

Synthèse, Evaluation de l'Activité Antibactérienne et Étude de la Relation Structure-Activité de Quelques Analogues de l'Ibuprofène

MFELE NTSA Jeanine, KILEMBE THAMBWE Jason, NTUMBA KANKOLONGO Joséphine, TABA KALULU Muzele, TSHIONGO MUAMBA T. Christian*

Paper History

Received : November 25, 2021

Revised : February 22, 2022

Accepted : March 07, 2022

Published : March 27, 2022

Keywords

Ibuprofen, Analogues, Relation Structure-Activité, Antibacterial activity.

ABSTRACT

Synthesis, Antibacterial Activity Evaluation and Structure-Activity Relationship Study of Some Ibuprofene Analogues

In order to highlight the various electronic, steric and lipophilic contributions responsible for the antibacterial activity of Ibuprofen, we studied the structure-activity relationship of some synthetic analogues of Ibuprofen. Those analogues were synthesized and characterized. The antibacterial activity was evaluated by microdilution method using *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas fluorescens* as strains. Evaluation of the influence of structural modifications on biological activity (antibacterial activity) shows that electronic contributions (calculated by the software Chemdraw and Gaussian) were the major property influencing the antibacterial activity. The ethyl ester derivate highlighted the lipophilic contribution. The nitro derivate obtained with 69% yield showed the best antibacterial activity. This analog can be a starting point for the development of a generation of antibacterial based on Ibuprofen structure.

Département de Chimie et Industrie, Université de Kinshasa, B. P 190 Kinshasa XI, RD Congo.

*Corresponding author, e-mail: christian.tshiongo@unikin.ac.cd

INTRODUCTION

La République

Les maladies infectieuses demeurent parmi les causes de mortalité les plus courantes. La prolifération de bactéries résistantes aux antibiotiques courants est devenue une préoccupation majeure dans le domaine de la santé publique. En effet, les infections causées par les bactéries résistantes sont souvent sujettes à des prolongations de l'état pathologique et à l'accroissement du taux de mortalité [GUINOISEAU, 2010]. L'évaluation de l'activité antibactérienne de médicaments connus pour le traitement des maladies non infectieuses prend de plus en plus de l'ampleur dans cette lutte. En effet, ces potentiels antibiotiques auraient des mécanismes d'actions différents de ceux présents sur le marché [AHMED *et al.*, 2016].

Dans cette classe de médicaments, l'Ibuprofène (l'acide (S)-2-[4-(isobutyl) phényl] propanoïque), un anti-inflammatoire non stéroïdien, a été sélectionné. En 2010, ABDUL et JANABI [2010] avaient évalué l'activité antibactérienne de l'Ibuprofène et l'Acétaminophène. L'Ibuprofène a montré une activité antibactérienne vis-à-vis de certaines bactéries telles que *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* et *Bacillus subtilis* et pourrait être utilisé en combinaison avec d'autres antibiotiques après des recherches plus approfondies.

Le but de ce travail est de synthétiser quelques analogues de l'Ibuprofène, d'évaluer leur activité antibactérienne et la relation structure-activité des analogues synthétisés.

MATERIEL ET METHODES

Synthèse des différents analogues : La poudre d'Ibuprofène (acide (S)-2-(4-isobutylphenyl) propanoïque) P1 a été achetée à Chemicals and Pharmaceuticals en Inde. Elle a été certifiée par le Laboratoire d'Analyses des Médicaments de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Kinshasa. Son spectre infrarouge (IR) a montré la présence d'un pic autour de 1702 cm^{-1} qui correspond au carbonyle d'un acide carboxylique. Le pic autour de 3089 cm^{-1} correspond au OH d'un acide carboxylique. Des pics au-delà de 3000 cm^{-1} correspondent aux elongations de CH aromatiques. Les pics vers 2945 à 2600 correspondent aux elongations des CH aliphatiques [COATES, 2000].

Estérification de l'acide (S)-2-(4-isobutylphenyl) propanoïque (P2) : Dans un ballon de 100 mL, on a placé 6,7 mL d'éthanol et on y a ajouté lentement 0,3 mL d'acide sulfurique concentré. La solution a été portée à ébullition et on y a ajouté 0,51 g (2,4 mmol) d'acide (S)-2-(4-isobutylphényl) propanoïque. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, le produit est extrait à l'aide de l'éther de pétrole. Le solvant a été évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit a été obtenu avec un rendement brut de 96 %, son indice de réfraction (n) mesuré à 20°C obtenu était de $n = 0,76$. Le spectre IR du produit signale la présence d'un carbonyle correspondant à la fonction ester par l'apparition d'un pic autour de 1730 cm^{-1} . Le shift de 1702 cm^{-1} à 1730 cm^{-1} confirme la formation de l'ester [COATES, 2000]. Ces pics corroborent les résultats observés par ABUALHASAN *et al.* [2015].

Nitration de l'acide (S)-2-(4-isobutylphenyl) propanoïque (P3) : A une solution à 0°C d'un mélange de 1 mL d'acide sulfurique concentré et 27,3 mL d'acide nitrique concentré dans un ballon de 100 mL a été ajouté lentement 0,5 g (2,5 mmol) d'acide (S)-2-(4-isobutylphényl) propanoïque. La solution obtenue a été chauffée à 50°C pendant 1 h sous agitation magnétique, puis refroidie dans un bain de glace. Un volume de 2 mL de dichlorométhane y a été ajouté. Après décantation, la phase organique a été évaporée sous pression réduite. La poudre obtenue a été lavée avec de l'eau distillée, puis recristallisée dans le méthanol avec un point de fusion de (P.F = $83,1-84,0^\circ\text{C}$). Les cristaux séchés ont été obtenus avec un rendement 69 % et ont été conservés dans un récipient approprié. Le spectre IR du produit a montré la présence d'un groupement nitro par deux pics d'absorption intense vers 1519 et 1339 cm^{-1} . Ces pics correspondent aux elongations symétrique et asymétrique du groupement nitro [COATES, 2000].

Réduction de l'acide (S)-2-(4-isobutyl-3-nitrophenyl) propanoïque (P4) : A une solution de 0,1 g (0,6 mmol) d'acide (S)-2-(4-isobutyl-3-nitrophényl) propanoïque dissout dans 16,1 mL d'acide chlorhydrique concentré a été ajouté 0,5 g de fer métallique dans un ballon de 100 mL. Le tout a été chauffé à 50°C pendant 1 h, puis refroidi à la température ambiante. A ce

mélange ont été ajoutés quelques mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse a été récupérée et lavée à l'aide d'une solution d'hydroxyde de potassium 2M (jusqu'à obtenir une solution de pH 8) et de l'acétate d'éthyle. L'ensemble a été filtré puis décanté. La phase organique a été alors récupérée puis concentrée sous pression réduite. L'indice de réfraction du produit brut mesuré a été de 1,826 avec un rendement de 51 %. Le spectre IR a décrit la molécule par la présence d'une fonction amine par l'apparition de bande vers 3443 cm^{-1} correspondant aux elongations symétrique et asymétrique de la liaison N-H et un pic vers 1041 cm^{-1} correspondant à l'elongation de la liaison C-N d'une amine primaire. Ce spectre a été caractérisé par la disparition de la bande intense vers 1519 cm^{-1} [COATES, 2000].

Approche computationnelle

Optimisation de l'énergie et détermination du log P : L'optimisation et le calcul du log P ont été effectués à l'aide du logiciel ChemOffice 12.0 (champ de force MM2).

Détermination de la densité électronique et des énergies des orbitales frontières : La densité électronique et les orbitales frontières ont été calculées à l'aide du logiciel Gaussian 09 à travers son interface Gaussian View 5.0.8. Dans le cadre de ce travail, la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory : DFT) avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-311G (d, p) a été choisi.

Les énergies des orbitales frontières ont également été calculées à l'aide du logiciel ChemOffice 12.0 par la méthode de "Hückel étendue" (Extended Hückel). Le calcul des énergies des orbitales frontières a permis la détermination de l'écart énergétique (η) des indices de nucléophilie (ω) et d'électrophilie (N), du potentiel électronique (μ) et du paramètre décrivant le transfert de charge maximale (ΔN_{max}).

Ces différents paramètres ont été déterminés à l'aide des relations définies par [GHOMRI, 2012 ; LAKBAIBIL *et al.*, 2014] :

$$\eta = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}; \mu = (E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}) / 2; \omega = \mu^2 / 2 \eta; N = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE}); \Delta N_{\text{max}} = -\mu / \eta;$$

Etude de la biodisponibilité des produits synthétisés : La biodisponibilité orale des différents produits a été évaluée sur base des critères de LIPINSKI *et al.* [2001] repris dans "la règle de 5" et des compléments de WEBER *et al.* [2002].

Méthode de microdilution : L'activité antibactérienne a été évaluée par la méthode de microdilution de bouillon sur microplaque. Les différents produits ont été dissouts dans le diméthylsulfoxyde (20 mg /250 μL). A ce mélange, 5 ml de bouillon Mueller-Hinton ont été ajoutés. Cette solution a été transférée dans des plaques 96 puits (200 pl/puits) et diluée en série (base 2 dilutions logarithmiques) avec du bouillon de Mueller Hinton. Les souches microbiennes ont été repiquées 24 h plus tôt dans le milieu Trypto-Caséine Soja (TSA). Une colonie

de la souche a été émulsionnée dans 2 mL d'eau physiologique (0,9% de NaCl) pour obtenir 0,5 Mc Farland (108 cellules/mL pour les bactéries). La solution ainsi obtenue a été diluée au 1/10 dans le bouillon Mueller Hinton. Deux microlitres (2 μ L) de l'inoculum ont été ajoutés dans les puits contenant différentes concentrations des produits à tester et dans les puits servant de témoins positifs. Les plaques ont été incubées à 37°C pendant 24 h.

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse des différents analogues

La **Figure 1** présente le schéma de synthèse des analogues de l'ibuprofène.

Le point fusion du produit P1 mesuré (76,2-77,0°C) correspond à la valeur citée dans la littérature (74-77°C) [BOGDANI, 2011].

L'estérification dans les conditions standard du produit P1 a donné un rendement de 69 % qui est comparable à celui obtenu par DA SILVA *et al.* [2018].

Le produit nitré P3 a été obtenu avec un bon rendement (96 %), il a ensuite été réduit à l'aide du fer métallique en milieu acide fort pour donner le composé P4 avec un rendement 51 %.

Approches computationnelles

Calcul de l'énergie totale : le **Tableau 1** donne les énergies des analogues structuraux calculés par la méthode MM2.

Les énergies des orbitales frontières de chaque composé sont reprises dans le **Tableau 2**.

Les énergies obtenues avec la méthode de Hückel étendue sont supérieures à celles obtenues avec la théorie de la fonctionnelle de la densité. D'après GOMEZ-JERIA [2006], la méthode de Hückel étendue présente des limites lors du calcul des énergies des orbitales frontières des molécules à taille moyenne caractérisées par la présence d'hétéroatome (moins de 60 atomes) dans leur structure.

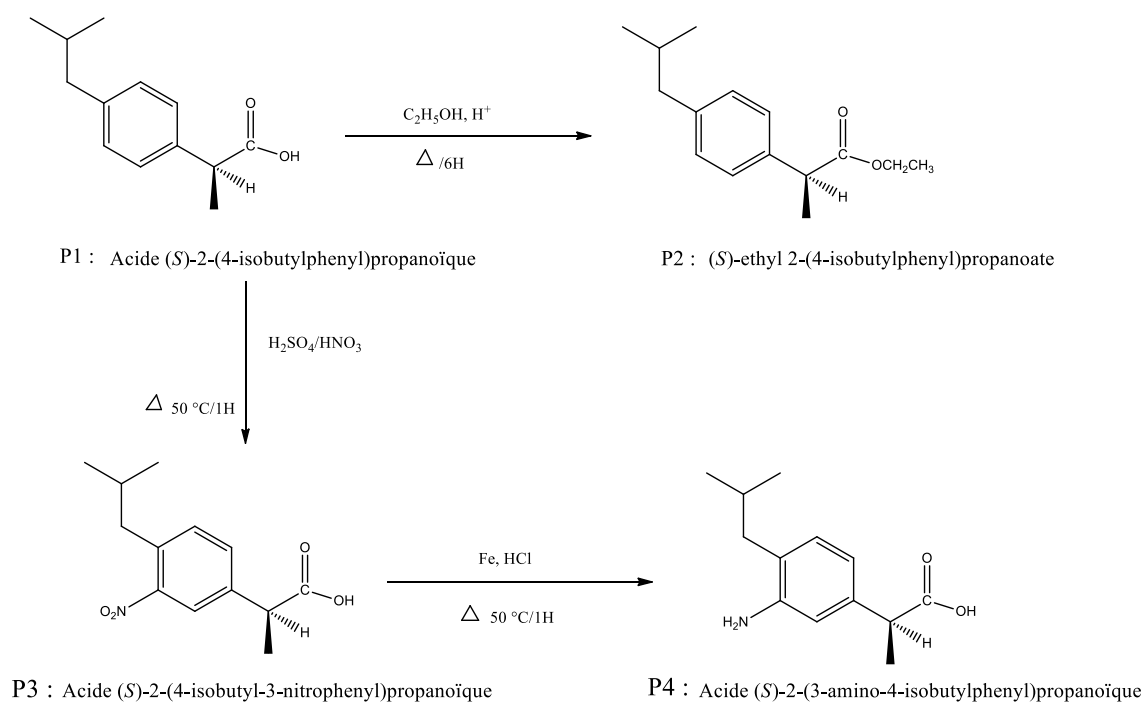


Figure 1 : Schéma de synthèse des différents analogues : P1, P2, P3 & P4.

Tableau 1 : Energies des analogues structuraux par la méthode MM2.

Types d'énergie	Analogues structures			
	P1	P2	P3	P4
Elongation (kcal/mol)	0,8548	12,072	14,396	0,9379
Déformation (kcal/mol)	27,814	35,457	57,239	31,513
Elongation-déformation (kcal/mol)	0,1584	0,3350	0,2054	0,1651
Torsion (kcal/mol)	-91,196	-81,736	-95,091	-102,020

Non-1,4 vdw (kcal/mol)	-34,847	-40,596	-0,3223	-34,134
1,4 vdw (kcal/mol)	100,902	144,388	123,495	96,009
Dipole/dipole (kcal/mol)	11,618	14,347	0,2368	10,306
Energie totale (kcal/mol)	24,424	87,281	76,640	12,705

Tableau 2 : Energies des orbitales frontières (calcul DFT et Extended Hückel).

		P1	P2	P3	P4
Gaussian DFT	$E_{\text{HOMO}}(\text{eV})$	0,01137	0,00328	0,00334	0,00493
B3LYP 6-311G (d,p)	$E_{\text{LUMO}}(\text{eV})$	-0,00491	-0,00172	-0,23846	-0,00299
	$\eta (\zeta)$	-0,01628	-0,005	-0,2418	-0,00792
ChemOffice	$E_{\text{HOMO}}(\text{eV})$	-12,477	-12,341	-12,423	-10,104
Hückel étendue	$E_{\text{LUMO}}(\text{eV})$	0,044	-0,079	-5,274	0,345
	$\eta (\zeta)$	12,521	12,262	7,149	10,444

Ces écarts sont dues à l'abstraction des interactions électron-électron et ses résultats incorrects en ce qui concerne le classement relatif des dégénérescences des orbitales moléculaires. Cette méthode ne tient compte que des électrons de valence et des électrons de la bande de conduction [GOMEZ-JERIA, 2006]. Ce paramètre explique les grandes valeurs énergétiques.

Les indices de réactivité sont obtenus par la relation suivante :

Avec E_{HOMO} TCE = -9,83215 eV (calcul DFT: 6-311G) et E_{HOMO} TCE = -9,75786 eV (calcul (DFT : 6-311G (d, p)))

La substitution électrophile aromatique par un groupement nitro conduit à une augmentation de l'électrophilie et du coefficient de transfert de charge et à une diminution de la nucléophilie et du potentiel électronique du système. Les substitutions par un groupement amine sur le noyau aromatique et un groupement éthyle sur le groupement carboxyle aboutissent à des diminutions de l'électrophilie et du coefficient de transfert de charge et à des augmentations de la nucléophilie et du potentiel électronique des systèmes.

La biodisponibilité des différents analogues structuraux est reprise dans le Tableau 3.

Le log P calculé du produit P1 corrobore la valeur reprise dans la littérature (3,72) [NUHRICH, 2015]. Le poids moléculaire, le nombre de donneurs de liaison hydrogène, le nombre d'accepteurs de liaison d'hydrogène, la surface polaire topologique et le nombre de liaisons à rotation libre du produit P1 correspondent à ceux obtenus par PRANITHA et LAKSHMI [2014], ZAKERI-MILANI et al. [2006]. Tous les produits présentent une perméabilité et une solubilité qui restent dans les marges permises par LIPINSKY [ST-JEAN, 2015]. Les valeurs de log P calculés montrent que le produit P2 présenterait une meilleure perméabilité membranaire dû à sa plus forte lipophilie et le produit P4 présenterait une solubilité en milieu aqueux. En terme

de flexibilité molaire d'un composé, les produits P1 et P4 sont les moins flexibles, suivis du produit P3 et le produit P4 est plus flexible [ZAKERI-MILANI et al., 2006].

Activité biologique : La CMI obtenue pour la molécule P1 pour la souche *Staphylococcus aureus* corrobore celle obtenue par ABDUL et JANABI [2010]. Le produit P3 présente une activité supérieure vis-à-vis des deux souches testées. Les produits P2 et P4 présentent des activités inférieures à celle du produit P1. Le rapport CMB/CMI est de 2 pour les produits P1 et P3 qui sont bactéricides vis-à-vis de la souche *Staphylococcus aureus*, et les produits P1, P3 et P4 sont bactéricides vis-à-vis de la souche *Pseudomonas fluorescens* ; selon les limites établies par MARMONIER [OKOU et al., 2018].

Etude de la relation structure-activité des analogues : mise en évidence de la relation entre la densité électronique totale et l'activité antibactérienne.

L'évolution de l'activité biologique en fonction de la variation de la densité électronique apportée par les différentes substitutions dépend de la distribution des charges au niveau des deux pharmacophores présumés (noyau benzénique et groupement carboxylique). L'ibuprofène (P1) interagirait avec la membrane anionique des souches bactériennes [AHMED et al., 2016 ; TAWK, 2014]. L'ajout d'un groupement nitro désactivant le noyau benzénique (P3) accentuerait l'activité antibactérienne de la molécule. Cependant, l'ajout d'un groupement amine activant le noyau aromatique (P4) réduirait l'activité. L'analogue P2 serait caractérisé par une réduction de l'activité. En effet, dans cet analogue, le groupement carboxylique jouant un rôle dans l'activité anti-inflammatoire est masqué [KUMAR et al., 2010]. Ce dernier serait aussi un des pharmacophores dans l'activité antibactérienne de l'ibuprofène. La forme ester est caractérisée par une augmentation électronique au niveau de ce pharmacophore. Ce phénomène augmenterait la densité électronique et serait à l'origine de la réduction de l'activité.

L'analogue P2 serait approprié pour être utilisé comme pro-drogue susceptible de libérer la molécule P1 sous l'action des estérases présentes dans le sang, le foie, d'autres organes et tissus [PRASANNA et TEJASHREE, 2015]. Ce produit pourrait même être administré par voie transcutanée et présenterait des effets secondaires réduits par rapport au produit P1 [ABUALHASAN et al., 2015]. La demi-vie plasmatique de P2 serait

plus longue que celle de P1 à cause de son mécanisme d'hydrolyse (4,9 à 49 h contre 1,5 à 2h). Ceci lui permettrait de mieux atteindre sa cible [BANSAL et al., 2001].

Indices globaux de réactivité : Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène agirait par

Tableau 3 : Propriétés décrivant la biodisponibilité des analogues structuraux.

Produit	P1	P2	P3	P4
Log p calculé	3,75	4,35	3,10	2,95
Pm (g/mol)	206	234	251	221
Nombre de donneurs de liaison hydrogène (nhd)	1	0	1	3
Nombre d'accepteurs de liaison d'hydrogène (nha)	2	2	4	3
Surface polaire topologique : tpsa (Å ²)	37,3	26,30	83,12	62,89
Nombre de liaisons à rotation libre	4	6	5	4

détérioration de la membrane bactérienne par un mécanisme de formation de pores [AHMED et al., 2016 ; AHMED et al., 2017]. L'expérience montre que P3, système caractérisé par une augmentation de l'indice d'électrophilie et du coefficient de transfert de charge et d'une diminution de l'indice de nucléophilie et du potentiel électronique serait plus actif que P1. Les systèmes P2 et P4 caractérisés par la diminution de l'indice d'électrophilie et du coefficient de transfert de charge et d'une augmentation de l'indice de nucléophilie et du potentiel électronique serait moins actif que P1.

La relation entre le paramètre lipophile et l'activité biologique des analogues structuraux sont reprise dans le Tableau 4.

Le log P est un paramètre important qui influence le transport, le passage à travers la membrane (perméabilité) et l'activité pharmacologique. L'analogue P2 présente la valeur la plus élevée de log de P. Ce dernier, pourrait être administré par voie transcutanée [ABUALHASAN et al., 2015]. Les différents produits concernés par cette étude ne désobéissent à aucun critère de la règle de 5 et son complément. Ces produits répondent aux critères d'absorption, de perméabilité, de flexibilité, de structure et de masse leur suggérant une bonne biodisponibilité [BRITO, 2011].

Tableau 4 : Caractéristiques et activité biologique des différents analogues

Analogue	Log p	CMI (µg/ mL)		CMB (µg/ mL)	
		Staph. a.	Pseudo. f.	Staph. a	Pseudo. f.
P1	3,75	2000	1000	4000	1000
P2	4,35	4000	2000	>4000	>4000
P3	3,10	500	125	1000	500
P4	2,95	4000	2000	>4000	4000

Le spectre IR de l'ibuprofène et de ses analogues structuraux, ainsi que le calcul des DFT des énergies des orbitales frontières sont repris dans les annexes.

CONCLUSIONS

L'objectif de cette étude était de synthétiser des analogues de l'ibuprofène, d'évaluer leur activité antibactérienne et de déterminer la relation structure et activité de ces derniers. Les résultats des calculs computationnels suggèrent que l'évolution de l'activité antibactérienne au regard de la variation électronique apportée par les différentes substitutions est dépendante de la distribution des charges au niveau des deux pharmacophores présumés (noyau benzénique et groupement carboxylique). En effet, l'appauvrissement du noyau benzénique par un groupement nitro a induit une augmentation de l'activité et d'enrichissement du noyau benzénique par un groupement amine a induit une diminution de l'activité. Cependant, la substitution d'un élément plus électrophile par un groupement moins électrophile a induit une réduction de l'activité. La substitution qui aboutit à l'augmentation du pouvoir électrophile et à la diminution du pouvoir nucléophile augmente l'activité tandis que les substitutions qui aboutissent à l'augmentation du pouvoir nucléophile et à la diminution du pouvoir électrophile diminuent l'activité antibactérienne. L'étude de la biodisponibilité orale basée sur la règle de 5 et son complément suggèrent que les 4 produits sont appropriés pour une administration par voie orale.

RESUME

Dans le but de mettre en évidence les différentes contributions électroniques, stériques et lipophiles responsables de l'activité antibactérienne de l'ibuprofène, une étude sur la relation structure-activité de quelques analogues de

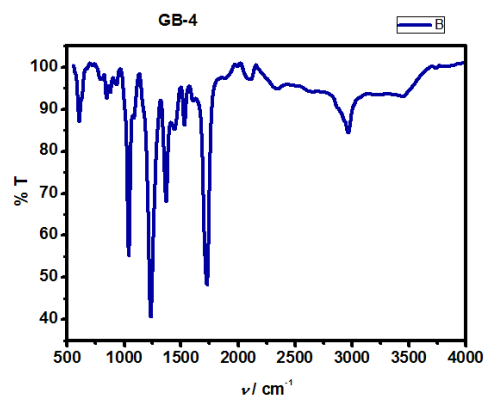
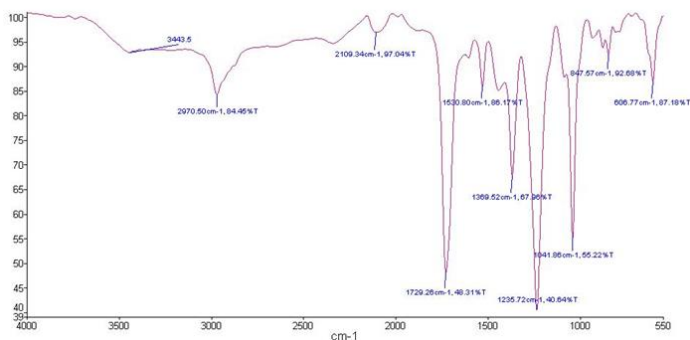
l'Ibuprofène a été réalisée. Les analogues ont été synthétisés et caractérisés. L'activité antibactérienne a été évaluée par la méthode de microdilution avec *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas fluorescens* comme souches. L'évaluation de l'influence des modifications structurales apportées sur leur activité biologique (activité antibactérienne) montre que les contributions électroniques (calculées par les logiciels Chemdraw et Gaussian) ont été les principaux caractères influençant l'activité antibactérienne. La dérivation en ester éthylique a mis en évidence le caractère lipophile. Le dérivé nitré obtenu avec un rendement de 69% a montré la meilleure activité antibactérienne. Ce dernier peut constituer un point de départ comme composé tête de série pour l'élaboration d'une génération d'antibactériens à base d'Ibuprofène.

Mots clés

Ibuprofène, Analogues, Relation Structure-Activité, Activité antibactérienne.

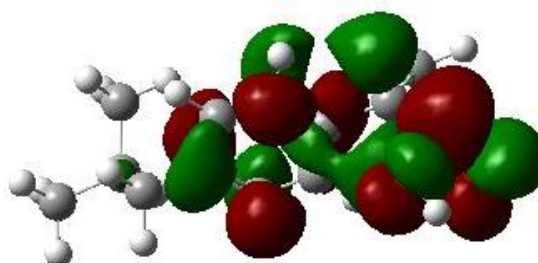
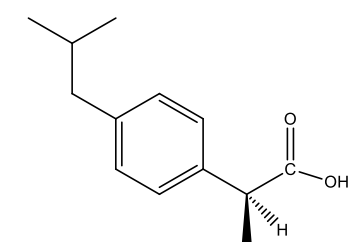
REFERENCES

- ABDUL A.H., AL JANABI S. [2010]. *In Vitro* Antibacterial Activity of Ibuprofen and acetaminophen. *Global Infectious Diseases*, 2, 2, 105-108.
- ABUALHASAN M., ASSALI M., JARADAT N., TARAYRA R., HAMDAN A., ARDAH R., ZAID A. N. [2015]. Synthesis and Formulation of Ibuprofen Pro-Drugs for Enhanced Transdermal Absorption. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 7, 2, 0975-1491.
- AHMED E.F., Abd El-Baky R.M., Ahmed A.B.F., Gameel N., Fawzy N.G., Abdel Aziz N., Mahmoud Gad G.F. [2016]. Evaluation of antibacterial activity of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs against *Escherichia coli* causing urinary tract infection. *African Journal of Microbiology Research*. 10, 34, 1408-1416.
- AHMED F.E., ABD EL BAKY R.M., AHMED A.B.F., WALY G.N., GAD G.F.M. [2017]. Antibacterial Activity of Some Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs against bacteria Causing Urinary Tract Infection. *American Journal of Infectious diseases and Microbiology*. 5, 1, 66-73.
- BANSAL A.K., KHAR R.K., DUBAY R., SHARMA A.K. [2001]. Alkyl Ester Prodrugs for Improve Topically Delivery of Ibuprofène. *Indian Journal of Experimental Biology*, 39 : 280-283.
- BOGDANI E. [2011]. Étude expérimentale et optimisation du procédé de lyophilisation de l'ibuprofène en milieu organique. Thèse de doctorat. Ecole Doctorale de Chimie, Université Claude Bernard Lyon 1, Ecole Doctorale de Chimie, Lyon.
- BRITO M.A. [2011]. Pharmacokinetic study with computational tools in the medicinal chemistry course. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47, 4.
- COATES J. [2000]. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. *Encyclopedia of Analytical Chemistry* R.A. Meyers John Wiley & Sons Ltd., New York.
- DA SILVA M.F.F., NERI P.K.D., DOS SANTOS A.E., BARBOSA T.P., SOUSA M.C.A., MOTA D.P.J.C., DE LEMOS G.L.T. [2018]. Synthesis Of Ibuprofen Derivatives and Evaluation of The Effect on The Mortality of The Gorgulho (*Callosobruchus Maculatus*) of The Common Bean (*Phaseolus Vulgaris*). *International Journal of Engineering and Science*, 8, 3, 2278-4721.
- GHOMRI A. [2012]. Contribution à l'étude de la réactivité chimique à l'aide de la DFT conceptuelle. Applications à la chimie hétérocyclique. Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaid De Tlemcen, Faculté des Sciences, Algérie.
- GOMEZ-JERIA J-S. [2006]. The limits of the extended Hückel theory to calculate the total density of states of medium-sized molecules. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 51, 4.
- GUINOISEAU E. [2010]. Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles : séparation, identification et mode d'action. Thèse de doctorat. Ecole doctorale environnement et société, Université de Corse, Corse.
- KUMAR M., MEHTA N., AGGARWAL S., THAREJA S., MALLA P., MISRA M., BHARDWAJ T.R. [2010]. Synthesis, Pharmacological and Toxicological Evaluation of Derivatives of Ibuprofen. *International Journal of ChemTech Research*, 2, 1, 233-238.
- LAKBAIBIL Z., EL MAKARIM H.A., TABYAQUI M., EL HAJBI A. [2014]. Theoretical study of the formation of α -chloroglycidic esters in aliphatic series using the quantum DFT method with B3LYP/6-311G (d, p). *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 7,2, 602-616.
- LIPINSKI A.C., LOMBARDO F., DOMINY B.W., FEENEY P.J. [2001]. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46 : 3-26.
- NUHRICH A. [2015]. Antiinflammatoires Non Stéroïdiens (AINS). Université numérique Francophone des Sciences de Santé et du Sport. Disponible sur : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/fr/>. (Consulté le 04/02/2018).
- OKOU O.C., SOPIEYAPO E.S., KPOROU K.E., BAIBO G.L., MONTHAUT S., DJAMAN A. J. [2018]. Évaluation de l'activité antibactérienne des extraits de feuilles de *Solanum torvum Swartz* (Solanaceae) sur la croissance *in vitro* de 3 souches d'entérobactéries. *Journal of Applied Biosciences*, 122, 12287-12295.
- PRANITHA A., LAKSHMI P.K. [2014]. Towards a Correlation between Polar Surface Area of Drugs with Ex-vivo Transdermal Flux Variability. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10, 2, 47- 60.
- PRASANNA D., TEJASHREE S. [2015]. Design, Synthesis and Stability Studies of Mutual Prodrugs of NSAID's. *iMedPub Journals*. 2015.1(1) : 2470-6973.
- St-Jean I. [2015]. Augmentation de l'absorption intestinale à l'aide de promédicaments se liant aux gangliosides GM1. Mémoire, Faculté de Pharmacie, Université de Montreal, Canada.
- TAWK M. [2014]. Action et contrôle des leucotoxines de *Staphylococcus aureus* sur les cellules cibles. Thèse de doctorat. Université de Strasbourg, Ecole doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé, Strasbourg.
- VEBER F.D., JOHNSON R.S., CHENG H.Y., SMITH B.R., WARD K.W., KOPPLE K.D. [2002]. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.*, 45: 2615-2623.
- ZAKERI-MILANI P., TAJERZADEHH., ISLAMBOLCHILAR Z., BARZEGAR S., VALIZADEH H. [2006]. The relation between molecular properties of drugs and their transport across the intestinal membrane. *DARU*, 14, 4.

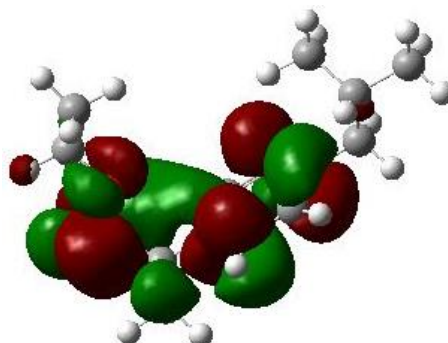
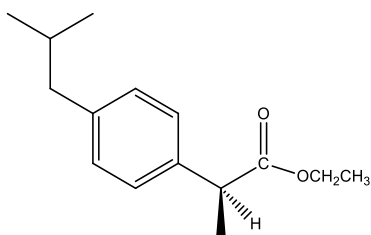


Spectre D : Dérivé aminé de l'ibuprofène.

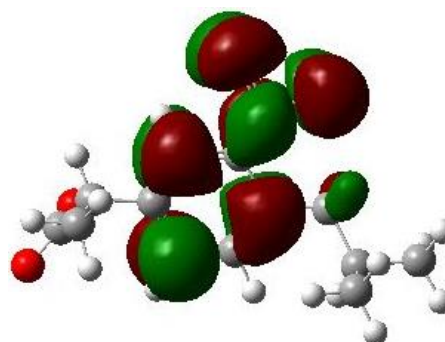
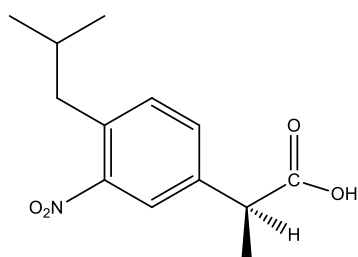
Energies des orbitales frontières : calcul DFT (Gaussian DFT B3LYP 6-311G (d, p)).



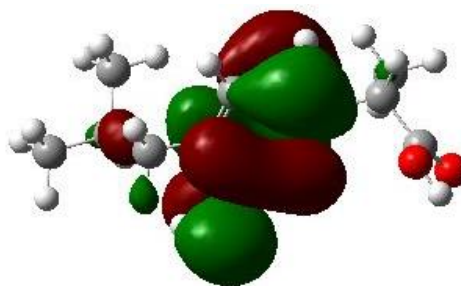
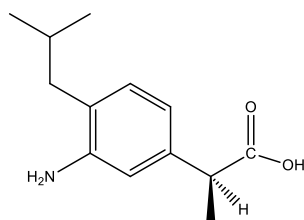
60	□	0.07012
59	□	0.01653
58	□	0.01137
57	□	-0.00491
56	◻	-0.24313
55	◻	-0.25918



66	□	0.00781
65	□	0.00334
64	◻	-0.23846
63	◻	-0.25530



74	□	0.00328
73	□	-0.00172
72	□	-0.00668
71	□	-0.01411
70	□	-0.02497
69	□	-0.04036
68	□	-0.13031
67	◻	-0.25897
66	◻	-0.28494



65	□	0.01051
64	□	0.00493
63	□	-0.00299
62	□	-0.00801
61	□	-0.01194
60	▣	-0.19750
59	▣	-0.24539



CC BY-SA

This work is in open access,

licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>