. 62, pp. 19–30, Jan. 2014.
- [220] Y. Zou *et al.*, “Systematic study of imidazoles inhibiting IDO1 via the integration of molecular mechanics and quantum mechanics calculations,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 131, pp. 152–170, May 2017.
- [221] M. Shoji *et al.*, “Elucidation of the entire Kok cycle for photosynthetic water oxidation by the large-scale quantum mechanics/molecular mechanics calculations: Comparison with the experimental results by the recent serial femtosecond crystallography,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 730, pp. 416–425, Sep. 2019.
- [222] S. N. Korobeynikov, V. V. Alyokhin, and A. V. Babichev, “On the molecular mechanics of single layer graphene sheets,” *Int. J. Eng. Sci.*, vol. 133, pp. 109–131, Dec. 2018.
- [223] K. DERMECHE, “Modélisation Moléculaire de la Thalidomide (effet thérapeutique sur l’homme),” Thesis, Université Mohamed Boudiaf des Sciences et de la Technologie - Mohamed Boudiaf d’Oran, Université Mohamed Boudiaf des Sciences et de la Technologie - Mohamed Boudiaf d’Oran, 2017.
- [224] Á. Jász, Á. Rák, I. Ladjánszki, and G. Cserey, “Optimized GPU implementation of Merck Molecular Force Field and Universal Force Field,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1188, pp. 227–233, Jul. 2019.
- [225] E. Tamir, A. Sidess, and S. Srebnik, “Thermodynamic, structural, and mechanical properties of fluoropolymers from molecular dynamics simulation: Comparison of force fields,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 205, pp. 332–340, Sep. 2019.
- [226] A. C. Vaiana, Z. Cournia, I. B. Costescu, and J. C. Smith, “AFMM: A molecular mechanics force field vibrational parametrization program,” *Comput. Phys. Commun.*, vol. 167, no. 1, pp. 34–42, Apr. 2005.

- [227] K. R. Santhy, M. D. Sweetlin, S. Muthu, M. Raja, and C. S. Abraham, "Optical, vibrational (FT-IR and FT-Raman), electronic and molecular docking investigations of 1 Phenyl Isatin," *Optik*, vol. 182, pp. 1211–1227, Apr. 2019.
- [228] I. E. Awad and R. A. Poirier, "Atoms and bonds in molecules: Molecular radial energy densities," *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1153, pp. 44–53, Apr. 2019.
- [229] J. M. Hutson and C. R. Le Sueur, "bound and field: Programs for calculating bound states of interacting pairs of atoms and molecules," *Comput. Phys. Commun.*, vol. 241, pp. 1–8, Aug. 2019.
- [230] X. Sun, M. Liu, Y. Huang, B. Li, and Z. Zhao, "Electronic interaction between single Pt atom and vacancies on boron nitride nanosheets and its influence on the catalytic performance in the direct dehydrogenation of propane," *Chin. J. Catal.*, vol. 40, no. 6, pp. 819–825, Jun. 2019.
- [231] J. Huang and A. D. MacKerell, "Force field development and simulations of intrinsically disordered proteins," *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 48, pp. 40–48, Feb. 2018.
- [232] C. Hercend, "Contribution de la modélisation moléculaire à l'étude de pathologies humaines : Application au transporteur ATP7B et au récepteur 5HT2B," phdthesis, Université René Descartes - Paris V, 2012.
- [233] G. Velraj, K. Janaki, A. M. Musthafa, and R. Palanivel, "Spectroscopic and porosimetry studies to estimate the firing temperature of some archaeological pottery shreds from India," *Appl. Clay Sci.*, vol. 43, no. 3, pp. 303–307, Mar. 2009.
- [234] M. J. Robertson, J. Tirado-Rives, and W. L. Jorgensen, "Improved treatment of nucleosides and nucleotides in the OPLS-AA force field," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 683, pp. 276–280, Sep. 2017.
- [235] N. Schmid, C. D. Christ, M. Christen, A. P. Eichenberger, and W. F. van Gunsteren, "Architecture, implementation and parallelisation of the GROMOS software for biomolecular simulation," *Comput. Phys. Commun.*, vol. 183, no. 4, pp. 890–903, Apr. 2012.
- [236] M. Oka, "Molecular bound states of charmed hadrons," *Nucl. Phys. A*, vol. 914, pp. 447–453, Sep. 2013.
- [237] Y. Gao, C. Zhang, X. Wang, and T. Zhu, "A test of AMBER force fields in predicting the secondary structure of α -helical and β -hairpin peptides," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 679, pp. 112–118, Jul. 2017.
- [238] A. Zanoun, S. Bouaziz, A. Belaidi, and G. Vergoten, "The SPASIBA force field for some retinal conformers," *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 777, no. 1, pp. 113–120, Nov. 2006.
- [239] J.-P. Doucet and J. Weber, "5 - Empirical force field methods and molecular mechanics," in *Computer-Aided Molecular Design*, J.-P. Doucet and J. Weber, Eds. London: Academic Press, 1996, pp. 124–170.
- [240] H. Sun, "COMPASS: An ab Initio Force-Field Optimized for Condensed-Phase Applications Overview with Details on Alkane and Benzene Compounds," *J. Phys. Chem. B*, vol. 102, no. 38, pp. 7338–7364, Sep. 1998.
- [241] H. Sun, P. Ren, and J. R. Fried, "The COMPASS force field: parameterization and validation for phosphazenes," *Comput. Theor. Polym. Sci.*, vol. 8, no. 1, pp. 229–246, Jan. 1998.
- [242] S. W. Bunte and H. Sun, "Molecular Modeling of Energetic Materials: The Parameterization and Validation of Nitrate Esters in the COMPASS Force Field," *J. Phys. Chem. B*, vol. 104, no. 11, pp. 2477–2489, Mar. 2000.
- [243] S. L. Mayo, B. D. Olafson, and W. A. Goddard, "DREIDING: a generic force field for molecular simulations," *J. Phys. Chem.*, vol. 94, no. 26, pp. 8897–8909, Dec. 1990.
- [244] P. Dauber-Osguthorpe, V. A. Roberts, D. J. Osguthorpe, J. Wolff, M. Genest, and A. T. Hagler, "Structure and energetics of ligand binding to proteins: Escherichia coli dihydrofolate reductase-trimethoprim, a drug-receptor system," *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.*, vol. 4, no. 1, pp. 31–47, 1988.

- [245] A. DiCarlo, “A major serendipitous contribution to continuum mechanics,” *Mech. Res. Commun.*, vol. 93, pp. 41–46, Oct. 2018.
- [246] T. T. Joseph and J. Hénin, “Chapter Three - Molecular Mechanics Parameterization of Anesthetic Molecules,” in *Methods in Enzymology*, vol. 602, R. G. Eckenhoff and I. J. Dmochowski, Eds. Academic Press, 2018, pp. 61–76.
- [247] J. Ainsley, A. Lodola, A. J. Mulholland, C. Z. Christov, and T. G. Karabancheva-Christova, “Chapter One - Combined Quantum Mechanics and Molecular Mechanics Studies of Enzymatic Reaction Mechanisms,” in *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, vol. 113, T. G. Karabancheva-Christova and C. Z. Christov, Eds. Academic Press, 2018, pp. 1–32.
- [248] P. Torres and J.-W. van Wingerden, “Identification of 2D Interconnected Systems: An efficient Steepest-Descent approach,” *IFAC-Pap.*, vol. 51, no. 15, pp. 78–83, Jan. 2018.
- [249] L. Exl, J. Fischbacher, A. Kovacs, H. Oezelt, M. Gusenbauer, and T. Schrefl, “Preconditioned nonlinear conjugate gradient method for micromagnetic energy minimization,” *Comput. Phys. Commun.*, vol. 235, pp. 179–186, Feb. 2019.
- [250] S. Janković and B. Ivanović, “Application of combined Newton–Raphson method to large load flow models,” *Electr. Power Syst. Res.*, vol. 127, pp. 134–140, Oct. 2015.
- [251] C. Morris and A. Taheri, “On the uniqueness and monotonicity of energy minimisers in the homotopy classes of incompressible mappings and related problems,” *J. Math. Anal. Appl.*, vol. 473, no. 1, pp. 1–26, May 2019.
- [252] Y. Zhao, T. Li, X. Zhang, and C. Zhang, “Artificial intelligence-based fault detection and diagnosis methods for building energy systems: Advantages, challenges and the future,” *Renew. Sustain. Energy Rev.*, vol. 109, pp. 85–101, Jul. 2019.
- [253] E. Biyikli and A. C. To, “Multiresolution molecular mechanics: Adaptive analysis,” *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.*, vol. 305, pp. 682–702, Jun. 2016.
- [254] J. C. A. Boeyens* and P. Comba*, “Molecular mechanics: theoretical basis, rules, scope and limits,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 212, no. 1, pp. 3–10, Feb. 2001.
- [255] T. Shimada, L. Van Lich, K. Ouchi, Y. Chihara, and T. Kitamura, “Critical dimensional limit of continuum fracture mechanics for dislocation emission,” *Eng. Fract. Mech.*, vol. 163, pp. 108–116, Sep. 2016.
- [256] C. Arntsen, C. Chen, and G. A. Voth, “Reactive molecular dynamics models from ab initio molecular dynamics data using relative entropy minimization,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 683, pp. 573–578, Sep. 2017.
- [257] X. W. Zhou, R. E. Jones, and J. Gruber, “Molecular dynamics simulations of substitutional diffusion,” *Comput. Mater. Sci.*, vol. 128, pp. 331–336, Feb. 2017.
- [258] M. Bauchy, “Structure and dynamics of liquid AsSe₄ from ab initio molecular dynamics simulation,” *J. Non-Cryst. Solids*, vol. 377, pp. 39–42, Oct. 2013.
- [259] D. Michta, M. Surh, and F. Graziani, “Kinetic theory molecular dynamics; numerical considerations,” *High Energy Density Phys.*, vol. 9, no. 4, pp. 696–701, Dec. 2013.
- [260] Y. Li, Y. Zhang, Y. Ma, T. Ren, L. Wang, and J. Zhang, “Effects of π -conjugation on electrochemical properties within hole-transporting materials for perovskite solar cells from first principle and molecular dynamics,” *Org. Electron.*, vol. 43, pp. 96–104, Apr. 2017.
- [261] X. Liu, C. Lin, and Z. Rao, “Diffusion and thermal conductivity of the mixture of paraffin and polystyrene for thermal energy storage: A molecular dynamics study,” *J. Energy Inst.*, vol. 90, no. 4, pp. 534–543, Aug. 2017.

- [262] J. Guo, B. Wen, R. Melnik, S. Yao, and T. Li, "Molecular dynamics study on diamond nanowires mechanical properties: Strain rate, temperature and size dependent effects," *Diam. Relat. Mater.*, vol. 20, no. 4, pp. 551–555, Apr. 2011.
- [263] K. Fujimoto, Z. Tang, W. Shinoda, and S. Okazaki, "All-atom molecular dynamics study of impact fracture of glassy polymers. I: Molecular mechanism of brittleness of PMMA and ductility of PC," *Polymer*, vol. 178, p. 121570, Sep. 2019.
- [264] J. Ilytskyi, T. Patsahan, and O. Pizio, "On the properties of the curcumin molecule in water. Exploration of the OPLS - United atom model by molecular dynamics computer simulation," *J. Mol. Liq.*, vol. 223, pp. 707–715, Nov. 2016.
- [265] L.-L. Huang, J. Han, J.-X. Ran, X.-P. Chen, Z.-H. Wang, and F.-H. Wu, "3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics simulations of oxazepane amidoacetonitrile derivatives as novel DPPI inhibitors," *J. Mol. Struct.*, vol. 1168, pp. 223–233, Sep. 2018.
- [266] J. Wu, H. Ni, W. Liang, G. Lu, and J. Yu, "Molecular dynamics simulation on local structure and thermodynamic properties of molten ternary chlorides systems for thermal energy storage," *Comput. Mater. Sci.*, vol. 170, p. 109051, Dec. 2019.
- [267] H. Hata, M. Nishiyama, and A. Kitao, "Molecular dynamics simulation of proteins under high pressure: Structure, function and thermodynamics," *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.*, Jul. 2019.
- [268] S. D. Yi and B. J. Kim, "Force correlations in molecular and stochastic dynamics," *Comput. Phys. Commun.*, vol. 183, no. 8, pp. 1574–1577, Aug. 2012.
- [269] M. García-Arriaga, M. Acosta-Santiago, A. Cruz, J. M. Rivera-Rivera, G. E. López, and J. M. Rivera, "Probing the limits of supramolecular G-quadruplexes using atomistic molecular dynamics simulations," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 468, pp. 209–222, Nov. 2017.
- [270] S. Nencetti *et al.*, "Synthesis, molecular docking and binding studies of selective serotonin transporter inhibitors," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 3, pp. 825–834, Mar. 2011.
- [271] J. Wang *et al.*, "An efficient molecular docking method for adsorbent screening," *J. Chromatogr. B*, vol. 879, no. 19, pp. 1605–1609, Jun. 2011.
- [272] D. Temelkovski, T. Kiss, G. Terstyanszky, and P. Greenwell, "Extending molecular docking desktop applications with cloud computing support and analysis of results," *Future Gener. Comput. Syst.*, vol. 97, pp. 814–824, Aug. 2019.
- [273] L. F. Bouchareb, "Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation," Thesis, 09/01/2016, 2016.
- [274] H. Zeng, Y. Wang, R. Yang, J. You, and L. Qu, "Inhibitory effects of daidzein and genistein on trypsin: Insights from spectroscopic and molecular docking studies," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 89, pp. 336–343, Aug. 2016.
- [275] M. Bagheri and M. H. Fatemi, "Fluorescence spectroscopy, molecular docking and molecular dynamic simulation studies of HSA-Aflatoxin B1 and G1 interactions," *J. Lumin.*, vol. 202, pp. 345–353, Oct. 2018.
- [276] K. Srivastava, A. Srivastava, P. Tandon, K. Sinha, and J. Wang, "Spectroscopic, quantum chemical calculation and molecular docking of dipfluzine," *J. Mol. Struct.*, vol. 1125, pp. 751–762, Dec. 2016.
- [277] S. Sokalingam, G. Munussami, J.-R. Kim, and S.-G. Lee, "Validation on the molecular docking efficiency of lipocalin family of proteins," *J. Ind. Eng. Chem.*, vol. 67, pp. 293–300, Nov. 2018.
- [278] A. Subastri *et al.*, "Spectroscopic and molecular docking studies on the interaction of troxerutin with DNA," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 78, pp. 122–129, Jul. 2015.

- [279] J. Wang *et al.*, “Docking and molecular dynamics studies on the mechanism of phospholipase D-mediated transphosphatidylation to construct the reaction kinetic model: Application in phosphatidylserine production,” *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, vol. 96, pp. 82–92, Mar. 2019.
- [280] D. S. Paul and N. Gautham, “iMOLSDOCK: Induced-fit docking using mutually orthogonal Latin squares (MOLS),” *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 74, pp. 89–99, Jun. 2017.
- [281] O. Mutlu *et al.*, “Comprehensive structural analysis of the open and closed conformations of *Theileria annulata* enolase by molecular modelling and docking,” *Comput. Biol. Chem.*, vol. 64, pp. 134–144, Oct. 2016.
- [282] X. Jiang, N. T. Tsona, S. Tang, and L. Du, “Hydrogen bond docking preference in furans: OH $\cdots\pi$ vs. OH \cdots O,” *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 191, pp. 155–164, Feb. 2018.
- [283] Y. Fu, Z. Chen, and J. Sun, “Random drift particle swarm optimisation algorithm for highly flexible protein-ligand docking,” *J. Theor. Biol.*, vol. 457, pp. 180–189, Nov. 2018.
- [284] M. Gupta, R. Sharma, and A. Kumar, “Docking techniques in pharmacology: How much promising?,” *Comput. Biol. Chem.*, vol. 76, pp. 210–217, Oct. 2018.
- [285] U. Uciechowska-Kaczmarzyk, I. Chauvot de Beauchene, and S. A. Samsonov, “Docking software performance in protein-glycosaminoglycan systems,” *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 90, pp. 42–50, Jul. 2019.
- [286] S. Kumar and S. Kumar, “Chapter 6 - Molecular Docking: A Structure-Based Approach for Drug Repurposing,” in *In Silico Drug Design*, K. Roy, Ed. Academic Press, 2019, pp. 161–189.
- [287] Z. Zsoldos, D. Reid, A. Simon, S. B. Sadjad, and A. P. Johnson, “eHiTS: A new fast, exhaustive flexible ligand docking system,” *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 26, no. 1, pp. 198–212, Jul. 2007.
- [288] D. Meneksedag-Erol, T. Tang, and H. Uludağ, “Molecular modeling of polynucleotide complexes,” *Biomaterials*, vol. 35, no. 25, pp. 7068–7076, Aug. 2014.
- [289] A. C. Hansen-Dörr, L. Wilkens, A. Croy, A. Dianat, G. Cuniberti, and M. Kästner, “Combined molecular dynamics and phase-field modelling of crack propagation in defective graphene,” *Comput. Mater. Sci.*, vol. 163, pp. 117–126, Jun. 2019.
- [290] S. Tu, C. K. Choudhury, I. Luzinov, and O. Kuksenok, “Recent advances towards applications of molecular bottlebrushes and their conjugates,” *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.*, vol. 23, no. 1, pp. 50–61, Feb. 2019.
- [291] H. Wang, J. Guillemot, and C. Soize, “Modeling uncertainties in molecular dynamics simulations using a stochastic reduced-order basis,” *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.*, vol. 354, pp. 37–55, Sep. 2019.
- [292] J. Li and S. Wang, “Application of molecular modelling and spectroscopic approaches for investigating the binding of tanshinone IIA to human serum albumin,” *J. Chem. Thermodyn.*, vol. 58, pp. 206–210, Mar. 2013.
- [293] E. Sjulstok, I. A. Solov’yov, and P. L. Freddolino, “Chapter Eleven - Applications of molecular modeling to flavoproteins: Insights and challenges,” in *Methods in Enzymology*, vol. 620, B. A. Palfey, Ed. Academic Press, 2019, pp. 277–314.
- [294] L. Leherte and D. P. Vercauteren, “Evaluation of reduced point charge models of proteins through Molecular Dynamics simulations: Application to the Vps27 UIM-1-Ubiquitin complex,” *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 47, pp. 44–61, Feb. 2014.
- [295] M. Al Sharif *et al.*, “The application of molecular modelling in the safety assessment of chemicals: A case study on ligand-dependent PPAR γ dysregulation,” *Toxicology*, vol. 392, pp. 140–154, Dec. 2017.

- [296] J. Ao, J. Gu, T. Yuan, D. Li, Y. Ma, and Z. Shen, "Applying molecular modelling and experimental studies to develop molecularly imprinted polymer for domoic acid enrichment from both seawater and shellfish," *Chemosphere*, vol. 199, pp. 98–106, May 2018.
- [297] P. T. Cummings and J. B. Gilmer, "Open-source molecular modeling software in chemical engineering," *Curr. Opin. Chem. Eng.*, vol. 23, pp. 99–105, Mar. 2019.
- [298] R. M. Hathout and A. A. Metwally, "Towards better modelling of drug-loading in solid lipid nanoparticles: Molecular dynamics, docking experiments and Gaussian Processes machine learning," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 108, pp. 262–268, Nov. 2016.
- [299] S. Pirhadi, J. Sunseri, and D. R. Koes, "Open source molecular modeling," *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 69, pp. 127–143, Sep. 2016.
- [300] T. Aissaoui, Y. Benguerba, and I. M. AlNashef, "Theoretical investigation on the microstructure of triethylene glycol based deep eutectic solvents: COSMO-RS and TURBOMOLE prediction," *J. Mol. Struct.*, vol. 1141, pp. 451–456, Aug. 2017.
- [301] E. C. Brace and A. S. Engelberth, "Enhancing silymarin fractionation using the conductor-like screening model for real solvents," *J. Chromatogr. A*, vol. 1487, pp. 187–193, Mar. 2017.
- [302] A. Klamt and F. Eckert, "Prediction of vapor liquid equilibria using COSMOtherm," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 217, no. 1, pp. 53–57, Mar. 2004.
- [303] M. Turchi, G. Lian, Q. Cai, I. Wood, J. Rabone, and M. Noro, "Multi-scale modelling of solute partition equilibria of micelle-water and microemulsion-water systems using molecular dynamics and COSMOtherm," in *Computer Aided Chemical Engineering*, vol. 40, A. Espuña, M. Graells, and L. Puigjaner, Eds. Elsevier, 2017, pp. 2773–2778.
- [304] Z.-W. Wang, B. Li, Q.-B. Lin, and C.-Y. Hu, "Two-phase molecular dynamics model to simulate the migration of additives from polypropylene material to food," *Int. J. Heat Mass Transf.*, vol. 122, pp. 694–706, Jul. 2018.
- [305] M. Rezakazemi, T. A. Kurniawan, A. B. Albadarin, and S. Shirazian, "Molecular modeling investigation on mechanism of phenol removal from aqueous media by single- and multi-walled carbon nanotubes," *J. Mol. Liq.*, vol. 271, pp. 24–30, Dec. 2018.
- [306] S. Benabid, A. F. M. Streit, Y. Benguerba, G. L. Dotto, A. Erto, and B. Ernst, "Molecular modeling of anionic and cationic dyes adsorption on sludge derived activated carbon," *J. Mol. Liq.*, vol. 289, p. 111119, Sep. 2019.
- [307] Z. Lei, D. Yang, Y. Zhang, and P. Cui, "Constructions of coal and char molecular models based on the molecular simulation technology," *J. Fuel Chem. Technol.*, vol. 45, no. 7, pp. 769–779, Jul. 2017.
- [308] A. Jarmuła *et al.*, "Crystal structures of nematode (parasitic *T. spiralis* and free living *C. elegans*), compared to mammalian, thymidylate synthases (TS). Molecular docking and molecular dynamics simulations in search for nematode-specific inhibitors of TS," *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 77, pp. 33–50, Oct. 2017.
- [309] A. Gangopadhyay, H. J. Chakraborty, and A. Datta, "Targeting the dengue β -OG with serotype-specific alkaloid virtual leads," *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 73, pp. 129–142, May 2017.
- [310] A. M. Nicola *et al.*, "Antifungal drugs: New insights in research & development," *Pharmacol. Ther.*, vol. 195, pp. 21–38, Mar. 2019.
- [311] M. S. Vasava, S. G. Nair, S. K. Rathwa, D. B. Patel, and H. D. Patel, "Development of new drug-regimens against multidrug-resistant tuberculosis," *Indian J. Tuberc.*, vol. 66, no. 1, pp. 12–19, Jan. 2019.
- [312] L. Henderson, "Quantum reaxiomatisations and information-theoretic interpretations of quantum theory," *Stud. Hist. Philos. Sci. Part B Stud. Hist. Philos. Mod. Phys.*, Jul. 2018.

- [313] S. Pal, “Chapter 18 - Computational molecular biology,” in *Fundamentals of Molecular Structural Biology*, S. Pal, Ed. Academic Press, 2020, pp. 465–480.
- [314] T. Uto, Y. Kodama, T. Miyata, and T. Yui, “Molecular dynamics simulations of theoretical cellulose nanotube models,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 190, pp. 331–338, Jun. 2018.
- [315] W. Schommers, “Chapter 2 - Theoretical and Computational Methods,” in *Basic Physics of Nanoscience*, W. Schommers, Ed. Elsevier, 2019, pp. 91–202.
- [316] Z. S. Vokáčová and E. Pluhařová, “Understanding structure and dynamics of organic liquid mixtures by molecular simulations,” *J. Mol. Liq.*, vol. 288, p. 110778, Aug. 2019.
- [317] H. Miao *et al.*, “Multiscale Molecular Visualization,” *J. Mol. Biol.*, vol. 431, no. 6, pp. 1049–1070, Mar. 2019.
- [318] L. K. Ladefoged, T. Zeppelin, and B. Schiøtt, “Molecular modeling of neurological membrane proteins – from binding sites to synapses,” *Neurosci. Lett.*, vol. 700, pp. 38–49, May 2019.
- [319] B. G. Kwon and K. Moon, “Physicochemical properties of styrene oligomers in the environment,” *Sci. Total Environ.*, vol. 683, pp. 216–220, Sep. 2019.
- [320] M. Lecerf, A. Kanyavuz, S. Lacroix-Desmazes, and J. D. Dimitrov, “Sequence features of variable region determining physicochemical properties and polyreactivity of therapeutic antibodies,” *Mol. Immunol.*, vol. 112, pp. 338–346, Aug. 2019.
- [321] E. Baake, A. González Casanova, S. Probst, and A. Wakolbinger, “Modelling and simulating Lenski’s long-term evolution experiment,” *Theor. Popul. Biol.*, vol. 127, pp. 58–74, Jun. 2019.
- [322] M. N. Islam, O. Körner, J. S. Pedersen, J. N. Sørensen, and M. Edelenbos, “Analyzing quality and modelling mass loss of onions during drying and storage,” *Comput. Electron. Agric.*, vol. 164, p. 104865, Sep. 2019.
- [323] S. Ahmed *et al.*, “Fine molecular structure and its effects on physicochemical properties of starches in potatoes grown in two locations,” *Food Hydrocoll.*, vol. 97, p. 105172, Dec. 2019.
- [324] L. M. Madikizela, N. T. Tavengwa, H. Tutu, and L. Chimuka, “Green aspects in molecular imprinting technology: From design to environmental applications,” *Trends Environ. Anal. Chem.*, vol. 17, pp. 14–22, Jan. 2018.
- [325] A. J. Olson, “Perspectives on Structural Molecular Biology Visualization: From Past to Present,” *J. Mol. Biol.*, vol. 430, no. 21, pp. 3997–4012, Oct. 2018.
- [326] X. Jingna, N. Guanhua, X. Hongchao, L. Shang, S. Qian, and D. Kai, “The effect of adding surfactant to the treating acid on the chemical properties of an acid-treated coal,” *Powder Technol.*, Aug. 2019.
- [327] Á. Piñeiro *et al.*, “AFFINImeter: A software to analyze molecular recognition processes from experimental data,” *Anal. Biochem.*, vol. 577, pp. 117–134, Jul. 2019.
- [328] M. Gao and D. Jiang, “Analysis of stochastic multimolecular biochemical reaction model with lévy jumps,” *Phys. Stat. Mech. Its Appl.*, vol. 524, pp. 601–613, Jun. 2019.
- [329] F. Dinc, L. Thiele, and B. C. Akdeniz, “The effective geometry Monte Carlo algorithm: Applications to molecular communication,” *Phys. Lett. A*, vol. 383, no. 22, pp. 2594–2603, Aug. 2019.
- [330] M. A. Bezzerrouk *et al.*, “Thermodynamic, structural and electronic, properties of SnO₂: By GGA and GGA + trans-blaha-modified Becke–Johnson (TB-mBJ) calculation,” *Superlattices Microstruct.*, vol. 84, pp. 80–90, Aug. 2015.
- [331] N. Myllys, J. Elm, and T. Kurtén, “Density functional theory basis set convergence of sulfuric acid-containing molecular clusters,” *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1098, pp. 1–12, Dec. 2016.
- [332] Z. Sun, T. Zhu, X. Wang, Y. Mei, and J. Z. H. Zhang, “Optimization of convergence criteria for fragmentation methods,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 687, pp. 163–170, Nov. 2017.

- [333] S. B. Yadav, S. S. Sonvane, and N. Sekar, "Novel blue-green emitting NLOphoric triphenylamine-imidazole based donor- π -acceptor compound: Solvatochromism, DFT, TD-DFT and non-linear optical studies," *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 224, p. 117421, Jan. 2020.
- [334] C. D. Pemmaraju *et al.*, "Velocity-gauge real-time TDDFT within a numerical atomic orbital basis set," *Comput. Phys. Commun.*, vol. 226, pp. 30–38, May 2018.
- [335] R. R. Poznanski *et al.*, "Molecular orbitals of delocalized electron clouds in neuronal domains," *Biosystems*, vol. 183, p. 103982, Sep. 2019.
- [336] X. Zhao, C. Chen, Q. Sun, Y. Li, and H. Yu, "Molecular structure optimization design of inhibitors based on frontier orbitals theory," *Appl. Surf. Sci.*, vol. 494, pp. 895–907, Nov. 2019.
- [337] E. S. Santos, V. S. Reis, L. Guimarães, and C. S. Nascimento, "Molecular wires formed from native and push-pull derivatives polypyrroles and β -cyclodextrins: A HOMO-LUMO gap theoretical investigation," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 730, pp. 141–146, Sep. 2019.
- [338] M. de Abreu Silva, C. D. B. Sette, A. S. Kiametis, L. A. S. Romeiro, and R. Gargano, "Molecular modeling of cardanol-derived AChE inhibitors," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 731, p. 136591, Sep. 2019.
- [339] H. Lin and Q. Wang, "Non-fullerene small molecule electron acceptors for high-performance organic solar cells," *J. Energy Chem.*, vol. 27, no. 4, pp. 990–1016, Jul. 2018.
- [340] L. Xie, J. Xiao, L. Wu, W. Zhang, Z. Ge, and S. Tan, "Synthesis and photovoltaic properties of small molecule electron acceptors with twin spiro-type core structure," *Dyes Pigments*, vol. 168, pp. 197–204, Sep. 2019.
- [341] M. Barhoumi, K. Lazaar, and M. Said, "DFT study of electronic and optical properties of silicene functionalized with chemical groups," *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 91, pp. 72–79, Sep. 2019.
- [342] A. Arab, F. Ziari, and M. Fazli, "Electronic structure and reactivity of (TiO₂)_n (n=1–10) nano-clusters: Global and local hardness based DFT study," *Comput. Mater. Sci.*, vol. 117, pp. 90–97, May 2016.
- [343] E. Vittone *et al.*, "Determination of radiation hardness of silicon diodes," *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. Mater. At.*, vol. 449, pp. 6–10, Jun. 2019.
- [344] M. C. Rezende and A. Aracena, "Electrophilicity and solvatochromic reversal of pyridinium phenolate betaine dyes," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 542, pp. 147–152, Jul. 2012.
- [345] D. O. Dorohoi, D. H. Partenie, and A. C. Calugaru, "Specific and universal interactions in Benzo-[f]-Quinolinium Acetyl-Benzoyl Methylid (BQABM) solutions; excited state dipole moment of BQABM," *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 213, pp. 184–191, Apr. 2019.
- [346] S. R. Inamdar, G. H. Pujar, and M. S. Sannaikar, "FRET from ZnSe/ZnS QDs to coumarin dyes: Role of acceptor dipole moment and QD surface states on FRET efficiency," *J. Lumin.*, vol. 203, pp. 67–73, Nov. 2018.
- [347] S. Pal, "Chapter 4 - Chemical basis of biology," in *Fundamentals of Molecular Structural Biology*, S. Pal, Ed. Academic Press, 2020, pp. 61–82.
- [348] O. M. I. Adly, A. Taha, and S. A. Fahmy, "Synthesis, characterization of binary and ternary copper(II)-semicarbazone complexes: Solvatochromic shift, dipole moments and TD-DFT calculations," *J. Mol. Struct.*, vol. 1186, pp. 362–376, Jun. 2019.
- [349] Z. Wei *et al.*, "Electrophilicity index as a critical indicator for the biodegradation of the pharmaceuticals in aerobic activated sludge processes," *Water Res.*, vol. 160, pp. 10–17, Sep. 2019.
- [350] A. C. Morosanu, D. G. Dimitriu, and D. O. Dorohoi, "Excited state dipole moment of the fluorescein molecule estimated from electronic absorption spectra," *J. Mol. Struct.*, vol. 1180, pp. 723–732, Mar. 2019.

- [351] J. Chung and F. Kesisoglou, “Physiologically Based Oral Absorption Modelling to Study Gut-Level Drug Interactions,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 107, no. 1, pp. 18–23, Jan. 2018.
- [352] S. Haseena, R. M. Kumar, V. Rajapandian, and V. Subramanian, “Interactions of thiol and alkoxy radical with coinage metal nanoclusters,” *Appl. Surf. Sci.*, vol. 487, pp. 1409–1419, Sep. 2019.
- [353] M. Yan *et al.*, “Synthesis and DFT studies of novel aryloxymaleimides via nucleophilic substitution of tosyloxy group,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1189, pp. 155–160, Aug. 2019.
- [354] M. F. Toppare, Y. Laleli, D. A. Şenses, F. Kitapci, I. S. Kaya, and U. Dilmen, “Metoclopramide for breast milk production,” *Nutr. Res.*, vol. 14, no. 7, pp. 1019–1029, Jul. 1994.
- [355] D. Chen and H. Wang, “HOMO-LUMO energy splitting in polycyclic aromatic hydrocarbons and their derivatives,” *Proc. Combust. Inst.*, vol. 37, no. 1, pp. 953–959, Jan. 2019.
- [356] J.-A. Ma and D. Cahard, “Strategies for nucleophilic, electrophilic, and radical trifluoromethylations,” *J. Fluor. Chem.*, vol. 128, no. 9, pp. 975–996, Sep. 2007.
- [357] A. G. Z. Rossi *et al.*, “Effects of metoclopramide-induced hyperprolactinemia on the prolactin receptor of murine endometrium,” *Fertil. Steril.*, vol. 93, no. 5, pp. 1643–1649, Mar. 2010.
- [358] H. Baum, J. Gergely, and B. L. Fanburg, Eds., “Chapter 4 - Emetic and Antiemetic Drugs,” in *Molecular Aspects of Medicine*, Pergamon, 1984, pp. 451–477.
- [359] D. O. Abranches *et al.*, “Using COSMO-RS to design choline chloride pharmaceutical eutectic solvents,” *Fluid Phase Equilibria*, vol. 497, pp. 71–78, Oct. 2019.
- [360] S. Ohe, “A prediction method of vapor pressures by using boiling point data,” *Fluid Phase Equilibria*, vol. 501, p. 112078, Dec. 2019.
- [361] T. Chmiel, A. Mieszkowska, D. Kempnińska-Kupczyk, A. Kot-Wasik, J. Namieśnik, and Z. Mazerska, “The impact of lipophilicity on environmental processes, drug delivery and bioavailability of food components,” *Microchem. J.*, vol. 146, pp. 393–406, May 2019.
- [362] G. H. O. de Oliveira *et al.*, “Systematic evaluation of the impact of solid-state polymorphism on the bioavailability of thalidomide,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 136, p. 104937, Aug. 2019.
- [363] T. Pieńko, M. Grudzień, P. P. Taciak, and A. P. Mazurek, “Cytisine basicity, solvation, logP, and logD theoretical determination as tool for bioavailability prediction,” *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 63, pp. 15–21, Jan. 2016.
- [364] G. N. Sagandykova, P. P. Pomastowski, R. Kaliszan, and B. Buszewski, “Modern analytical methods for consideration of natural biological activity,” *TrAC Trends Anal. Chem.*, vol. 109, pp. 198–213, Dec. 2018.
- [365] Y. Y. Tang, Y. Du, J. Ni, Y. S. Ma, X. M. Lin, and J. Zhou, “Relaxant effects of metoclopramide and magnesium sulfate on isolated pregnant myometrium: an in vitro study,” *Int. J. Obstet. Anesth.*, vol. 23, no. 2, pp. 131–137, May 2014.
- [366] J. M. Arnau and A. Vallano, “Gastrointestinal drugs,” in *Side Effects of Drugs Annual*, vol. 17, J. K. Aronson and C. J. Van Boxtel, Eds. Elsevier, 1993, pp. 413–431.
- [367] PubChem, “Domperidone.” [Online]: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3151>. [Accessed: 11-Dec-2020].
- [368] PubChem, “Metoclopramide.” [Online] : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4168>. [Accessed: 11-Dec-2020].
- [369] C. De Colle, M. van der Hart, J. Chen, A. Rassoulpour, and P. J. Pasricha, “1079 NG101: A Potent and Selective Dopamine D2 Receptor Antagonist as a Potential Alternative to Metoclopramide and Domperidone for the Treatment of Gastroparesis,” *Gastroenterology*, vol. 150, no. 4, Supplement 1, p. S214, Apr. 2016.

- [370] C. A. Lipinski, "Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 44, no. 1, pp. 235–249, Jul. 2000.
- [371] K. Sugano, A. Okazaki, S. Sugimoto, S. Tavornvivas, A. Omura, and T. Mano, "Solubility and Dissolution Profile Assessment in Drug Discovery," *Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 22, no. 4, pp. 225–254, Jan. 2007.
- [372] S. Stegemann, F. Leveiller, D. Franchi, H. de Jong, and H. Lindén, "When poor solubility becomes an issue: From early stage to proof of concept," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 31, no. 5, pp. 249–261, Aug. 2007.
- [373] R. J. Graham, R. T. Kroemer, M. Mons, E. G. Robertson, L. C. Snoek, and J. P. Simons, "Infrared Ion Dip Spectroscopy of a Noradrenaline Analogue: Hydrogen Bonding in 2-Amino-1-phenylethanol and Its Singly Hydrated Complex," *J. Phys. Chem. A*, vol. 103, no. 48, pp. 9706–9711, Dec. 1999.
- [374] R. Wu and B. Brutschy, "Study on the structure and intra- and intermolecular hydrogen bonding of 2-methoxyphenol·(H₂O)_n (n=1,2)," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 390, no. 1, pp. 272–278, May 2004.
- [375] M. Jackson and H. H. Mantsch, "Beware of proteins in DMSO," *Biochim. Biophys. Acta BBA - Protein Struct. Mol. Enzymol.*, vol. 1078, no. 2, pp. 231–235, Jun. 1991.
- [376] P. Imhof, W. Roth, C. Janzen, D. Spangenberg, and K. Kleinermanns, "Hydrogen-bonded phenol–acid clusters studied by vibrational resolved laser spectroscopy and ab initio calculations: I. Formic acid," *Chem. Phys.*, vol. 242, no. 2, pp. 141–151, Apr. 1999.
- [377] K. Le Barbu, F. Lahmani, and A. Zehnacker-Rentien, "Formation of Hydrogen-Bonded Structures in Jet-Cooled Complexes of a Chiral Chromophore Studied by IR/UV Double Resonance Spectroscopy: Diastereoisomeric Complexes of (±)-2-Naphthyl-1-ethanol with (±)-2-Amino-1-propanol," *J. Phys. Chem. A*, vol. 106, no. 26, pp. 6271–6278, Jul. 2002.
- [378] M. H. Abraham and J. Le, "The correlation and prediction of the solubility of compounds in water using an amended solvation energy relationship," *J. Pharm. Sci.*, vol. 88, no. 9, pp. 868–880, Sep. 1999.
- [379] R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, and C. Kölmel, "Electronic structure calculations on workstation computers: The program system turbomole," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 162, no. 3, pp. 165–169, Oct. 1989.
- [380] B. A. Saleh, A. H. Essa, S. A. O. Al-Shawi, and A. F. Jalbout, "Correlation analysis of the substituent electronic effects on the Mulliken charge. Resonance and field effects of substituents at para-substituted styrenyl fullerene," *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 909, no. 1, pp. 107–110, Sep. 2009.
- [381] S. Rayne and K. Forest, "Gas phase isomerization enthalpies of organic compounds: A semiempirical, density functional theory, and ab initio post-Hartree–Fock theoretical study," *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 948, no. 1, pp. 102–107, May 2010.
- [382] M. Shalaeva *et al.*, "Integrating Intramolecular Hydrogen Bonding (IMHB) Considerations in Drug Discovery Using $\Delta\log P$ As a Tool," *J. Med. Chem.*, vol. 56, no. 12, pp. 4870–4879, Jun. 2013.
- [383] K. Arai, M. Okuzono, and T. Shikata, "Reason for the High Solubility of Chemically Modified Poly(vinyl alcohol)s in Aqueous Solution," *Macromolecules*, vol. 48, no. 5, pp. 1573–1578, Mar. 2015.
- [384] B. Over *et al.*, "Impact of Stereospecific Intramolecular Hydrogen Bonding on Cell Permeability and Physicochemical Properties," *J. Med. Chem.*, vol. 57, no. 6, pp. 2746–2754, Mar. 2014.
- [385] T. Cheng, Y. Pan, M. Hao, Y. Wang, and S. H. Bryant, "PubChem applications in drug discovery: a bibliometric analysis," *Drug Discov. Today*, vol. 19, no. 11, pp. 1751–1756, Nov. 2014.
- [386] J. Scheffczyk, L. Fleitmann, A. Schwarz, M. Lampe, A. Bardow, and K. Leonhard, "COSMO-CAMD: A framework for optimization-based computer-aided molecular design using COSMO-RS," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 159, pp. 84–92, Feb. 2017.

- [387] Z. Song, Q. Zeng, J. Zhang, H. Cheng, L. Chen, and Z. Qi, "Solubility of imidazolium-based ionic liquids in model fuel hydrocarbons: A COSMO-RS and experimental study," *J. Mol. Liq.*, vol. 224, pp. 544–550, Dec. 2016.
- [388] F. Evers, F. Weigend, and M. Koentopp, "Coherent transport through a molecular wire: DFT calculation," *Phys. E Low-Dimens. Syst. Nanostructures*, vol. 18, no. 1, pp. 255–257, May 2003.
- [389] B. Delley, "An all-electron numerical method for solving the local density functional for polyatomic molecules," *J. Chem. Phys.*, vol. 92, no. 1, pp. 508–517, Jan. 1990.
- [390] F. Eckert and A. Klamt, "Fast solvent screening via quantum chemistry: COSMO-RS approach," *AIChE J.*, vol. 48, no. 2, pp. 369–385, 2002.
- [391] A. Stenzel, S. Endo, and K.-U. Goss, "Measurements and predictions of hexadecane/air partition coefficients for 387 environmentally relevant compounds," *J. Chromatogr. A*, vol. 1220, pp. 132–142, Jan. 2012.
- [392] R. Wolfenden, L. Andersson, P. M. Cullis, and C. C. B. Southgate, "Affinities of amino acid side chains for solvent water," *Biochemistry (Mosc.)*, vol. 20, no. 4, pp. 849–855, Feb. 1981.
- [393] W. Kutzelnigg, "Atoms in Molecules. A Quantum Theory. (Reihe: International Series of Monographs on Chemistry, Vol. 22.) Von R.F.W. Bader. Clarendon Press, Oxford, 1990. XVIII, 438 S., geb. £ 50.00. – ISBN 0-19-855168-1," *Angew. Chem.*, vol. 104, no. 10, pp. 1423–1423, 1992.
- [394] A. Ounissi, Y. Benguerba, and N. Ouddai, "Theoretical investigation on structural and physicochemical properties of some ionic liquids," *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1092, pp. 68–73, Sep. 2016.
- [395] E. C. Brown, R. F. W. Bader, and N. H. Werstiuk, "QTAIM Study on the Degenerate Cope Rearrangements of 1,5-Hexadiene and Semibullvalene," *J. Phys. Chem. A*, vol. 113, no. 13, pp. 3254–3265, Apr. 2009.
- [396] R. G. A. Bone and R. F. W. Bader, "Identifying and Analyzing Intermolecular Bonding Interactions in van der Waals Molecules," *J. Phys. Chem.*, vol. 100, no. 26, pp. 10892–10911, Jan. 1996.
- [397] R. F. W. Bader, "Bond Paths Are Not Chemical Bonds," *J. Phys. Chem. A*, vol. 113, no. 38, pp. 10391–10396, Sep. 2009.
- [398] R. F. W. Bader and D.-C. Fang, "Properties of Atoms in Molecules: Caged Atoms and the Ehrenfest Force," *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 1, no. 3, pp. 403–414, May 2005.
- [399] S. J. Grabowski and J. M. Ugalde, "Bond Paths Show Preferable Interactions: Ab Initio and QTAIM Studies on the X–H··· π Hydrogen Bond," *J. Phys. Chem. A*, vol. 114, no. 26, pp. 7223–7229, Jul. 2010.
- [400] E. Espinosa, E. Molins, and C. Lecomte, "Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 285, no. 3, pp. 170–173, Mar. 1998.
- [401] R. Parthasarathi, V. Subramanian, and N. Sathyamurthy, "Hydrogen Bonding without Borders: An Atoms-in-Molecules Perspective," *J. Phys. Chem. A*, vol. 110, no. 10, pp. 3349–3351, Mar. 2006.
- [402] P. Macchi and A. Sironi, "Chemical bonding in transition metal carbonyl clusters: complementary analysis of theoretical and experimental electron densities," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 238–239, pp. 383–412, Mar. 2003.
- [403] S. Mebs, J. Henn, B. Dittrich, C. Paulmann, and P. Luger, "Electron Densities of Three B12 Vitamins," *J. Phys. Chem. A*, vol. 113, no. 29, pp. 8366–8378, Jul. 2009.
- [404] R. F. W. Bader and C. F. Matta, "Bonding to Titanium," *Inorg. Chem.*, vol. 40, no. 22, pp. 5603–5611, Oct. 2001.

- [405] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, and E. Molins, "From weak to strong interactions: A comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X–H···F–Y systems," *J. Chem. Phys.*, vol. 117, no. 12, pp. 5529–5542, Sep. 2002.
- [406] G. te Velde *et al.*, "Chemistry with ADF," *J. Comput. Chem.*, vol. 22, no. 9, pp. 931–967, 2001.
- [407] A. D. Becke, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange," *J. Chem. Phys.*, vol. 98, no. 7, pp. 5648–5652, Apr. 1993.
- [408] S. K. Wolff, "Analytical second derivatives in the Amsterdam density functional package," *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 104, no. 5, pp. 645–659, 2005.
- [409] W. Shin, T.-S. Chang, and C.-H. Koo, "The Crystal Structure of Metoclopramide," *Bull. Korean Chem. Soc.*, vol. 4, no. 3, pp. 123–127, 1983.
- [410] S. Mulyono, H. F. Hizaddin, I. M. Alnashef, M. A. Hashim, A. H. Fakeeha, and M. K. Hadj-Kali, "Separation of BTEX aromatics from n-octane using a (tetrabutylammonium bromide + sulfolane) deep eutectic solvent – experiments and COSMO-RS prediction," *RSC Adv.*, vol. 4, no. 34, pp. 17597–17606, Apr. 2014.
- [411] P. Jayasudha, R. Manivannan, S. Ciattini, L. Chelazzi, and K. P. Elango, "Selective sensing of cyanide in aqueous solution by quinone-indole ensembles – quantitative effect of substituents on the HBD property of the receptor moiety," *Sens. Actuators B Chem.*, vol. 242, pp. 736–745, Apr. 2017.
- [412] O. Banjoko and I. A. Babatunde, "Catalytic effects of hydrogen-bond acceptor solvent on nucleophilic aromatic substitution reactions in non-polar aprotic solvent: reactions of phenyl 2,4,6-trinitrophenyl ether with amines in benzene–acetonitrile mixtures," *Tetrahedron*, vol. 61, no. 33, pp. 8035–8040, Aug. 2005.
- [413] T. Aissaoui, I. M. AlNashef, and Y. Benguerba, "Dehydration of natural gas using choline chloride based deep eutectic solvents: COSMO-RS prediction," *J. Nat. Gas Sci. Eng.*, vol. 30, pp. 571–577, Mar. 2016.
- [414] G. Gonfa, M. A. Bustam, A. M. Sharif, N. Mohamad, and S. Ullah, "Tuning ionic liquids for natural gas dehydration using COSMO-RS methodology," *J. Nat. Gas Sci. Eng.*, vol. 27, pp. 1141–1148, Nov. 2015.
- [415] K. Fukui, "Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions," *Science*, vol. 218, no. 4574, pp. 747–754, Nov. 1982.
- [416] R. Mathammal, N. R. Monisha, S. Yaraswini, and V. Krishnakumar, "Molecular structure, vibrational analysis (FT-IR, FT-Raman), NMR, UV, NBO and HOMO–LUMO analysis of N,N-Diphenyl Formamide based on DFT calculations," *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 139, pp. 521–532, Mar. 2015.
- [417] M. Khoddami, H. Nadri, A. Moradi, and A. Sakhteman, "Homology modeling, molecular dynamic simulation, and docking based binding site analysis of human dopamine (D4) receptor," *J. Mol. Model.*, vol. 21, no. 2, p. 36, Feb. 2015.
- [418] R. G. Pearson, "Absolute electronegativity and hardness: application to inorganic chemistry," *Inorg. Chem.*, vol. 27, no. 4, pp. 734–740, Feb. 1988.
- [419] R. G. Parr and R. G. Pearson, "Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 105, no. 26, pp. 7512–7516, Dec. 1983.
- [420] N. Khatir-Hamdi, M. Makhloufi-Chebli, H. Grib, M. Brahimi, and A. M. S. Silva, "Synthesis DFT/TD-DFT theoretical studies and experimental solvatochromic shift methods on determination of ground and excited state dipole moments of 3-(2-hydroxybenzoyl) coumarins," *J. Mol. Struct.*, vol. 1175, pp. 811–820, Jan. 2019.

- [421] M. Govindarajan, M. Karabacak, S. Periandy, and D. Tanuja, "Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV and NMR) investigation and NLO, HOMO–LUMO, NBO analysis of organic 2,4,5-trichloroaniline," *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 97, pp. 231–245, Nov. 2012.
- [422] M. Zheng, A. Farajtabar, and H. Zhao, "Solute-solvent and solvent-solvent interactions and preferential solvation of hesperidin in aqueous cosolvent mixtures of ethanol, isopropanol, propylene glycol and n-propanol," *J. Mol. Liq.*, vol. 264, pp. 285–291, Aug. 2018.
- [423] W. Li, S. Qi, N. Wang, Z. Fei, A. Farajtabar, and H. Zhao, "Solute-solvent and solvent-solvent interactions and preferential solvation of limonin in aqueous co-solvent mixtures of methanol and acetone," *J. Mol. Liq.*, vol. 263, pp. 357–365, Aug. 2018.
- [424] Y. Liu, "Is the Free Energy Change of Adsorption Correctly Calculated?," *J. Chem. Eng. Data*, vol. 54, no. 7, pp. 1981–1985, Jul. 2009.
- [425] C. L. Qi, S. C. Wee, B. Maulianda, R. Barati, A. Zafri bin Bahruddin, and E. Padmanabhan, "Determination of solvation free energy of carbon dioxide (CO₂) in the mixture of brine, Alfa Olefin Sulfonate (AOS) and CH₄ after foam fracturing in the shale reservoirs on enhanced shale gas recovery (ESGR)," *J. Nat. Gas Sci. Eng.*, vol. 54, pp. 102–109, Jun. 2018.
- [426] G. te Velde and E. J. Baerends, "Numerical Integration for Polyatomic Systems," *J Comput Phys*, vol. 99, no. 1, pp. 84–98, Mar. 1992.
- [427] A. J. Sadlej, J. G. Snijders, E. van Lenthe, and E. J. Baerends, "Four component regular relativistic Hamiltonians and the perturbational treatment of Dirac's equation," *J. Chem. Phys.*, vol. 102, no. 4, pp. 1758–1766, Jan. 1995.
- [428] K. V. Chizh, L. V. Arapkina, D. B. Stavrovsky, P. I. Gaiduk, and V. A. Yuryev, "Diffusion of hydrogen atoms in silicon layers deposited from molecular beams on dielectric substrates," *Mater. Sci. Semicond. Process.*, vol. 99, pp. 78–84, Aug. 2019.
- [429] S. K. Kannam, D. P. Oehme, M. S. Doblin, M. J. Gidley, A. Bacic, and M. T. Downton, "Hydrogen bonds and twist in cellulose microfibrils," *Carbohydr. Polym.*, vol. 175, pp. 433–439, Nov. 2017.
- [430] A. Bauzá, A. Frontera, A. Bauzá, and A. Frontera, "RCH₃···O Interactions in Biological Systems: Are They Trifurcated H-Bonds or Noncovalent Carbon Bonds?," *Crystals*, vol. 6, no. 3, p. 26, Mar. 2016.
- [431] J. Kostal, "Chapter Four - Computational Chemistry in Predictive Toxicology: status quo et quo vadis?," in *Advances in Molecular Toxicology*, vol. 10, J. C. Fishbein and J. M. Heilman, Eds. Elsevier, 2016, pp. 139–186.
- [432] U. Koch and P. L. A. Popelier, "Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density," *J. Phys. Chem.*, vol. 99, no. 24, pp. 9747–9754, Jun. 1995.
- [433] S. J. Grabowski, "QTAIM Characteristics of Halogen Bond and Related Interactions," *J. Phys. Chem. A*, vol. 116, no. 7, pp. 1838–1845, Feb. 2012.
- [434] P. S. V. KUMAR, V. RAGHAVENDRA, and V. SUBRAMANIAN, "Bader's Theory of Atoms in Molecules (AIM) and its Applications to Chemical Bonding," *J. Chem. Sci.*, vol. 128, no. 10, pp. 1527–1536, Oct. 2016.
- [435] S. J. Grabowski, "What Is the Covalency of Hydrogen Bonding?," *Chem. Rev.*, vol. 111, no. 4, pp. 2597–2625, Apr. 2011.
- [436] C. Kamen *et al.*, "Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 722, pp. 172–179, Jan. 2014.
- [437] L. Denholm and G. Gallagher, "Physiology and pharmacology of nausea and vomiting," *Anaesth. Intensive Care Med.*, vol. 19, no. 9, pp. 513–516, Sep. 2018.

- [438] M. Bashashati and R. W. McCallum, "Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 722, pp. 79–94, Jan. 2014.
- [439] A. M. da Rocha *et al.*, "Neurotoxicity in zebrafish exposed to carbon nanotubes: Effects on neurotransmitters levels and antioxidant system," *Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol.*, vol. 218, pp. 30–35, Apr. 2019.
- [440] D. Kerage, E. K. Sloan, S. R. Mattarollo, and P. A. McCombe, "Interaction of neurotransmitters and neurochemicals with lymphocytes," *J. Neuroimmunol.*, vol. 332, pp. 99–111, Jul. 2019.
- [441] E. N. Aroke and T. L. Hicks, "Pharmacogenetics of Postoperative Nausea and Vomiting," *J. Perianesth. Nurs.*, Jun. 2019.
- [442] R. K. Doot, J. G. Dubroff, K. J. Labban, and R. H. Mach, "Selectivity of probes for PET imaging of dopamine D3 receptors," *Neurosci. Lett.*, vol. 691, pp. 18–25, Jan. 2019.
- [443] B. Zhou, M. Ji, and J. Cai, "Design, synthesis and biological evaluation of bitopic arylpiperazine-hexahydro-pyrazinoquinolines as preferential dopamine D3 receptor ligands," *Bioorganic Chem.*, vol. 77, pp. 125–135, Apr. 2018.
- [444] D. Giuliani and F. Ferrari, "Involvement of dopamine receptors in the antipsychotic profile of (-) eticlopride," *Physiol. Behav.*, vol. 61, no. 4, pp. 563–567, Apr. 1997.
- [445] H. Hall, C. Köhler, and L. Gawell, "Some in vitro receptor binding properties of [3H]eticlopride, a novel substituted benzamide, selective for dopamine-D2 receptors in the rat brain," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 111, no. 2, pp. 191–199, May 1985.
- [446] R. Claytor, J. A. Lile, and M. A. Nader, "The effects of eticlopride and the selective D3-antagonist PNU 99194-A on food- and cocaine-maintained responding in rhesus monkeys," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 83, no. 3, pp. 456–464, Mar. 2006.
- [447] J. L. Martelle and M. A. Nader, "A Review of the Discovery, Pharmacological Characterization, and Behavioral Effects of the Dopamine D2-Like Receptor Antagonist Eticlopride," *CNS Neurosci. Ther.*, vol. 14, no. 3, pp. 248–262, 2008.
- [448] E. Y. T. Chien *et al.*, "Structure of the human dopamine D3 receptor in complex with a D2/D3 selective antagonist," *Science*, vol. 330, no. 6007, pp. 1091–1095, Nov. 2010.
- [449] P. K. Murthy *et al.*, "Towards the new heterocycle based molecule: Synthesis, characterization and reactivity study," *J. Mol. Struct.*, vol. 1137, pp. 589–605, Jun. 2017.
- [450] S. Gore *et al.*, "Validation of Structures in the Protein Data Bank," *Structure*, vol. 25, no. 12, pp. 1916–1927, Dec. 2017.
- [451] H. M. Berman, G. J. Kleywegt, H. Nakamura, and J. L. Markley, "How Community Has Shaped the Protein Data Bank," *Structure*, vol. 21, no. 9, pp. 1485–1491, Sep. 2013.
- [452] J. D. Westbrook and S. K. Burley, "How Structural Biologists and the Protein Data Bank Contributed to Recent FDA New Drug Approvals," *Structure*, vol. 27, no. 2, pp. 211–217, Feb. 2019.
- [453] N. T. Tzvetkov *et al.*, "Carboxamides vs. methanimines: Crystal structures, binding interactions, photophysical studies, and biological evaluation of (indazole-5-yl)methanimines as monoamine oxidase B and acetylcholinesterase inhibitors," *Eur. J. Med. Chem.*, Jun. 2019.
- [454] A. M. Hartman and A. K. H. Hirsch, "Molecular insight into specific 14-3-3 modulators: Inhibitors and stabilisers of protein–protein interactions of 14-3-3," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 136, pp. 573–584, Aug. 2017.
- [455] A. M. Rayar *et al.*, "New selective cyclooxygenase-2 inhibitors from cyclocoumarol: Synthesis, characterization, biological evaluation and molecular modeling," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 146, pp. 577–587, Feb. 2018.

- [456] S. Abdelfatah *et al.*, “MCC1019, a selective inhibitor of the Polo-box domain of Polo-like kinase 1 as novel, potent anticancer candidate,” *Acta Pharm. Sin. B*, Feb. 2019.
- [457] Y.-Y. Ke *et al.*, “Ligand efficiency based approach for efficient virtual screening of compound libraries,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 83, pp. 226–235, Aug. 2014.
- [458] J. S. Scott and M. J. Waring, “Practical application of ligand efficiency metrics in lead optimisation,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 26, no. 11, pp. 3006–3015, Jul. 2018.
- [459] T. Ryckmans *et al.*, “Rapid assessment of a novel series of selective CB2 agonists using parallel synthesis protocols: A Lipophilic Efficiency (LipE) analysis,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 19, no. 15, pp. 4406–4409, Aug. 2009.
- [460] P. D. Leeson and B. Springthorpe, “The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 6, no. 11, pp. 881–890, 2007.
- [461] A. L. Hopkins, G. M. Keserü, P. D. Leeson, D. C. Rees, and C. H. Reynolds, “The role of ligand efficiency metrics in drug discovery,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 13, no. 2, pp. 105–121, 2014.
- [462] A. R. Bhat, “Petra, osiris and molinspiration: A computational bioinformatic platform for experimental in vitro antibacterial activity of annulated uracil derivatives,” *Iran. Chem. Commun.*, vol. 6, no. 0, pp. 114–124, Apr. 2018.
- [463] P. Ertl, “Database of bioactive ring systems with calculated properties and its use in bioisosteric design and scaffold hopping,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 20, no. 18, pp. 5436–5442, Sep. 2012.
- [464] H. Agarwal and V. K. Shanmugam, “Anti-inflammatory activity screening of *Kalanchoe pinnata* methanol extract and its validation using a computational simulation approach,” *Inform. Med. Unlocked*, vol. 14, pp. 6–14, Jan. 2019.
- [465] V. Ajdačić *et al.*, “Synthesis and evaluation of thiophene-based guanylhyazones (iminoguanidines) efficient against panel of voriconazole-resistant fungal isolates,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 24, no. 6, pp. 1277–1291, Mar. 2016.
- [466] S. Chen *et al.*, “Towards cheminformatics-based estimation of drug therapeutic index: Predicting the protective index of anticonvulsants using a new quantitative structure-index relationship approach,” *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 67, pp. 102–110, Jun. 2016.
- [467] “Molinspiration Cheminformatics Publications.” [Online]. Available: <https://www.molinspiration.com/papers/index.html>.
- [468] P. Thangarasu, S. Thamarai Selvi, and A. Manikandan, “Unveiling novel 2-cyclopropyl-3-ethynyl-4-(4-fluorophenyl)quinolines as GPCR ligands via PI3-kinase/PAR-1 antagonism and platelet aggregation valuations; development of a new class of anticancer drugs with thrombolytic effects,” *Bioorganic Chem.*, vol. 81, pp. 468–480, 2018.
- [469] C. A. Lipinski, “Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution,” *Drug Discov. Today Technol.*, vol. 1, no. 4, pp. 337–341, Dec. 2004.
- [470] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, “Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings I PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3–25.1,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 46, no. 1, pp. 3–26, Mar. 2001.
- [471] C. A. Lipinski, “Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 101, pp. 34–41, Jun. 2016.
- [472] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, “Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 64, pp. 4–17, Dec. 2012.

- [473] M. Athar Abbasi *et al.*, “Synthesis of novel N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamide clubbed oxadiazole scaffolds: Urease inhibition, Lipinski rule and molecular docking analyses,” *Bioorganic Chem.*, vol. 83, pp. 63–75, Mar. 2019.
- [474] A. R. Silva, C. Grosso, C. Delerue-Matos, and J. M. Rocha, “Comprehensive review on the interaction between natural compounds and brain receptors: Benefits and toxicity,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 174, pp. 87–115, Jul. 2019.
- [475] V. V. Khrustalev, T. A. Khrustaleva, and S. V. Lelevich, “Ethanol binding sites on proteins,” *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 78, pp. 187–194, Nov. 2017.
- [476] N. Shahabadi, F. Shiri, and S. Hadidi, “Studies on the interaction of antibiotic drug rifampin with DNA and influence of bivalent metal ions on binding affinity,” *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 219, pp. 195–201, Aug. 2019.
- [477] C. Zhang *et al.*, “High affinity CXCR4 inhibitors generated by linking low affinity peptides,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 172, pp. 174–185, Jun. 2019.
- [478] A. J. Eshleman, K. M. Wolfrum, J. F. Reed, S. O. Kim, R. A. Johnson, and A. Janowsky, “Neurochemical pharmacology of psychoactive substituted N-benzylphenethylamines: High potency agonists at 5-HT_{2A} receptors,” *Biochem. Pharmacol.*, vol. 158, pp. 27–34, Dec. 2018.
- [479] C. Zhang, G. Vasmatzis, J. L. Cornette, and C. DeLisi, “Determination of atomic desolvation energies from the structures of crystallized proteins” Edited by B. Honig,” *J. Mol. Biol.*, vol. 267, no. 3, pp. 707–726, Apr. 1997.
- [480] N. Schneider *et al.*, “Substantial improvements in large-scale redocking and screening using the novel HYDE scoring function,” *J. Comput. Aided Mol. Des.*, vol. 26, no. 6, pp. 701–723, Jun. 2012.
- [481] N. T. Tzvetkov, H.-G. Stammler, B. Neumann, S. Hristova, L. Antonov, and M. Gastreich, “Crystal structures, binding interactions, and ADME evaluation of brain penetrant N-substituted indazole-5-carboxamides as subnanomolar, selective monoamine oxidase B and dual MAO-A/B inhibitors,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 127, pp. 470–492, Feb. 2017.
- [482] S. N. Mohamad-Aziz, P. Mishra, A. W. Zularisam, and A. M. M. Sakinah, “Isooctane-based anionic and zwitterionic surfactant: Synergistic interaction of mixed reverse micelle and solubilisation of erythromycin,” *J. Mol. Liq.*, vol. 286, p. 110882, Jul. 2019.
- [483] Y. Fu *et al.*, “Design, synthesis, SAR and molecular docking of novel green niacin-triketone HPPD inhibitor,” *Ind. Crops Prod.*, vol. 137, pp. 566–575, Oct. 2019.
- [484] A. Saeed *et al.*, “An expedient synthesis of N-(1-(5-mercapto-4-((substituted benzylidene)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-phenylethyl)benzamides as jack bean urease inhibitors and free radical scavengers: Kinetic mechanism and molecular docking studies,” *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 90, no. 5, pp. 764–777, 2017.
- [485] F. Evers, F. Weigend, and M. Koentopp, “Coherent transport through a molecular wire: DFT calculation,” *Phys. E Low-Dimens. Syst. Nanostructures*, vol. 18, no. 1, pp. 255–257, May 2003.
- [486] A. Elsayed, E. Elsayed, R. AL-Dadah, S. Mahmoud, A. Elshaer, and W. Kaialy, “Thermal energy storage using metal–organic framework materials,” *Appl. Energy*, vol. 186, pp. 509–519, Jan. 2017.
- [487] L. Lu, H. Hu, H. Hou, and B. Wang, “An improved B3LYP method in the calculation of organic thermochemistry and reactivity,” *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1015, pp. 64–71, Jul. 2013.
- [488] B. Delley, “An all-electron numerical method for solving the local density functional for polyatomic molecules,” *J. Chem. Phys.*, vol. 92, no. 1, pp. 508–517, Jan. 1990.
- [489] M. M. Talmaciu, E. Bodoki, and R. Oprean, “Global chemical reactivity parameters for several chiral beta-blockers from Density Functional Theory Viewpoint,” *Med. Pharm. Rep.*, vol. 89, no. 4, pp. 513–518, Oct. 2016.

- [490] A. Saeed *et al.*, “Long chain 1-acyl-3-arylthioureas as jack bean urease inhibitors, synthesis, kinetic mechanism and molecular docking studies,” *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, vol. 77, pp. 54–63, Aug. 2017.
- [491] C.-Y. Jia, J.-Y. Li, G.-F. Hao, and G.-F. Yang, “A drug-likeness toolbox facilitates ADMET study in drug discovery,” *Drug Discov. Today*, Nov. 2019.
- [492] L. L. G. Ferreira and A. D. Andricopulo, “ADMET modeling approaches in drug discovery,” *Drug Discov. Today*, vol. 24, no. 5, pp. 1157–1165, May 2019.

Résumé

La première partie de cette thèse comporte une étude comparative de deux médicaments antiémétiques en utilisant des logiciels de modélisation moléculaire basés sur des méthodes de la mécanique moléculaire, la mécanique quantique et la dynamique moléculaire. Les résultats de cette étude montrent l'efficacité et la fiabilité de cette méthode (DFT), cette dernière est ensuite utilisée dans la seconde partie pour montrer que l'existence d'une interaction intramoléculaire est responsable de la haute solubilité du métoclopramide dans l'eau car elle se transforme en interaction intermoléculaire avec les molécules de solvant. Cette idée est prise en compte dans la troisième partie pour atteindre notre objectif en réalisant une conception de nouveaux ligands bioactifs ayant une activité antiémétique avec des propriétés plus performantes (solubilité et affinité), ceci en utilisant des méthodes de docking moléculaire basés sur la connaissance de la structure de la Dopamine D3 (protéine impliquée dans le traitement des nausées et des vomissements).

Mots clés : modélisation moléculaire ; antiémétique ; DFT ; Dopamine D3 ; docking.

Summary

The first part of this thesis involves a comparative study of two antiemetic drugs using molecular modeling software based on methods of molecular mechanics, quantum mechanics and molecular dynamics. The results of this study show the effectiveness and reliability of this method (DFT) which is used in the second part to show that the existence of an intramolecular interaction is responsible for the high solubility of metoclopramide in water because it will be transformed to an intermolecular interaction with the solvent molecules. This idea is taken into account in the third part to achieve our objective by carrying out a design of new bioactive ligands having an antiemetic activity with more efficient properties (solubility and affinity) using molecular docking methods based on knowing the Dopamine D3 structure (protein involved in the treatment of nausea and vomiting).

Keywords: molecular modeling; antiemetic; DFT; Dopamine D3; docking.

ملخص

يتضمن الجزء الأول من هذه الأطروحة دراسة مقارنة لأدوية مضادة للقيء باستخدام برامج النمذجة الجزيئية على أساس طرق الميكانيك الجزيئية ، ميكانيك الكم والديناميك الجزيئية ، توضح نتائج هذه الدراسة فعالية وموثوقية هذه الطريقة (DFT) ، ستستخدم هذه الأخيرة بعد ذلك في الجزء الثاني لإظهار أن وجود روابط بين الذرات هو المسؤول عن قابلية الدوبان العالي للميتوكلوبراميد في الماء لأنها تتحول الى روابط جزيئية مع جزيئات المذيب ، تم أخذ هذه الفكرة بعين الاعتبار في الجزء الثالث لتحقيق هدفنا من خلال تصميم جزيئات جديدة نشطة حيوياً لها نشاط مضاد للقيء مع خصائص أكثر جودة (الدوبان والانجذاب) باستخدام طرق الالتحام الجزيئي القائمة على معرفة الهيكل الجزيئي ل (Dopamine D3) و هو البروتين المسؤول عن علاج الغثيان والقيء.

الكلمات المفتاحية: النمذجة الجزيئية، مضاد للقيء، DFT، Dopamine D3، الالتحام الجزيئي.