

N° Réf :

Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire préparé En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème :

Recherche des nouveaux antidiabétiques par criblage virtuel

Présenté par :

- BENDJEDDOU Marya
- BOUOUDEN Widjedane Amira Malak
- BOUMETREK Chahra

Devant le jury composé de :

Président : BOUTELLAA Saber

M.C.B Centre.Univ.A.Boussouf - Mila

Promotrice : MERZOUG Amina

M.C.A Centre.Univ.A.Boussouf - Mila

Examinatrice : BOUCHERIT Hanane

M.C.B Centre.Univ.A.Boussouf - Mila

Année Universitaire : 2021/2022

Recherche des nouveaux antidiabétiques par criblage virtuel

Résumé

Le diabète de type 2 représente la forme la plus répandue de diabète, sa fréquence croît dans tous les pays de monde. Il constitue un problème majeur de santé publique.

Dans notre travail, nous sommes focalisé sur le traitement du diabète de type 2 par les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), qu'ils agissent sur la voie des incrétines et améliorent l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques.

Pour réaliser ce travail ; en faisant appel à la méthode du criblage virtuel par docking moléculaire par le programme Surflex-dock. Cette approche a été utilisée pour étudier l'inhibition de la DPP4 par diverses composés afin d'identifier les meilleurs et pour découvrir *in silico* de nouveaux inhibiteurs plus puissant de la DPP4. Cette étude a fait ressortir les composés CID140083318, CID10181799 et CID141486688 comme des nouveaux agents antidiabétiques.

Enfin, l'application de la règle de 5 de Lipinski nous renseigne de manière positive sur les propriétés de solubilité, d'absorption et de perméabilité de ces nouvelles molécules proposées.

Mots clés : Diabètes de type 2, dipeptidyl peptidase 4, Surflex-dock, criblage virtuel, règle de Lipinski.,

Search of new antidiabetics by virtual screening

Abstract

Type 2 diabetes is the most common form of diabetes and its frequency is increasing in all countries of the world. It constitutes a major public health problem.

In our work, we are focused on the treatment of type 2 diabetes by dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors, that act on the incretin pathway and improve glycemic control in diabetic patients.

To carry out this work; we use the method of virtual screening by molecular docking by the Surflex-dock program. This approach was used to study the inhibition of DPP4 by various compounds in order to identify the best ones and to discover in silico new and potent inhibitors of DPP4. This study highlighted the compounds CID140083318, CID10181799 and CID141486688 as novel antidiabetic agents.

Finally, the application of Lipinski's rule of 5 gives us positive information about the solubility, absorption and permeability properties of these new proposed molecules.

Keywords: Type 2 diabetes, dipeptidyl peptidase 4, Surflex-dock, Lipinski's rule,

Virtual screening

البحث عن مضادات لمرض السكري بواسطة الفحص الافتراضي

الملخص

مرض السكري من النوع 2 هو المرض الأكثر شيوعاً لمرض السكري وتواتره في ازدياد في جميع دول العالم. وهو يشكل مشكلة صحية عامة رئيسية.

في عملنا، ركزنا على علاج مرض السكري من النوع 2 من قبل مثبطات (DPP4) dipeptidyl peptidase 4 ، وهي تعمل على إعاقة مسار Incretine وتحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم في مرضى السكري.

لتنفيذ هذا العمل ؛ قمنا باستخدام طريقة الفحص الافتراضي عن طريق الإلتحام الجزيئي بواسطة برنامج-surflex . dock وقد استخدم هذا النهج لدراسة تثبيط DPP4 من قبل مركبات مختلفة من أجل تحديد أفضل منها واكتشاف مثبطات جديدة وأكثر فعالية للانزيم DPP4

سلطت هذه الدراسة الضوء على مركبات CID140083318 ، CID10181799 و CID141486688 كعوامل جديدة مضادة لمرض السكر.

أخيراً ، يعطينا تطبيق قاعدة Lipinski 5 معلومات إيجابية حول خصائص الذوبان والامتصاص والنفذية لهذه الجزيئات الجديدة المقترحة.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع 2 ، dipeptidyl peptidase 4 ، قاعدة Lipinski

Surflex dock ، الفحص الافتراضي

Remerciement

Avant tout, nous remercions Allah qui nous a donné la force et la Puissance pour réaliser et achever ce travail dans de bonnes conditions.

Nous remercions les plus profonds et les plus vifs à notre encadreur

Dr. Merzoug Amina Maitre de conférences classe A au Centre Universitaire AbdelHafid Boussouf – Mila, pour nous avoir encadrée durant toute la période de préparation du mémoire, pour tout le temps qu'elle nous a consacré à nous former, les conseil prodigués, sa patience et sa persévérance dans le suivi de ce travail.

Nos remerciement aussi vont également à :

M Boutellaa Saber Maitre de conférences classe B au Centre Universitaire AbdelHafid Boussouf – Mila, d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire

Dr Boucherit Hanane Maitre de conférences classe B au Centre Universitaire AbdelHafid Boussouf – Mila Pour avoir d'examiner ce travail.

Enfin, chez tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à la réussite de ce modeste travail.

Dédicace

*Merci mon DIEU de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici et de m'avoir
donné l'aptitude d'achever ce modeste travail que je dédie
particulièrement à mes très chers et adorables parents(Salah et
Hakima) qui m'ont inculqué toutes les bases de mon savoir, que
DIEU me les garde.*

Je dédie aussi ce travail à mon frère Yasser et mes sœurs lamis et oumnia

A mon deuxième père : mon oncle Ammar

*A mes très chères tantes : nassira et salima Pour leurs amours et leurs sacrifices
sans limites.*

A ma grande mère Khadija

*A tout la famille Bendjeddou du coté de mon père et tout la famille Bencheikh du
coté de ma mère*

Marya

Dédicace

*On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté
d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le
jour sans l'aide et l'encadrement de M^{me}.Merzoug Amina, on le remercie pour
la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa
disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non
à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, mon
adorable mère : Souad*

*A mes deux frères qui m'ont donné la joie et le bonheur, Amine et Siradj, je
vous aime.*

*A jadi Tayeb et nana Hafiza , à mes oncles Djamel et Mohammed , à mes
tantes Saliha , Fadila , Nadia , Myada , Rima , a que dieu leur donne une
longue et joyeuse vie .*

*A tous les cousins, et les voisins et les amis que j'ai connu jusqu'à
maintenant.*

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

*Sans oublier ma proche Maria et mon binôme Chahra, pour leur soutien moral,
leur patience et leur compréhension tout au long de ce travail.*

Widjedane

Dédicace

Je dédie mon travail à:

Mes parents, qui ont pris soin de m'élever et de me donner du courage, jusqu'à ce que j'arrive à ce stade scolaire.

Chahra

Table des matières

Résumé

Abstract

الملخص

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des graphes

Liste des abréviations

Introduction générale..... 1

Références

CHAPITRE I: Généralité sur le diabète type 2

1. Définition	5
2. Historique	5
3. Classification.....	5
4. Diabète de type 2.....	6
5. Epidémiologie	6
6. Etiopathogénie.....	7
6.1. L'hérédité :.....	7
6.2. Facteurs liés à l'environnement et à la nutrition	7
6.3. Les facteurs génétiques	7
7. Physiopathologie	7
7.1. Anomalies quantitatives.....	7
7.2. Anomalies fonctionnelles de l'insulino-sécrétion.....	7
7.3. L'insulino résistance	8
8. Les symptômes.....	8
9. Diagnostic et suivi.....	9
9.1. La glycémie.....	9
9.2. L'hémoglobine glyquée (HbA1c).....	9

10.	Stratégie thérapeutique et prise en charge du diabète de type 2.....	10
10.1.	Les mesures hygiéno-diététiques	10
10.2.	Les antidiabétiques oraux et non insuliniques	10

Références bibliographiques

CHAPITRE II: La dipeptidyl-peptidase 4

1.	Définition	15
.1.1	Structure et classification	15
.1.2	Localisation.....	16
1.3.	Substrats de la DPP4.....	17
2.	Physiologie et rôle du GIP et du GLP-1:.....	17
2.1.	Synthèse, sécrétion et dégradation du GLP-1:	17
2.2.	Mécanisme d'action:	18
.3	Pharmacologie des inhibiteurs de la DPP4:	18

References bibliographiques

CHAPITRE III: Criblage virtuel par docking moléculaire

Introduction	26
1. Méthodes de criblage	26
1.1. Criblage virtuel « <i>ligand-based</i> »	26
1.2. Criblage virtuel « <i>structure-based</i> »	27
2. Docking-Moléculaire	28
2.1. Généralité.....	28
3. Principe de docking moléculaire	28
4. Les outils du docking moléculaire	29
4.1. Le récepteur	29
4.2. Le ligand	30
4.3. Un programme de docking moléculaire.....	30
5. Protocole générale de docking	30
6. Algorithmes de recherche.....	32

6.1. Algorithme systématique	32
6.2. Algorithme stochastique	32

Références bibliographiques

CHAPITRE IV: Matériel et méthodes

1. Matériel	36
1.1. Micro-ordinateurs	36
1.2. Réseau internet.....	36
1.3. Programmes	36
1.4. Les banques de données.....	38
2. Méthodes	40
2.1. Test de fiabilité de programme Surflex-dock	40
2.2. Protocole de docking par Surflex-dock.....	40
3. Filtrage ADME.....	42

Références bibliographiques

CHAPITRE V: Résultats et discussion

1. Test de fiabilité du programme de docking.....	46
1.1. Le coefficient de corrélation (r)	46
2. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de la DPP4 par diverses molécules..	49
2.1. Complexe 4A5S-inhibiteur 6AJ.....	54
2.2. Complexe 4A5S-inhibiteur 23Q	56
2.3. Complexe 4A5S-inhibiteur 524	56
3. Proposition de nouveaux inhibiteurs de la DPP4.....	57
4. Prédiction des propriétés physicochimiques des nouveaux composés proposés	61

Références bibliographiques

Conclusion générale	64
---------------------------	----

Annexes

Liste des tableaux

Tableau	Page
Chapitre I : Généralité sur le diabète de type 2	
Tableau I.1 : Classification du diabète.	5
Chapitre II : La dipeptidyl-peptidase 4	
Tableau II.1. Quelques substrats possibles de la DPP4	16
Tableau II.2 : Composition des spécialités à base de sitagliptine.	20
Tableau II.3 : Composition des spécialités à base de vildagliptine.	21
Tableau II.4 : Composition des spécialités à base de saxagliptine.	22
Tableau II.5 : Composition des spécialités à base de linagliptine.	22
Chapitre III : Le docking moléculaire	
Tableau III.1 : Les principaux programmes de docking moléculaire.	30
Chapitre IV : Matériel et méthodes	
Tableau IV.1: Les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques.	36
Chapitre V : Résultats et discussion	
Tableau V.1 : Les inhibiteurs de la DPP4 avec leurs activités biologiques reportées et leurs affinités.	46
Tableau V.2 : Les valeurs d'affinité des complexes DPP4-inhibiteurs étudiés.	49
Tableau V.3 : Les quatre ponts hydrogène formés par le composé 6AJ et les résidus du site actif de la DPP4.	55
Tableau V.4 : Les liaisons hydrogènes formées par le ligand 524.	57
Tableau V.5 : Données chimiques et structurales des meilleurs composés criblés.	58
Tableau V.6 : Critères de la règle de Lipinski pour les composés de base et leurs dérivés.	62

Liste des figures

Figure	Page
Chapitre I : Généralité sur le diabète de type 2	
Figure I.1 : Diabète type 2	6
Figure I.2 : Estimation de la prévalence du diabète	6
Figure I.3 : L'insulino-résistance	8
Chapitre II : La dipeptidyl-peptidase 4	
Figure II. 1 : Structures des gliptines	19
Chapitre III : Le docking moléculaire	
Figure III.1 : Le criblage virtuel par docking moléculaire	26
Figure III.2 : Illustration schématique des approches (<i>ligand-based</i>) et (<i>structure-based</i>)	27
Figure III.3 : Principe générale d'un programme de docking	29
Figure III.4 : Protocole générale de docking moléculaire	31
Chapitre IV : Matériel et méthodes	
Figure IV.1 : Capture d'écran du logiciel ViewerLite	37
Figure IV.2 : Capture d'écran du programme OpenBabel	38
Figure IV.3 : Interface de la banque de donnés PDB.	39
Figure IV.4 : Interface de la banque de donnés PubChem	39
Figure IV.5 : Structure tridimensionnelle du complexe 4A5S	40
Figure IV.6 : Exemple d'un résultat de docking moléculaire donné par Surflex-dock.	42
Chapitre V : Résultats et discussion	
Figure V.1 : Mode de liaison du composé 6AJ avec le site actif de la DPP4.	55
Figure V.2 : Résultat de docking de l'inhibiteur 23Q avec le site actif de la DPP4.	56
Figure V.3 : Résultat de docking de composé 524 avec la DPP4.	57
Figure V.4 : Analyse visuelle par ViewerLite du mode d'interaction de composé CID10181799 avec le site actif de la DPP4	59
Figure V.5 : La pose amarrée de composé CID140083318 dans la poche de liaison de la DPP4	60
Figure V.6 : Critères de la règle de Lipinski pour les composés de base et leurs dérivés.	61

Liste des graphes

Graphe	Page
Chapitre V : Résultats et discussion	
Graphes V.1: Corrélation entre l'activité expérimentale (Log IC50) et les valeurs d'affinité de divers inhibiteurs de la DPP4.	48

Liste des abréviations

- ADA** : Désaminase de l'adénosine
- ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisation, Excrétion
- Ala**: Alanine
- Arg** : Arginine
- Asn**: Asparagine
- Asp** : Aspartate
- DNID** : Diabète on Insulinodépendant.
- DPP4** : dipeptidyl-peptidase 4
- GIP** : *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*
- GLP1** : *Glucagon-Like Peptide-1*
- GLP-2** : *Glucagon-Like Peptide-2*
- Glu** : glutamate
- Gly** : Glycine
- HbA1c** : Hémoglobine glyquée
- His**: Histidine
- HPLC** : Chromatographie en phase liquide à haute performance
- HTS** : *High-Throughput Screening*
- Lys** : Lysine
- MC** : Méthode Monté Carlo
- NCBI** : *National Center for Biotechnology Information*
- OMS**: Organisation Mondiale de la Santé.
- PDB** : *Protein data bank*
- Phe** : Phényle
- RMN** : Résonance magnétique nucléaire

RMSD: *Root Mean Square Deviation.*

Trp : Tryptophane

Tyr : Tyrosine

Ser : Serine

SGLT-2 : *Sodium-Glucose cotransporter 2*

Val : Valine

Introduction



Introduction

Le terme de diabète sucré regroupe tous les états morbides ayant en commun une hyperglycémie chronique consécutive à une insuffisance de sécrétion d'insuline par le pancréas (insulino-carence) ou à des anomalies de l'action de cette insuline au niveau des tissus-cibles (insulino-résistance) ou le plus souvent à une intrication des deux anomalies (1). Par sa fréquence et surtout la gravité de ses complications chroniques, la pathologie diabétique est indéniablement un problème de santé dans tous les pays du monde. (1)

Le traitement du diabète fait appel à plusieurs familles d'hypoglycémifiants oraux mais la classe de médicaments la plus en vogue actuellement est celle des inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), communément appelés gliptines (2). Les inhibiteurs de la DPP4 bloquent l'action de cette enzyme connue pour dégrader le *Glucagon like peptide 1* (GLP-1). Le GLP-1 est une hormone gastro-intestinale qui stimule la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie est trop élevée (3). L'inhibition de la DPP4 entraîne donc l'augmentation de GLP-1 et la sécrétion d'insuline.

Dans la plupart des processus biologiques, l'étape initiale est l'interaction entre une protéine et son substrat. Pour pouvoir décrire les mécanismes qui déterminent l'affinité entre deux molécules, il faut d'abord comprendre comment cela fonctionne et quels résidus sont impliqués. De même, la découverte de nouveaux médicaments qui activent ou inhibent la fonction biologique d'une protéine ne peut se faire qu'en anticipant son affinité. C'est dans ce but que des techniques de modélisations moléculaires, regroupées sous le nom "amarrage" ou "docking" moléculaire qui est une méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable (4).

Récemment, la méthode de docking moléculaire a gagné beaucoup d'intérêt dans de nombreuses stratégies de développement de médicaments, elle permet d'identifier des nouvelles substances thérapeutiques sur la base de la structure d'une cible protéique (5).

Dans cette étude nous avons concentré sur l'inhibition de la DPP4 afin d'employer l'approche d'amarrage moléculaire pour découvrir des inhibiteurs alternatifs plus puissants.

Notre manuscrit est divisé en 5 chapitres :

- **Dans le premier chapitre** nous avons effectué une recherche bibliographique sur le diabète de type 2.
- **Le deuxième chapitre** est consacré pour l'étude de l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 ainsi qu'à ses inhibiteurs.

- **Le troisième chapitre** se consacre à expliquer le processus d'amarrage moléculaire et ses applications.
- **Le quatrième chapitre** porte sur une description du matériel utilisé et les méthodes employées.
- **Dans le cinquième chapitre** : Nous avons analysé et discuté les résultats obtenus.

Références

- (1) Khalfa S. 2009. Le diabète sucré. 3^{ème} édition. Algérie : Office des publications universitaires. 146p.
- (2) Bagbila W.P., Naone M., Yaméogo T.M., Kyelem C.G., Sagna Y., Ilboudo A., Ouédraogo S.M., Drabo Y.J. 2019. Score clinique finlandais de risque de diabète de type 2 et facteurs de risque en milieu étudiantin au Burkina Faso. *Médecine des maladies Métaboliques*. **13**, 459-463.
- (3) Andaloussi A.B. 2009. Étude des propriétés antidiabétiques de *Nigella sativa* : sites d'action cellulaires et moléculaires. Thèse de doctorat en Pharmacologie. France : Université de Montréal., 233p.
- (4) Khaldi S., Ihoual M. 2020. Etude *in silico* de l'inhibition de la dipeptidyle peptidase 4 : Mémoire de master en Biochimie appliquée. Algérie : Université AbdelHafid Bousouf- Mila. 119p.
- (5) Bhihou Z., Ikhlef R. 2018. Criblage virtuel d'une chimiothèque pour identifier des nouveaux composés bioactifs. Mémoire de master en Biochimie appliquée .Algérie : Centre Universitaire AbdelHafid Boussouf-Mila .106p.

CHAPITRE I:
Généralité sur le diabète
type 2



1. Définition

Le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (taux de sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux. L'insuline est une hormone produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules (1).

La grande majorité des cas de diabète se répartissent en deux catégories : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Les autres cas de diabète sont le diabète gestationnel défini comme une intolérance au glucose débutante ou découverte la première fois pendant la grossesse ou d'autres types plus spécifiques (2).

2. Historique

L'histoire du diabète commence au XVIIème siècle notamment avec Thomas Willis qui fut l'un des premiers à décrire la présence de sucre dans l'urine des patients diabétiques (3).

Il distingue alors la maladie diabétique en 2 classes : le diabète sucré dit « mellitus » et le diabète insipide dit « insipidus » (4). En 1848, Claude Bernard démontre la fonction glycogénique du foie (4), et c'est grâce aux travaux d'Oscar Minkowski et Joseph Von Mehring que le rôle du pancréas fut découvert en 1886 à l'université de Strasbourg (3).

3. Classification

Il est aujourd'hui généralement admis qu'il existe quatre grands types de diabète (Tableau 1) :

Tableau I. 1. Classification du diabète (5).

Classification du diabète	Mécanisme physiopathologique
Diabète de type 1	Destruction des cellules β du pancréas, déficit insulinaire absolu
Diabète de type 2	Déficit de sécrétion de l'insuline, dans un contexte de résistance périphérique à l'insuline
Diabète secondaire	Médicaments, pancréatite chronique, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, hémochromatose, acromégalie, phéochromocytome, ...
Diabète gestationnel	Mis en évidence lors d'une grossesse

4. Diabète de type 2

La majorité des cas de diabète sont de type 2 également appelés diabètes non - insulino-dépendants (DNID) ou diabètes de la maturité (Figure I.1) (3). Ce type de diabète touche généralement les personnes après 50 ans même si on observe de nos jours une augmentation de l'incidence chez l'enfant (6).

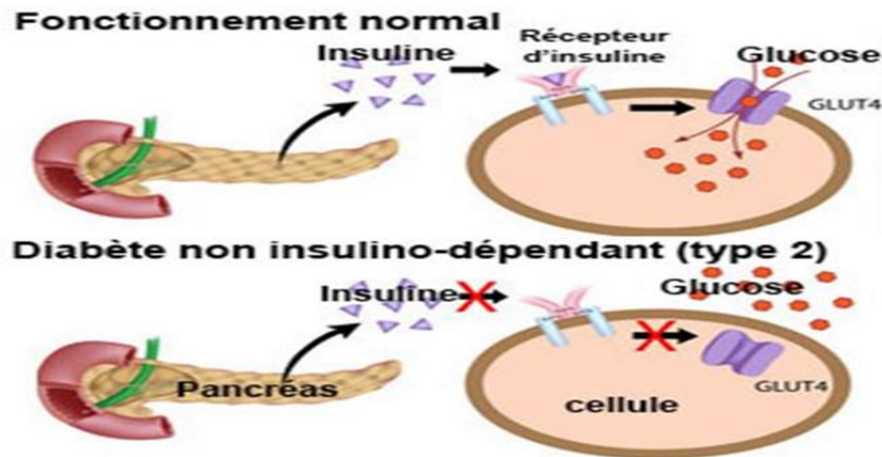


Figure I. 1 : Diabète type 2 (7).

5. Epidémiologie

Tout d'abord, il faut souligner qu'il est difficile de recueillir des données épidémiologiques fiables concernant le diabète type 2, car il évolue le plus souvent de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit porté, et reste longtemps asymptomatique. On estime que 333 millions de personnes dans le monde seront atteintes du diabète de type 2 en 2025 (Figure I.2), ce qui est un chiffre dangereux pour la santé publique (7). Le diabète de type 2 représente 90% des cas de diabète dans les pays riches (8).



Figure I.2 : Estimation de la prévalence du diabète (7).

6. Etiopathogénie

L'étiologie exacte du DNID est inconnue. Trois types de facteurs sont incriminés : l'hérédité, les facteurs liés à l'environnement et à la nutrition et les facteurs génétiques.

6.1. L'hérédité :

Le rôle de l'hérédité est souligné par la grande fréquence du DNID dans certaines populations et le caractère familiale de la maladie. Le risque de développer un diabète est de 40% lorsqu'on a un ascendant diabétique, ce risque est de 100% chez les jumeaux monozygotes (9).

6.2. Facteurs liés à l'environnement et à la nutrition :

- L'obésité : 60 à 80% des DNID sont des obèses au moment du diagnostic ou ont été obèse. C'est l'obésité de type androïde (abdominale) qui prédispose au DNID (9).
- La sédentarité : une activité physique régulière est un facteur de projection vis-à-vis du DNID (10).

6.3. Les facteurs génétiques :

La majorité des patient diabétique de type 2 présente une pathologie dont le caractère génétique correspond à une transmission polygénique pour laquelle il n'existe pas de cause génétique clairement définie. Les premières mutations sont trouvées dans le gène de l'insuline et du récepteur de l'insuline (10).

7. Physiopathologie

7.1. Anomalies quantitatives

En valeur absolue, l'insulinémie basale à jeûne dans le DNID peut être basse, normale, ou élevée. Mais elle est toujours diminuée quand on la rapporte aux glycémies correspondantes traduisant une insulino sécrétion non adaptée aux besoins (11).

7.2. Anomalies fonctionnelles de l'insulino-sécrétion

Chez le sujet normale, l'insulino sécrétion après stimulation par du glucose décrit une courbe avec deux pics : un pic précoce pendant les dix première minutes puis un pic plus tardif et plus durable, proportionnel à la glycémie. Dans le DNID, la première anomalie observée est la disparition du pic précoce. A un degré avancé, il y a une diminution de l'amplitude de la réponse tardive (11).

7.3. L'insulino résistance

Il s'agit d'une diminution de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (foie, muscle, tissus adipeux) d'où une diminution de l'utilisation du glucose par ces tissus et de son stockage hépatique (Figure I.3).

L'insulino-résistance semble être liée à une réduction du nombre de la transporteuse intracellulaire du glucose.

Ces anomalies de l'insuline entraînent une hyperglycémie qui à son tour, va aggraver ces anomalies (11).




Type Insulino-résistance	Lieu	Conséquences
↘ Insulino-résistance périphérique		- ↗ lipolyse - ↘ captage et utilisation du glucose
		- ↘ clairance des TG - ↘ captage et utilisation du glucose
↘ Insulino-résistance hépatique		- ↗ production du glucose - ↗ synthèse des VLDL

Figure I.3 : L'insulino-résistance (12).

8. Les symptômes

Les symptômes du diabète de type 2 sont discrets et il est le plus souvent diagnostiqué à l'occasion d'une prise de sang. Les symptômes des complications du diabète de type 2 sont une difficulté à cicatriser, une perte de sensibilité au niveau des pieds, des troubles de la vision, une insuffisance rénale, un infarctus ou un accident vasculaire cérébrale (13).

Quand la maladie progresse, les symptômes peuvent finir par apparaître :

- Augmentation de la soif et de la faim ;
- Besoin fréquent d'uriner ;
- Fatigue ;
- Peau sèche sujette à des démangeaison ;
- Coupures et blessures qui cicatrisent lentement ;

- Infections fréquentes des gencives, de la vessie, du vagin, de la vulve et du prépuce ;
- Insensibilité ou fourmillement des mains et des pieds ;
- troubles de l'érection;

9. Diagnostic et suivi

9.1. La glycémie

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang), pour cela trois méthodes sont possibles et, en l'absence d'hyperglycémie sans équivoque, chacune doit être confirmée un autre jour par la répétition d'une de ces trois méthodes. Le patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes **(14,15)**.

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique de puis au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 mg/ dl ou 7mmol/ l
- Glycémie à un moment quel conque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200mg/ dl ou 11,1 mmol/ l
- Glycémie à la 2^{ème} heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau) supérieure ou égale à 200 mg/ dl ou 11,1 mmol/ l.

9.2. L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir une estimation de la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois de suivi d'un patient. Sa valeur est généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques **(16)**. Il s'agit principalement d'un élément de suivi de l'équilibre glycémique, mais un niveau supérieur ou égal à 6,5 % d'HbA1c, déterminé par HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance), à deux reprises, a récemment été intégré aux critères diagnostiques du diabète par l'*American Diabetes Association* **(15)**.

L'hémoglobine glyquée est issue de la glycation de l'hémoglobine sanguine au cours d'épisodes d'hyperglycémie prolongée. La glycation est une réaction non enzymatique au cours de laquelle le glucose se lie aux protéines de manière irréversible. Le degré de glycation des protéines dépend de l'exposition au glucose et donc du niveau d'hyperglycémie associé à la durée d'exposition des protéines au glucose **(16,17)**.

Une HbA1c supérieure à 7,5% constitue un facteur de risque de complication cardiovasculaire (18).

10. Stratégie thérapeutique et prise en charge du diabète de type 2

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable essentiel au traitement médicamenteux du contrôle glycémique. Elles doivent être initiées en première intention et leur application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge du sujet diabétique (19).

La stratégie générale du traitement d'un diabétique de type 2 doit être globale et multifactorielle.

10.1. Les mesures hygiéno-diététiques

Dès lors que le diagnostic du diabète de type 2 est confirmé, un traitement non médicamenteux doit être immédiatement mis en œuvre.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de santé, cette prise en charge passe par l'application de règles hygiéno-diététiques qui ont pour but d'inciter à : (20)

- L'amélioration de l'équilibre nutritionnel avec une alimentation saine, variée et équilibrée ;
- Une restriction calorique en cas de surpoids, une perte de poids même modérée de 5% à 15% permet d'améliorer le contrôle glycémique chez le diabétique de type 2 ;
- L'arrêt du tabac car il majore le risque cardiovasculaire ;
- Limiter la consommation d'alcool
- Limiter la consommation de sel en cas d'hypertension artérielle ;
- La pratique d'une activité physique régulière adaptée au patient.

10.2. Les antidiabétiques oraux et non insuliniques

10.2.1. Les biguanides

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour rétablir l'équilibre glycémique, le traitement médicamenteux de première intention du diabète de type 2 repose sur l'utilisation de la metformine. Cette monothérapie entraîne une baisse de 1 à 1,5% de l'HbA1c à terme en diminuant la production hépatique de glucose et en augmentant l'insulinosensibilité et l'utilisation périphérique du glucose (21).

10.2.2. Les sulfamides hypoglycémiants

Le gliclazide, le glimépiride et le glibenclamide sont les 3 principaux représentants de la classe thérapeutique des sulfamides hypoglycémiants. Ils se différencient par leur sélectivité et leur

durée d'action. Quelle que soit la molécule, la posologie doit être augmentée progressivement et prudemment, du fait du risque d'hypoglycémie (22).

10.2.3. Les glinides

Les glinides ont le même mode d'action que les sulfamides hypoglycémiant. Ils diffèrent par leur durée d'action, les glinides stimulant l'insulinosécrétion de façon plus brève et plus rapide que les sulfamides hypoglycémiant. Le risque d'hypoglycémie sévère consécutif à la prise de glinides est donc inférieur au risque lié aux sulfamides hypoglycémiant (23).

10.2.4. Les inhibiteurs des α -glucosidases

Les inhibiteurs des α -glucosidases induisent une baisse moyenne de 0,5 % de l'HbA1c (24). Les inhibiteurs des α -glucosidases sont utilisés en traitement de deuxième intention en association avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiant. Ils peuvent être utiles à certains stades très précoces du diabète quand l'hyperglycémie postprandiale prédomine. Ils présentent l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie et de prise de poids chez le patient (25).

10.2.5. Les analogues de GLP-1

L'emploi d'analogues de *Glucagon like peptide 1* (GLP-1) ne se fait jamais en monothérapie mais toujours en association avec un autre médicament hypoglycémiant. Leur usage est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale, de grossesse, d'allaitement et d'antécédent de pancréatite aiguë chez le patient (26).

10.2.6. Les inhibiteurs de SGLT-2

L'inhibition de *Sodium-Glucose cotransporter-2* (SGLT-2) va avoir pour conséquence d'augmenter l'élimination rénale du glucose, en forçant le rein à laisser fuir dans les urines plus de glucose qu'il ne devrait. Ils réduisent la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette glycosurie qui constitue donc une perte énergétique, aboutit in fine à une perte de poids de l'ordre de 2 à 3 Kg. Les inhibiteurs des SGLT-2 entraînent à terme une réduction de la glycémie et de l'HbA1c de l'ordre de 0,5 à 1% (27).

10.2.7. Les inhibiteurs de la DPP-4

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) peuvent être administrés indifféremment par rapport aux repas. Il s'agit de la classe thérapeutique de choix pour les populations fragiles, âgées. (28)

Le 2^{ème} chapitre se limitera à la prise en charge des inhibiteurs de la DPP4.

Références bibliographiques

- (1) William T. 2012. Executive Summary: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, **35**: S4–10.
- (2) Cosson E. 2010. Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*, **39**: S239–50.
- (3) Tayeb S. 2017. Etude du statut sélénié chez les diabétiques de type 2. Mémoire de master en Biologie moléculaire et génétique. Algérie : Université Abou bakr belkaid de Tlemcen, 58p.
- (4) Vivot K. 2012. Identification des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la perte précoce des îlots pancréatiques au cours de la transplantation. Thèse de doctorat en Science de la vie et de la santé. France : Centre Européen d'étude de Diabète. Strasbourg, 228p.
- (5) Salma-Chaudhry A., Philippes J., Golay A., Junod-Perron N. 2010. Diabète de type 2 (DMT2). Ed. Hôpitaux Universitaires de Genève. 23p
- (6) Grimaldi A. 2004. Diabète de type 2: Guide à l'usage des patients et de leur entourage. Ed. Bash, Editions médicales. 199p.
- (7) Anonyme. Diabète non insulino-dépendant. [En ligne]: <https://www.docteurclic.com/maladie/diabete-non-insulino-dependant-type-2DNID.aspx>. (Consulté le 01/03/2022).
- (8) Anonyme .2014. Hygiène de vie [En ligne]: http://www.diabete2-patients.com/c1_1.php. (Consulté le 01/04/2022)
- (9) Khalfa S. 2009. Le diabète sucré. 3^{ème} édition. Algérie : Office des publications universitaires. 146p.
- (10) Lucas D. 2021. Le diabète de type 2 à l'île de la réunion : Un enjeu majeur de santé publique. Thèse de fin d'étude en Pharmacie. France: Université de Marseille, 158p.
- (11) Bories T. 2012. Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. Thèse de doctorat en Médecine. France : Université de Rouen, 110p.
- (12) Anonyme. L'insulino-résistance du DT2 (hépatique et périphérique). [En ligne]: <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233b/site/html/2221.html>. Consulté le 04/05/2022)
- (13) Anonyme. 2021. diabète de type 2 [En ligne]: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2.htm>. (Consulté le 10/04/2022).
- (14) Diabetes association American. 2005. Diagnosis and classification of diabetes Mellitus *diabetes care*, **28**: S37-42.
- (15) American Diabetes Association. 2008. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, **31** (1): S12–54.

- (16) Procopiou M. 2006. HbA1c: review and recent developments. *Rev Médicale Suisse*, **2**: 1476–9.
- (17) Gillery P. 2014. Assays of HbA1c and Amadori products in human biology. *Ann Pharm Fr*, **72**: 330–6.
- (18) Kowall B., Rathmann W. 2013. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*: 477.
- (19) Piwowar A., Knapik Kordecka M., Warwas M. 2008. Ischemia Modified albumin level in type 2 diabetes mellitus—Preliminary report. *Dis Markers*, **24**: 311–7.
- (20) HAS. 2015. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète, Haute Autorité de Santé, Saint-Denis La Plaine, [En ligne]: www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/20152/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf.] (Cité le 21/02/2022).
- (21) Foretz M., Viollet B. 2009. Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*, **3** (1): 48-54.
- (22) Scheen A.J. 2020. Existe-t-il encore une place pour les sulfamides hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2 en 2021 ?. *Médecine des Maladies Métaboliques*, **14** (7): 10.1016/j.mmm.2020.11.001.
- (23) Faure S. 2011. Glinides. *Actualités Pharmaceutiques*, **50** (509) : 55-57.
- (24) Faure S. 2017. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases, *Actualités Pharmaceutiques*, **56** (571): 18-20.
- (25) Brogard J.M., Willemin B., Blicklé J.F., Lamalle A.M., Stahl A. 1989. Inhibiteurs des alpha-glucosidases : une nouvelle approche thérapeutique du diabète et des hypoglycémies fonctionnelles, *La Revue de Médecine Interne*, **10** (4): 365-374.
- (26) Faure S. Les incrétines. 2017. *Actualités Pharmaceutiques*, **56** (571): 13-17.
- (27) Monnier L., Colette C. 2015. Impact des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sur la glycémie post-prandiale, *Médecine des Maladies Métaboliques*, **9**(1): S17-S25.
- (28) Monnier L., Colette C. 2008. Efficacité des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 sur le contrôle glycémique, *Médecine des Maladies Métaboliques*, **2**(1): 42-46.

CHAPITRE II:

La dipeptidyl-peptidase 4



1. Définition

La dipeptidyl peptidase 4 (DPP4. EC:3.4.14.5), aussi connue en tant que marqueur de surface des lymphocytes CD26, est une glycoprotéine exprimée dans de nombreux tissus et qui a trois propriétés biologiques (1):

- C'est une protéine qui lie la désaminase de l'adénosine (ADA), une propriété importante pour l'effet de costimulation des lymphocytes par l'ADA,
- Elle contribue à la liaison des cellules à la matrice extracellulaire,
- C'est une peptidase, et c'est cette dernière activité qui est en jeu dans l'effet thérapeutique des inhibiteurs de DPP4.

1.1. Structure et classification

La DPP4 existe sous forme d'une glycoprotéine transmembranaire de 110 kD dont six acides aminés sont intracytoplasmiques et 738 constituent le domaine extracellulaire (2).

En tant que peptidase, la DPP4 appartient à la famille des protéases à sérine. Elle retire deux acides aminés en aval d'une proline ou d'une alanine en position N-terminale des peptides. Cette action est impliquée dans la dégradation des peptides (digestion, réabsorption dans le tubule rénal de peptides filtrés), dans l'activation ou la désactivation de peptides circulants. La spécificité de l'enzyme est ainsi faible, le tableau II.1 présente une liste de peptides qui peuvent être clivés par la DPP4 (3).

Tableau II.1. Quelques substrats possibles de la DPP4 (3).

- Endomorphine
- Entérostatine
- Propeptide du trypsinogène
- Bradykinine
- Substance P
- Peptide libérant la gastrine (GRP)
- Neuropeptide Y
- Peptide YY
- Aprotinine
- RANTES
- Facteur dérivé des cellules du stroma 1a (SDF-1a)
- Facteur dérivé des cellules du stroma 1b (SDF-1b)
- Chémokine dérivée des macrophages (MDC)
- Protéine chimio-attractrice pour les monocytes 1 (MCP-1)
- Protéine chimio-attractrice pour les monocytes 2 (MCP-2)
- Protéine chimio-attractrice pour les monocytes 3 (MCP-3)
- Protéine induite par l'interféron 10 (IP-10)
- IGF-1
- IL-2
- IL-1b
- Prolactine
- Trypsinogène
- hCG
- Peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP)
- GLP-1
- GLP-2
- Peptide libérant l'hormone de croissance (GHRH)

Cette liste fait apparaître de multiples hormones du tube digestif, mais aussi de multiples médiateurs de l'inflammation.

La DPP4 est catalytiquement active après dimérisation. Elle existe aussi sous une forme soluble qui garde la capacité de lier l'ADA et est catalytiquement active (3).

1.2. Localisation

La DPP4 est exprimée dans la plupart des tissus, dont en particulier ceux impliqués dans la dégradation large des peptides (rein, tube digestif, placenta), mais aussi le foie et les voies biliaires, l'utérus, la prostate, la peau, et méritant considération dans le contexte de l'utilisation des inhibiteurs, les lymphocytes et les cellules endothéliales (inactivation des peptides circulants) (2).

1.3. Substrats de la DPP4

Les incrétines sont des hormones qui élèvent le taux d'insuline quand le sucre sanguin est élevé (surtout après un repas) et qui diminuent la quantité de sucre produite par le corps. Le *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP) et le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), sont les principaux substrats de la DPP4. Elles sont très rapidement inactivées par la DPP4 qui clive leur partie N-terminale, les transformant en métabolites inactifs (5). Cette dégradation par la DPP4 est responsable de la brièveté de la demi-vie des incrétines.

En dehors des incrétines ; de nombreux peptides sont susceptibles d'être clivés par la DPP4 (4) :

- Des neuropeptides :
 - Neuropeptides Y ;
 - Substance P ;
 - Hormone de libération de l'hormone de croissance ;
 - Peptide activant l'adénylate cyclase hypophysaire polypeptide vasoactive intestinal ;
 - polypeptide libérant la gastrine.
- Des autres peptides :
 - GLP-2 ;
 - Peptide YY.
- De nombreuses chémokines et cytokines.

2. Physiologie et rôle du GIP et du GLP-1

Il existe deux formes du GLP-1 biologiquement actives : le GLP-17-37 et le GLP-17-36; ce dernier représente 80 % du GLP-1 circulant. Ils ont tous les deux une demi-vie et une activité biologique équivalentes (6).

2.1. Synthèse, sécrétion et dégradation du GLP-1

Le gène codant pour l'expression du pro glucagon est situé dans les cellules du pancréas, de l'intestin et des neurones. Il est dans un premier temps un peptide immature de 37 acides aminés, puis est clivé en une forme active de 30 acides aminés. Les concentrations plasmatiques de GLP-1 sont extrêmement faibles à jeun. Sa sécrétion est essentiellement stimulée par le glucose, les acides gras et la taille du repas (6).

La sécrétion du GLP-1 est initiée dès les premières minutes d'absorption duodénale et jéjunale des nutriments par les cellules endocrines de l'iléon et du côlon, alors qu'elles se trouvent principalement dans la partie distale de l'intestin. Cela suggère donc que sa sécrétion est

contrôlée par des facteurs neuroendocriniens initiés par l'entrée des nutriments dans la partie proximale du tube digestif, plutôt que par une action directe. Il est probable que le système parasympathique, par l'intermédiaire du nerf vague, soit l'un des facteurs responsables de cette sécrétion rapide.

Le GLP-1 est rapidement libéré dans la circulation générale après l'ingestion orale de nourriture ; cette sécrétion se fait de façon bi phasique. La première phase, 10 à 15 minutes après la stimulation, et la seconde, un peu plus tard, 30 à 60 minutes après la prise de nourriture. La demi-vie du GLP-1 dans la circulation est inférieure à 2 minutes. Il est rapidement dégradé par une glycoprotéine ubiquitaire composée de deux sous-unités de 120 kDa, la DPP4, connue aussi sous le nom de CD26 au niveau des lymphocytes T. Elle clive la forme active du GLP-1 au niveau de l'extrémité N-terminale, générant un peptide, GLP-19-36 ou GLP-19-37, inactif voire ayant une activité antagoniste. Cette forme a une affinité 100 fois moindre pour les récepteurs du GLP-1 : la conséquence de tout cela est que plus de la moitié du GLP-1 qui entre dans la circulation générale au niveau de la veine porte a déjà été inactivée par la DPP4. La forme active arrivant au niveau du pancréas représente seulement 10 à 20 % des différentes formes du GLP-1.

2.2. Mécanisme d'action

L'action du GLP-1 est la résultante de sa fixation à un récepteur à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G qui contient aussi des récepteurs pour le glucagon, le GLP-2 et le GIP.

Ces récepteurs sont localisés au niveau de nombreuses cellules : cellules α , β et δ du pancréas, cellules du cœur, de l'estomac, de plusieurs régions cérébrales dont l'hypothalamus, des fibres afférentes du nerf vague du tube digestif du tractus gastro-intestinal.

La fixation du GLP-1 sur le récepteur provoque l'activation d'une adénylate-cyclase entraînant l'augmentation intracellulaire de l'AMP cyclique. Il induit aussi une dépolarisation de la cellule qui fait augmenter la concentration cytotyrique de calcium : dans la cellule β , cela stimule l'exocytose des granules de sécrétion de l'insuline.

3. Pharmacologie des inhibiteurs de la DPP4

Les gliptines sont des inhibiteurs compétitifs puissants et sélectifs de la DPP4 utilisés dans le traitement du diabète de type 2, ils entraînent une augmentation à jeun et postprandiale des incrétines naturelles : GLP-1 et GIP. Les principaux sont la sitagliptine, linagliptine, saxagliptine, et la vildagliptine (Figure II.1).

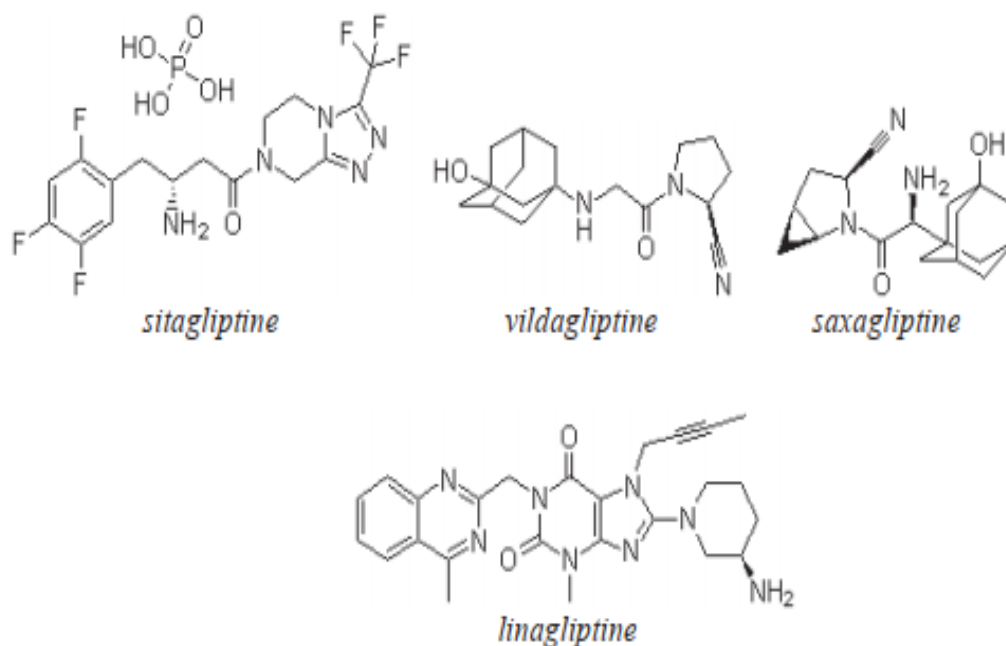


Figure II.1. Structures des gliptines.

Les structures de ces quatre gliptines sont très différentes, la présence de cycles azotés et de fonctions cétones semble être leur seul point commun (Figure II.1).

La sitagliptine est le 1^{er} inhibiteur de la DPP4, nouvelle famille d'antidiabétiques oraux. Elle stimule l'insulinosécrétion de façon gluco-dépendante, en prolongeant la demi-vie du GLP-1, en inhibant sa dégradation. La restauration partielle des taux de GLP-1 corrige plusieurs anomalies du diabète de type 2 : insulinosécrétion insuffisante, hyperglucagonémie participant à l'hyperglycémie à jeun et postprandiale. L'effet sur le contrôle glycémique est voisin de celui des autres antidiabétiques oraux (diminution de 0,6 % à 1 % du taux d'HbA1c). Chez des sujets déjà traités par metformine, associer la sitagliptine permet un contrôle glycémique du même ordre que l'association à un sulfamide hypoglycémiant, sans prise de poids et quasiment sans hypoglycémie (7).

Tableau II. 2. Composition des spécialités à base de sitagliptine (8).

Spécialités	Principe actif	Excipients
JANUVIA® XELEVIA®	Sitagliptine phosphate monohydraté exprimé en sitagliptine : 25, 50 ou 100 mg	<i>Cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et stéarylfumarate de sodium.</i> <i>Enrobage : alcool polyvinylique, macrogol, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge et jaune.</i>
JANUMET® VELMETIA®	Sitagliptine 100 mg Chlorhydrate de metformine : 1 000 mg	<i>Cellulose microcristalline, povidone K 29/32, laurylsulfate de sodium, fumarate de stéaryle sodique</i> <i>Enrobage : alcool polyvinylique, macrogol 3350, talc (E 553b), dioxyde de titane (E 171), oxydes de fer rouge et noir (E 172).</i>

La vildagliptine par l'intermédiaire d'un effet inhibiteur puissant et sélectif de la DPP4, amplifie l'effet incrétin sur les îlots de Langerhans.

L'administration de la vildagliptine entraîne une inhibition rapide et complète de l'activité de la DPP4 entraînant une augmentation des taux endogènes à jeun et post-prandiaux des hormones incrélines GLP-1 et GIP.

En augmentant les taux endogènes de ces hormones incrélines, la vildagliptine améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose, améliorant ainsi la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. En augmentant les concentrations endogènes de GLP-1, la vildagliptine améliore également la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui induit une sécrétion plus appropriée de glucagon, sécrétion glucose-dépendante. En cas d'hyperglycémie, cette amélioration de l'augmentation du rapport insuline/glucagon, due à l'augmentation des taux d'hormones incrélines, entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et post-prandiale, ce qui fait baisser la glycémie (9).

L'association de la vildagliptine à la metformine, ces deux antidiabétiques ayant des mécanismes d'action complémentaires, améliore le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2(9).

Tableau II.3. Composition des spécialités à base de vildagliptine (10).

Spécialité	Principe actif	Excipients
GALVUS®	Vildagliptine 50 mg	Lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium teneur en lactose : 47,82 mg/comprimé.
EUCREAS®	Vildagliptine 50 mg Chlorhydrate de metformine 1 000 mg	Hyprolose, stéarate de magnésium. <i>Pelliculage</i> : hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), macrogol 4000, talc.

La **saxagliptine** appartient au groupe de médicaments contre le diabète appelés inhibiteurs de la DPP4. Elle agit en augmentant la quantité d'incrétine disponible dans l'organisme. On utilise la saxagliptine en combinaison avec la metformine, une sulfonyle urée ou l'insuline pour améliorer les taux de glycémie chez les adultes atteints du diabète de type 2 (11).

Tableau II.4. Composition des spécialités à base de saxagliptine (12).

Spécialité	Principe actif	Excipients
ONGLYZA®	Chlorhydrate de saxagliptine 5 mg	Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. <i>Enrobage</i> : alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge. <i>Encre d'impression</i> : shellac, laque aluminium indigo carmin Teneur en lactose : 99 mg/comprimé.
KOMBOGLYZE®	Chlorhydrate de saxagliptine 2,5 mg Chlorhydrate de metformine 1 000 mg	Excipients : povidone K30, stéarate de magnésium. Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer jaune. <i>Encre</i> : shellac, laque aluminium indigo carmin.

Et enfin, **la linagliptine** est un inhibiteur sélectif de la DPP4, elle se lie de façon très efficace, réversible et sélective à la DPP4. Une prise par jour de la linagliptine 5 mg inhibe l'activité la DPP4 pendant au moins 24 heures (13).

Tableau II.5. Composition des spécialités à base de linagliptine (14).

Spécialité	Principe actif	Excipients
TRAJENTA®	Linagliptine 5 mg	<i>Excipients</i> : mannitol, amidon prégélatinisé (maïs), amidon de maïs, copovidone, stéarate de magnésium. <i>Pelliculage</i> : hypromellose, dioxyde de titane (E 171), talc, macrogol (6000), oxyde de fer rouge (E 172).

References bibliographiques

- (1) Mentlein R. 1999. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regulatory Peptides*, **85**: 9-24.
- (2) Larger E. 2012. Mécanisme d'action des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidaseIV. *Revue générales*, 4p. [En ligne]: http://www.realitescardiologiques.com/wpcontent/uploads/2012/06/Larger_dipeptidyl-peptidase.pdf. (Consulté le 01/03/2022).
- (3) Holst J.J., Deacon C.F. 1998. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes*, **47**: 1 663-1 67
- (4) Cingal M. 2013. Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 : Place dans la prise en charge dediabète type 2. Thèse de doctorat en Pharmacie. France : Université de Rouen, 161p.
- (5) Virally M., Levorkin J.P., Guillausseau P.J. 2008. Incrétines, incrétesomimétique et inhibiteurs de la dpp-4 homéodtatie glucidique et diabète type 2. *Sang thrombose vaisseaux*, **20** (9): 453-61
- (6) Anonyme. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type II diabetes: what is up, what is down?. [En ligne]: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20871975/>. (Consulté le 01/03/2022).
- (7) Bories T. 2012. Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. Thèse de doctorat en Médecine. France : Université de Rouen, 114p.
- (8) Anonyme. 2013. Résumé des caractéristiques du produit Januvia, Sitagliptin. [En ligne]: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. (Consulté le 05/03/2022).
- (9) Anonyme. 2014. Substance active vildagliptine. Vidal France. [En ligne]: (Consulté le 01/03/2022).
- (10) Anonyme. 2013. Résumé des caractéristiques du produit Galvus,-vildagliptin. [En ligne]: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf. (Consulté le 05/03/2022).
- (11) Scheen A.J. 2010. Le médicament du mois Saxagliptine (ONGLYZA®) : Nouvel inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 pour le traitement oral du diabète de type 2. *Rev Med*. **65**: 527-532.

(12) Anonyme. 2013. Résumé des caractéristiques du produit Onglyza, saxagliptin. [En ligne]: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf. (Consulté le 05/03/2022).

(13) Scheen A.J. Van Gaal L.F. 2012. Le médicament du mois Linagliptine (Trajenta®) : un inhibiteur sélectif de la DPP-4 à élimination rénale négligeable. *Rev Med*, **67**: 91-97

(14) Anonyme. 2013. Résumé des caractéristiques du produit Onglyza, linagliptin. [En ligne]: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf. (Consulté le 05/03/2022).

CHAPITRE III:
Criblage virtuel par
docking moléculaire



Introduction

Le criblage virtuel est la stratégie *in silico* la plus utilisée pour l'identification de touches ("hits") dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments (1-3). Celui-ci fait désormais partie intégrant de la plupart des programmes de recherche décomposés bioactifs, qui ceux-ci se déroulent en milieu académique ou industriel, car il constitue un complément essentiel au criblage biologique haut-débit (4-6).

Le criblage virtuel permet l'exploration de larges chimiothèque à la recherche de composés actifs vis-à-vis d'une cible thérapeutique donnée. Ce processus vise à réduire significative la chimiothèque de départ à une liste limitée de composés jugés les plus prometteurs (Figure III.1). Cette approche conduit souvent à une nette amélioration de la "concentration" de molécules actives pour la cible, tandis qu'une sélection aléatoire de molécules de la chimiothèque saurait fournir un tel enrichissement. Ainsi, le temps aussi bien que les couts de l'identification de nouvelles touches peuvent être réduits de façon significative (4).

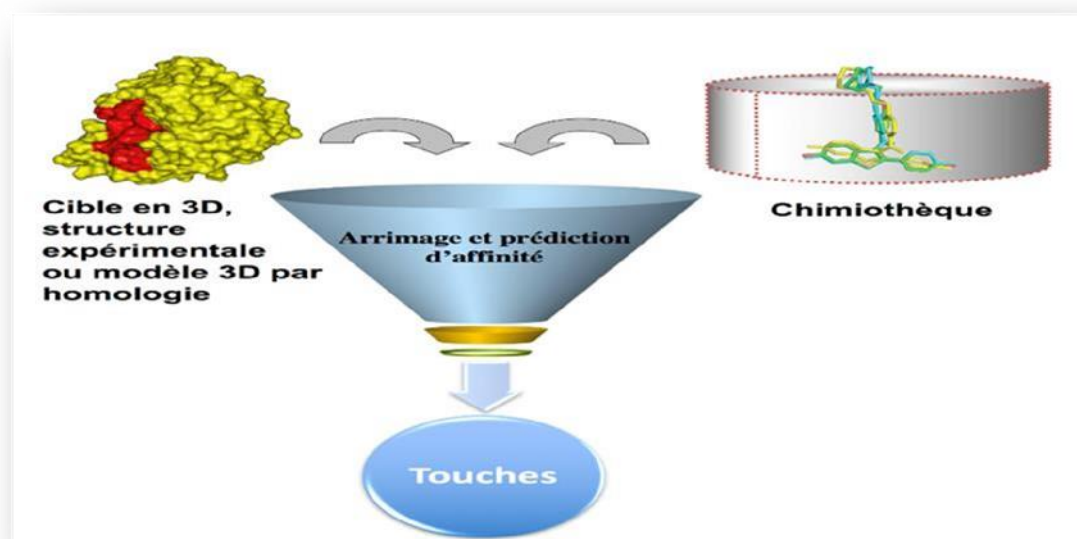


Figure III.1: Le criblage virtuel par docking moléculaire (7).

1. Méthodes de criblage

Les méthodes de criblage sont séparées en deux grandes familles : « *ligand-based* » et « *structure-based* », en fonction du type de données (Figure III.2).

1.1. Criblage virtuel « *ligand-based* »

Un criblage virtuel « *ligand-based* » peut être réalisable, si au moins un ligand de la cible étudiée est déjà connu. L'hypothèse que les molécules similaires vont avoir tendance à présenter des profils d'activités très proches à similaires, est le principe de base de toute les méthodes

« ligand based ». Ce type de criblage très populaire est employé au cours de la phase d'identification de nouveaux hits et les phases d'optimisation des hits et des leads. Qui permet de rationaliser les processus de découverte de nouveaux composés, lorsque des données sont disponibles sur un ou plusieurs ligands actifs de référence (8).

1.2. Criblage virtuel « *structure-based* »

Le criblage virtuel « *structure-based* » est basé sur la structure de la cible en évaluant la capacité des ligands à établir des interactions avec le site de liaison étudié et ainsi sélectionner les molécules capables de se lier à cette cible. Lorsque la structure 3D de la cible biologique d'intérêt est disponible, des méthodes dites basées sur la structure peuvent être employées. Comme leur nom l'indique, ces méthodes utilisent la structure de la cible pour découvrir de nouveaux composés actifs. Pour cela, différentes approches peuvent être employées : la construction de modèles pharmacophoriques basés sur la structure, l'établissement de modèles relation structure-activité (QSAR), la conception de novo (ou de novo design) et les méthodes de docking moléculaire qui sont les plus populaires. Toutes ces techniques nécessitent l'identification préalable du site de liaison (8).

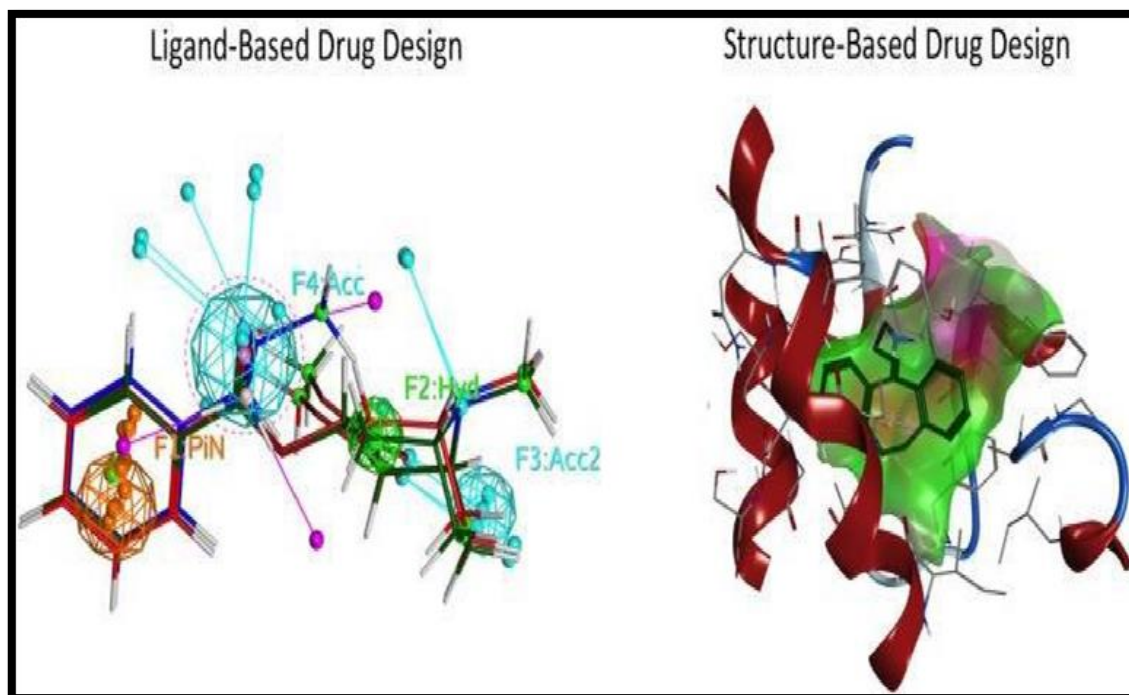


Figure III.2 : Illustration schématique des approches (*ligand-based*) et (*structure-based*) (9).

2. Docking-Moléculaire

2.1. Généralité

Dans les années 1980, des technologies de criblage haut débit (*High-Throughput Screening* ou HTS) ont été développées dans le but de trouver des nouvelles molécules ayant des activités potentielles sur des cibles d'intérêt thérapeutiques majeures. Cependant, le nombre de cibles identifiées et le nombre de molécules chimiques à tester dans les banques de données augmentent continuellement, ce qui a pour conséquence une diminution de l'efficacité de la méthode, accompagnée d'une augmentation des coûts. Le faible taux d'identification de hits par rapport aux coûts de la méthode (10) a conduit à la fin des années 1990 au développement des méthodes informatiques permettant de ne sélectionner qu'une partie de la base de données enrichie en molécules susceptibles d'interagir avec la cible protéique. Ces méthodes ont été dans un premier temps basées sur la structure des ligands ayant une activité biologique (approches de type pharmacophore et QSAR), en absence d'un nombre significatif de structures protéiques dans la PDB. Avec l'augmentation continue du nombre de ces structures, l'approche de type docking a été de plus en plus utilisée. L'application de ces techniques sur des chimiothèques de taille est appelé criblage virtuel (*Virtual screening*).

Le docking est une technique informatique qui permet de prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés composant la structure d'une protéine. Il se déroule en deux étapes distinctes : dans un premier temps une étape de positionnement du ligand dans le site choisi de la protéine, puis dans un second temps, une étape d'évaluation des interactions énergétiques potentielles entre le ligand et la protéine. Les méthodes utilisées pour ces deux étapes diffèrent en fonction du programme de docking utilisé.

3. Principe de docking moléculaire

Le docking moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées (Figure III.3), dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules (11). Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique. Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine, le terme *docking* seul est couramment employé pour désigner un « docking protéine-ligand » (11).

Le docking moléculaire a pour but de déterminer le mode d'interaction d'un complexe formé de deux ou plusieurs molécules, en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur (12).

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes : le docking proprement dit et le scoring (Figure III.3).

- Le docking (la première étape) est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.
- Le scoring (la deuxième) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées (11).

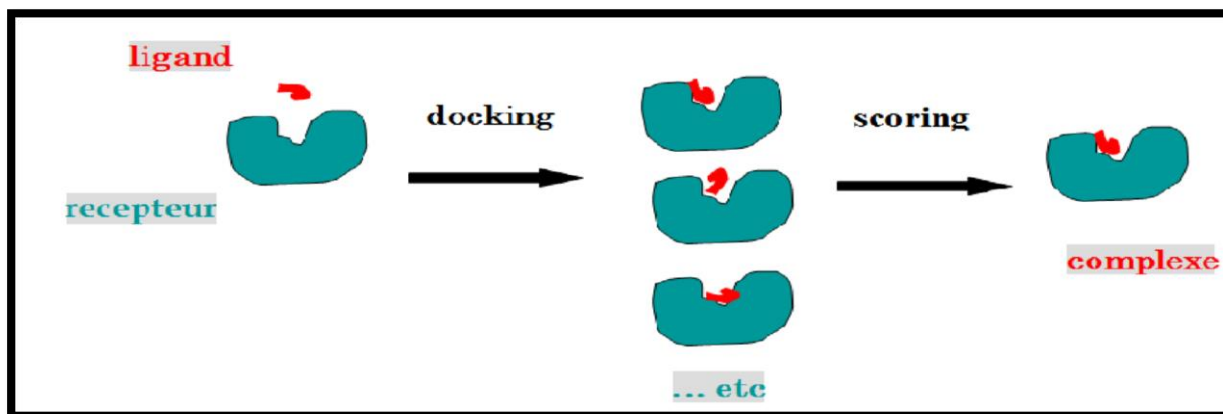


Figure III. 3: Principe générale d'un programme de docking (13).

4. Les outils du docking moléculaire

Les logiciels de docking sont des outils utiles en pharmacie et en médecine, car la plupart des principes actifs sont des petites molécules (ligand) conçues pour interagir sur le plan moléculaire avec leurs protéines cibles (récepteur), pour agir sur les voies biologiques dans lesquelles ces dernières sont impliquées (14).

4.1. Le récepteur

La première grande voie d'étude et de conception de molécules bioactives par modélisation moléculaire est celle qui se fonde sur la structure des récepteurs. Cette approche est basée sur l'exploitation de la structure moléculaire tridimensionnelle de la protéine cible. Trois méthodes expérimentales permettent aujourd'hui de déterminer la structure des protéines : la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X (15). Cette dernière technique est responsable de la majorité des structures issues d'une base de données de structures appelée la *Protéine Data Bank* (PDB).

4.2. Le ligand

En docking moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible (15).

Pour un docking moléculaire, le ligand doit être sous forme tridimensionnelle. A présent, il existe deux moyens pour obtenir la structure chimique d'un ligand donné : La première souvent d'aspect commercial, est constituée de bases de données de structures chimiques appelés chimiothèques ou espaces chimique (15). Le second moyen consiste à utiliser des ligands de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2....etc.) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que chemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl...etc.

4.3. Un programme de docking moléculaire

Au fil des années, on note l'apparition d'un nombre important de programmes de docking moléculaire avec une grande diversité des algorithmes de recherche et des fonctions de score (Tableau III.1)

Tableau III.1. Les principaux programmes de docking moléculaire (16).

Nom	Editeur	Site Internet
AutoDock	Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/
Gold	CCDC	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
FlexX	BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred	OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html
Glide	Schrödinger	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
Dock	UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/
ICM	Molsoft	http://www.molsoft.com/products.html
Ligand Fit	Accelrys	http://www.accelrys.com/ceius2/c2ligandfit.html
Surflex	Biopharmics	http://www.biopharmics.com/products.html

5. Protocole générale de docking

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, le docking est une méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour

former un complexe stable (17). Le docking moléculaire se fait généralement en quatre étapes (Figure III.4):

- Représentation du site de liaison du récepteur ;
- Echantillonnage de l'espace des configurations du complexe ligand-récepteur ;
- Evaluation des interactions ligand-récepteur ;
- Visualisation des interactions.

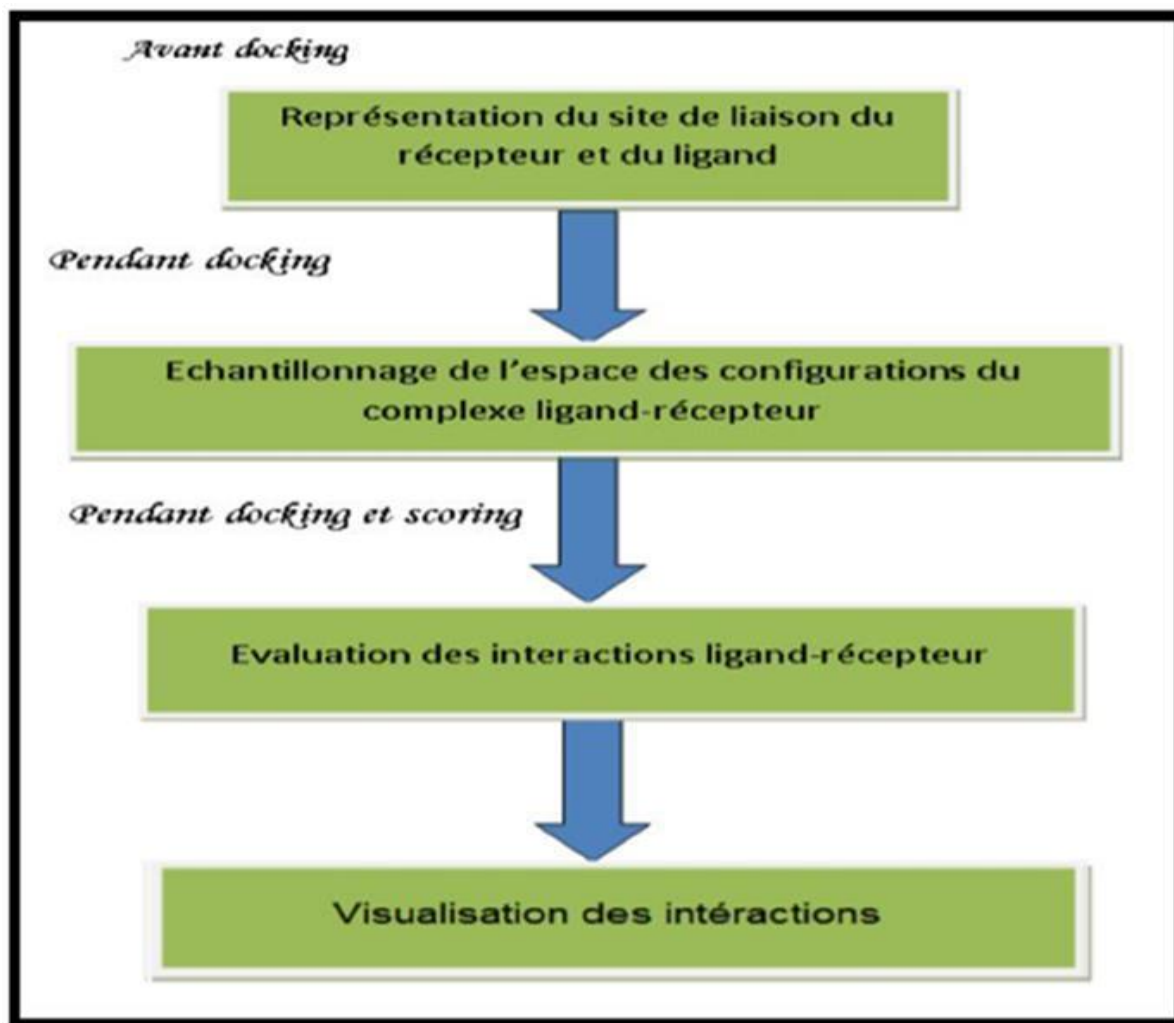


Figure III.4: Protocole générale de docking moléculaire (18).

6. Algorithmes de recherche

Il existe différentes algorithmes qui permettent de prendre en compte la flexibilité du ligand notamment des algorithmes systématiques et des algorithmes aléatoires ou stochastiques (19).

6.1. Algorithme systématique

Le principe général est de couper le ligand en fragments rigides et flexibles. Entre les points où des rotations sont possibles, une ou plusieurs ancres sont définies. Dans un premier lieu, un ou plusieurs fragments qui doivent être rigides sont placés au sein du site actif et donc mis en interaction avec la cible, puis le ligand est reconstruit en plaçant les fragments flexibles d'une manière successive tout en exploitant les angles de torsion. Cette méthode a été incorporée dans plusieurs programmes dont Dock, FlexX et Surflex (20).

6.2. Algorithme stochastique

L'approche stochastique consiste à effectuer des changements aléatoires dans la structure tridimensionnelle du ligand. Un des principaux algorithmes stochastiques est la méthode par algorithme génétique. Cette méthode a été implémentée dans plusieurs programmes dont AutoDock et GOLD(21).

Références bibliographiques

- (1) Waszkowycz B., Perkins T.D.J., Sykes R.A., Li J. 2001. Large-scale virtual screening for discovering leads in the postgenomic era. *IBM Systems journal*, **40** (2): 367.
- (2) Opera T.I., Matter H. 2004. Integrating virtual screening in lead discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, **8** (4): 349-358.
- (3) Bajorath J. 2002. Intergration of virtual and high-throughput screening. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **1** (11): 882-894.
- (4) Mastres J. 2002. Virtual screening: a real screening complement to high-throughput screening. *Biochem Soc Trans*, **30** (4): 797-799.
- (5) Stahura F.L., Bajorath J. 2004. Virtual screening methods that complement HTS. *Comp chem High Througupt screen*, **7** (4): 259-69.
- (6) Schulz K.P. 1992. Concepts and application of Molecular Similarity. *Berichte der Bunsengesellschaft für Phys. Chemie*, **96**: 1087.
- (7) Villoutreix B. 2020. Concevoir des candidats médicaments. [En ligne]: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimieorganique/chimiepharmaceutique/concevoir-des-candidats-medicaments-sur-internet>. (Consulté le 19 /03/2022).
- (8) Berman H.M, Westbrook J. 2000. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* **28**: 235-242.
- (9) Djeriou A., Amroun N. 2021. 3DQSAR, Docking moléculaire et criblage ADMET pour des inhibiteurs potentiels de la polymérisation de la tubuline. Mémoire de master en Chimie pharmaceutique. Algérie : Université Mohammed Boudiaf de Msila ,99p
- (10) Lahana R. 1999. How many leads from HTS?. *Drug Discovery Today*. **4** (10): 447– 448.
- (11) El hadj said K. 2016. Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire. Mémoire de master en Chimie organique. Algérie : Université de Tlemcen, 47p.
- (12) Corbeil C.R. Englebienne P. Moitessier N. 2007. Docking ligands into flexible and solvated macromolecules-1. Development and validation of fitted 1.0. *Journal Of Chemical Informatic Modelling*, **47**: 435-449.
- (13) Makhloufi K.E. Lazreg I. 2019. Conception *in silico* de nouveaux composés anticancéreux. Mémoire de master en Chimie Pharmaceutique. Algérie : Université Mohamed Khider de Biskra, 72p.

- (14) McGann, M. 2011. FRED pose prediction and virtual screening accuracy. *Journal of chemical Informatic and Modelling*, **51**: 578-96.
- (15) Sayeh Medour I. Benmagnsoula Y. 2020. Modélisation moléculaire et docking moléculaire de l'inhibiteur double COX/LOX. Mémoire de master en Bioinformatique. Algérie : Université de Constantine 1, 63p
- (16) Taylor R.D., Jewsbury P.J., Essex J.W. 2003. FDS: Flexible ligand and receptor docking with a continuum model and soft-core energy function. *J. Comput. Chem.* **24**: 1637–1656
- (17) Lengauer T., Rarey M. 1996. Computational methods for biomolecular docking. *Current Opinion in Structural Biology*, **6**(3): 402-406.
- (18) Bouchagra S. 2018. Modélisation des interactions protéine-petites molécules: étude de la relation structure – fonction dans le cas des lipases. Thèse doctorat en Chimie Organique et Bioorganique. Algérie : Université Badji Mokhtar- Annaba, 144p.
- (19) Brooijmans N., Kuntz I.D. 2003. Molecular recognition and docking algorithms. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, **32**: 335-73
- (20) Krid A. 2008. Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant. Thèse de magister en chimie théorique. Algérie: Université Mentouri de Constantine. 63p.
- (21) Guillemain H. 2012. Evaluation et application de méthodes de criblage *in silico*. Thèse de doctorat en Bioinformatique. France : Université de Cnam, 148p.

CHAPITRE IV:
Matériel et méthodes



1. Matériel

1.1. Micro-ordinateurs

Deux micro-ordinateurs ont été utilisés pour l'exécution et l'analyse de notre travail dont les caractéristiques sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau VI.1. Les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques.

Caractéristiques	Micro-ordinateur 1	Micro-ordinateur 2
Mémoire (RAM)	3.00 GO	2.00 GO
Type du système	Système d'exploitation 64 bits	Système d'exploitation 32 bits
Processeur	Intel(R) Core (TM) i5 CPU M480@ 2.67GHz, 2.67GHz	Pentium(R) Dual-core CPU T4400@2.20GHz 2.20GHz
Système d'exploitation	Microsoft Windows 7 professionnel	Microsoft windows 7 professionnel

1.2. Réseau internet

Comme outil principal pour le téléchargement des programmes, des complexes, et des ligands dont on a besoin.

1.3. Programmes

➤ ViewerLite

Dans sa version 4.2.0 pour la visualisation des interactions formées entre les différents inhibiteurs et le site actif de l'enzyme étudiée (Figure VI.1) et spécifiquement les liaisons hydrogènes (1).

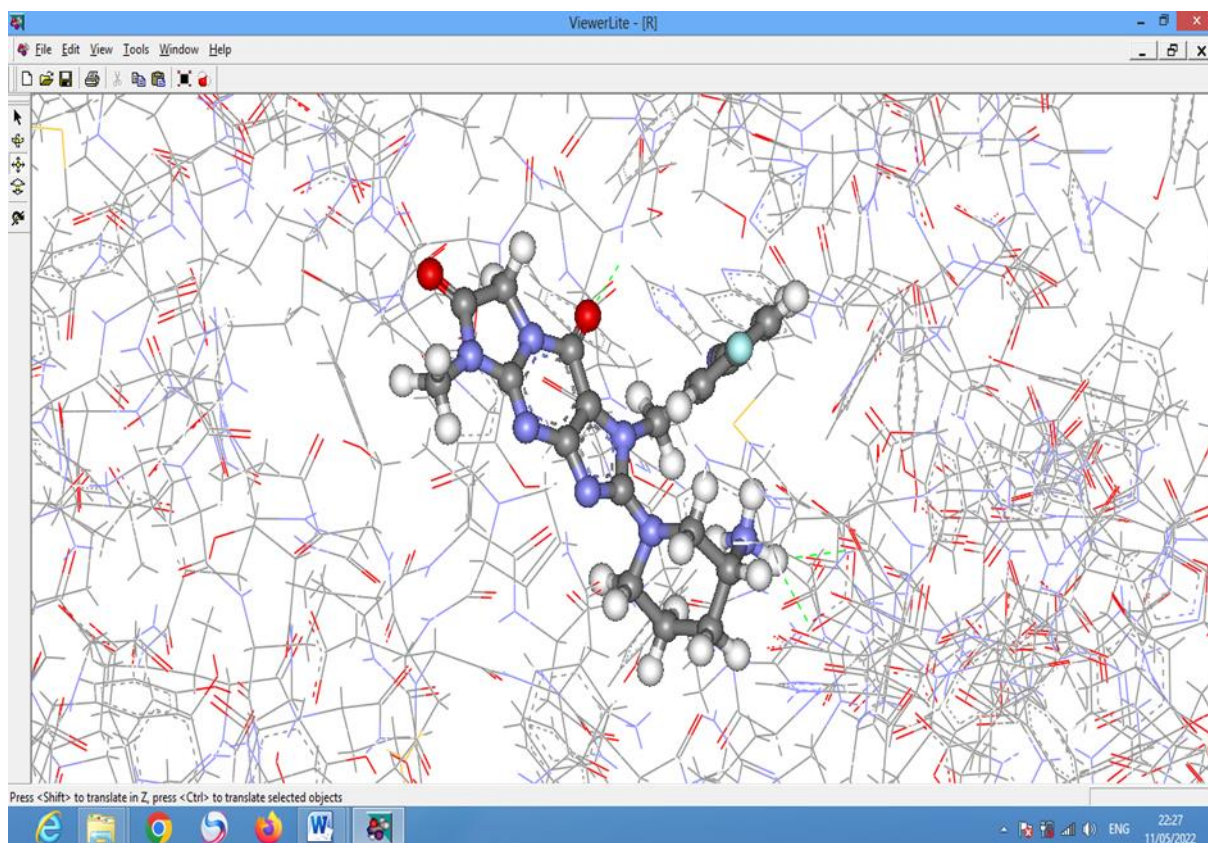


Figure VI.1 : Capture d'écran du logiciel ViewerLite.

➤ Open Babel 2.0.2

Open Babel est un programme libre, visant à faciliter l'inter conversion des données chimiques d'un format à un autre de fichiers de divers types (Figure VI.2). Les formats de fichier qu'Open Babel prend en charge comprennent : pdb, mol, mol2, sdf, xyz, pc, smi...etc (2). Ce dernier est obtenu à partir de cette adresse électronique : <http://openbabel.org>.

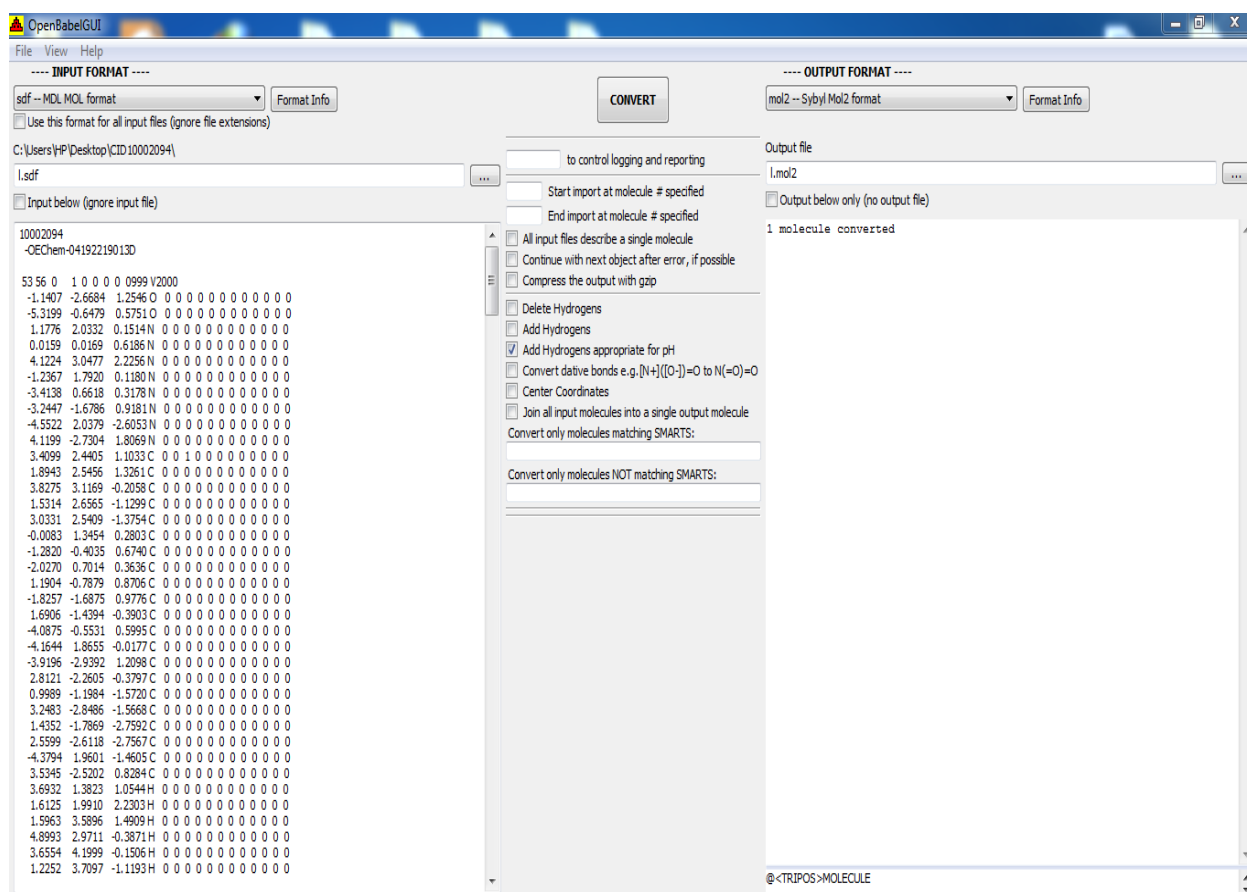


Figure VI. 2 : Capture d'écran du programme OpenBabel.

➤ Surflex-dock

Dans sa version 1.3. Il nous a permis de réaliser un docking moléculaire rapide afin d'arrimer les ligands dans un environnement constitué d'acides aminés avec une bonne précision (3).

➤ Excel (2019)

Nous a permis de tracer et calculer respectivement la droite et le coefficient de corrélation linéaire.

1.4. Les banques de données

➤ PDB (*Protein Data Bank*)

Est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle des macromolécules biologiques : protéines essentiellement, et acides nucléiques (Figure VI.3). Ces structures sont essentiellement déterminées par cristallographie aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire et la microscopie électronique (4).

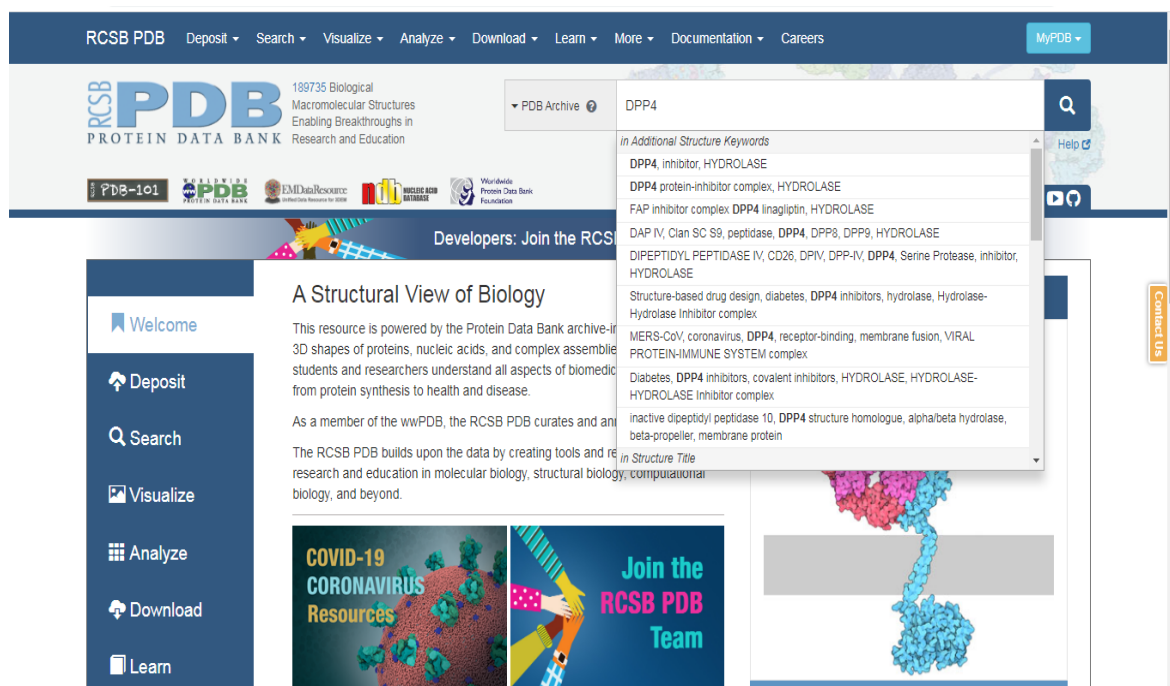


Figure VI. 3 : Interface de la banque de données PDB.

➤ **Pubchem**

C'est une banque de données américaine des molécules chimiques gérée par NCBI (*National Center for Biotechnology Information*). Elle contient actuellement plusieurs millions de composés dont la structure et les propriétés physico-chimiques sont gratuitement accessibles (5). Cette banque a été utilisée pour faire ressortir des similaires structuraux de nos ligands de référence (Figure VI.4).

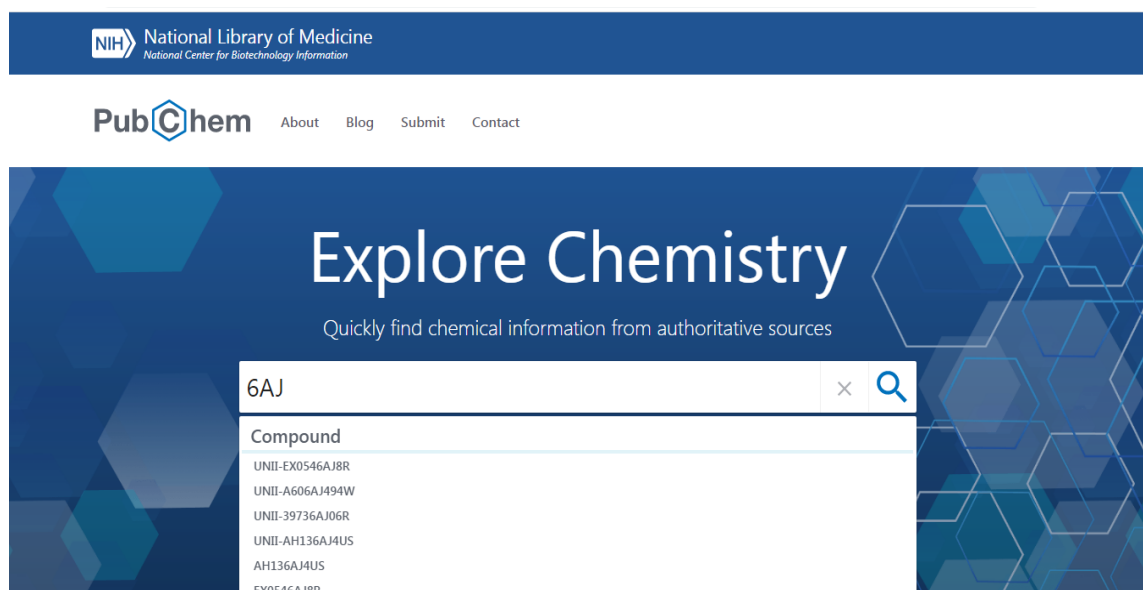


Figure VI. 4 : Interface de la banque de données PubChem.

2. Méthodes

2.1. Tests de fiabilité de programme Surflex-dock

Avant d'aborder l'étude de l'inhibition de la DPP4 par diverses molécules, nous avons tenté d'évaluer la fiabilité du programme Surflex utilisé. Pour cela, nous avons utilisé un teste qui est nommé le coefficient de corrélation linéaire (r).

➤ Coefficient de corrélation linéaire (r)

Le coefficient de corrélation linéaire de Bravais-Pearson permet d'étudier l'intensité et le sens de la corrélation qui existe entre deux variables, dans notre cas : les valeurs expérimentales de l'IC50 des molécules étudiées et leurs affinités simulées par le docking moléculaire. La valeur du coefficient de corrélation est située entre -1 et 1 . Plus le coefficient de corrélation est proche des valeurs extrêmes -1 et 1 , plus la corrélation linéaire entre les variables est forte (6).

Il existe d'autres tests comme l'écart quadratique moyen ou le test RMSD (*Root mean square deviation*) et l'analyse visuelle

2.2. Protocole de docking par Surflex

La DPP4 est la cible thérapeutique que nous avons étudiée dans notre travail, sa structure tridimensionnelle est disponible sous format pdb via la banque de données PDB. Nous avons choisi le complexe ayant pour code : 4A5S (Figure VI.5) parmi les 45 complexes proposés par cette banque. Le choix de ce complexe est dicté par sa faible valeur de résolution 1.62 \AA et la présence du ligand dans la structure et son faible poids moléculaire. Le complexe a été téléchargé sous format. pdb :

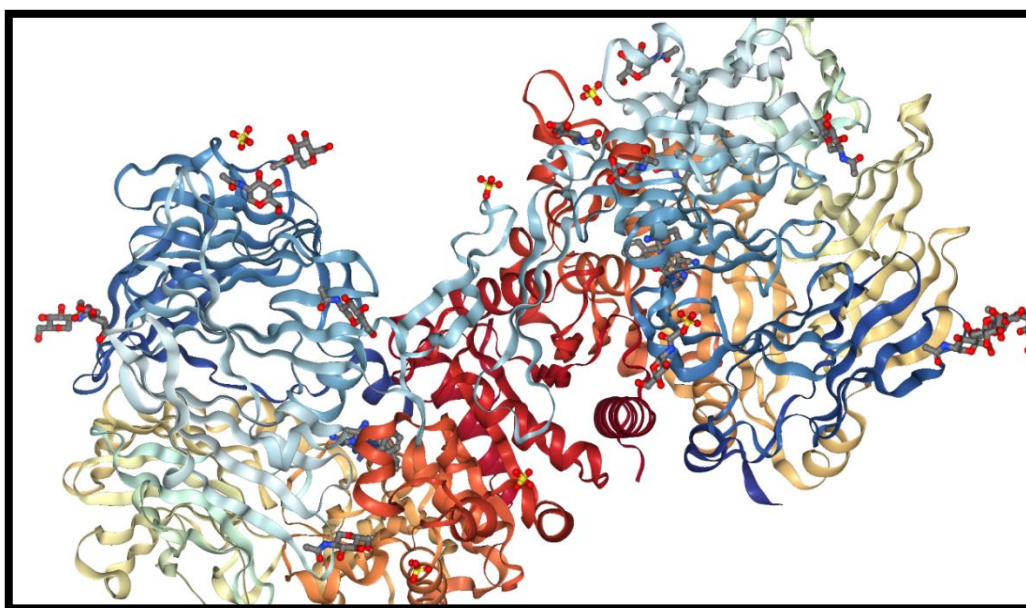


Figure VI.5 Structure tridimensionnelle du complexe 4A5S.

2.2.1. Préparation des molécules pour le docking moléculaire

➤ **Préparation d'enzyme**

Notre cible thérapeutique traitée est la DPP4. Avant son utilisation par Surfex-dock, le complexe 4A5S doit subir quelques modifications nécessaires : L'enzyme étant formée d'une seule chaîne, nous avons éliminé le ligand pour permettre une utilisation plus aisée de l'enzyme avec un site actif libre lors du docking moléculaire. Le programme Surfex exige le format .mol2, donc l'enzyme est transformée au format .mol2 par le programme Open Babel.

➤ **Préparation des ligands**

- Téléchargement des ligands sous format sdf.
- Conversion des ligands au format .mol2 pour les adapter au docking par Surfex.

2.2.2. Les étapes du docking

Nous avons réalisé le docking moléculaire par le logiciel Surfex selon le protocole suivant (7) :

1ère étape : génération du protomol

L'identification du site actif par la construction d'une pseudo-molécule appelée «protomol» est une étape réalisée grâce à la commande suivante :

```
Surfex-dock proto ligand.mol2 enzyme.mol2 pl
```

2ème étape : le docking moléculaire

Cette étape nécessite la disponibilité de la protéine sous format .mol2, le protomol généré dans l'étape précédente et les ligands sous format .mol2. Le docking moléculaire par Surfex permet d'avoir les dix meilleures positions (conformations) de chaque ligand au sein du site actif étudié, classées par leur score (Final-0, Final-1.....Final-9) (Figure VI.6). Cette étape a été réalisée en utilisant la commande suivante :

```
Surfex-dock dock ligand.mol2 pl-protomol.mol2 enzyme.mol2
```

```

Sélectionner Invite de commandes
Polishing: .....
Times (total 8): search 0 align1 3 merge+chain 4 polish 1
Nconfs (final 73): 3 24 2424 2574
[ret_conf 5.31] [ret_conf 5.61] [ret_conf 4.71] [ret_conf 4.15] [ret_conf 4.59]
[ret_conf 4.38] [ret_conf 4.45] [ret_conf 5.01] [ret_conf 3.45] [ret_conf 4.39]
[ret_conf 4.72] [ret_conf 2.87] [ret_conf 3.11] [ret_conf 3.70] [ret_conf 3.07]
[ret_conf 2.65] [ret_conf 2.52] [ret_conf 3.09] [ret_conf 3.60] [ret_conf 3.61]
[ret_conf 4.95] [ret_conf 2.59] [ret_conf 3.05] [ret_conf 4.58] [ret_conf 2.53]
[ret_conf 3.43] [ret_conf 4.24] [ret_conf 4.88] [ret_conf 3.07] [ret_conf 5.02]
[ret_conf 4.35] [ret_conf 2.89] [ret_conf 3.90] [ret_conf 3.76] [ret_conf 3.44]
[ret_conf 4.33] [ret_conf 2.94] [ret_conf 4.42] [ret_conf 2.73] [ret_conf 3.01]
[ret_conf 3.01] [ret_conf 4.88] [ret_conf 4.83] [ret_conf 4.01] [ret_conf 4.25]
[ret_conf 4.58] [ret_conf 4.44] [ret_conf 4.11] [ret_conf 4.84] [ret_conf 4.52]
final-0: 5.66 (crash -0.88 (self -0.42))
final-1: 5.62 (crash -0.95 (self -0.55))
final-2: 5.44 (crash -0.96 (self -0.55))
final-3: 5.33 (crash -0.87 (self -0.42))
final-4: 5.31 (crash -0.79 (self -0.41))
final-5: 5.22 (crash -0.84 (self -0.39))
final-6: 5.20 (crash -0.72 (self -0.45))
final-7: 5.12 (crash -0.81 (self -0.49))
final-8: 5.06 (crash -0.75 (self -0.45))
final-9: 4.95 (crash -0.78 (self -0.38))
C:\Users\HP\Desktop\3785354>

```

Figure VI. 6: Exemple d'un résultat de docking moléculaire donné par Surflex-dock.

3. Le filtrage ADME

L'abréviation ADME représente les concepts pharmacocinétiques suivants : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion. Ce sont des critères qui décrivent la disposition d'une molécule bioactive dans un organisme. Les résultats obtenus par ces critères permettent d'analyser la performance et l'efficacité d'un produit afin de juger sa capacité à devenir un médicament et son intérêt à poursuivre son développement pour des études cliniques (8).

Les filtres de type ADME sont rapidement devenus populaires. Ils reposent sur plusieurs critères déterminant les propriétés pharmacocinétiques potentielles des molécules et sont désormais largement utilisés pour réduire le nombre de composés d'une chimiothèque en sélectionnant les plus adaptés à devenir des candidats médicaments, avant tout processus de criblage (9).

En 1997, Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle. Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement (10).

Cette règle est basée sur les critères suivants (10):

- Un poids moléculaire inférieur ou égal à 500 daltons.
- Le nombre des groupements donneurs d'hydrogène ne dépassant pas 5.

- Le nombre des groupements accepteurs d'hydrogène ne dépassant pas 10.
- Un coefficient de partage octanol/eau (log P) entre -2 et 5.

Pour être retenue, une molécule doit répondre à au moins 2 de ces critères.

En complément de cette règle, d'autres critères sont pris en compte dans la sélection de molécules potentiellement candidates **(11)**:

- Nombre de fonctions rotatives ≤ 15
- Nombre d'halogènes ≤ 7
- Nombre de cycles ≤ 6
- Pas de grands cycles de plus de 7 membres
- Au moins un atome d'azote ou d'oxygène dans la molécule

Références bibliographiques

- (1) Dekkiche Z. Benaïche S. 2018. Modélisation par Docking moléculaire de l'interaction Enzyme-Inhibiteur : Cas de la Tyrosine kinase-JAK2 en tant-que cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du sang. Mémoire de Master en Biochimie appliquée. Algérie: Université des Frères Mentouri. Constantine1, 93p.
- (2) Hutchison G.R., Morley. James C. Swain C. De Winter H. Vandermeersch T. O'Boyle N.M. 2011. Open Babel Documentation. [En ligne]: [Http://openbabel.sourceforge.net](http://openbabel.sourceforge.net), (Consulté le 03/03/2022).
- (3) Jay A., Jain N. 2007. Surflex-Dock 2.1: Robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *J Comput Aided Mol Des*, **21**:281-306.
- (4) Protein Data Bank (PDB). Biological Macromolecular Resource. [En ligne]: <http://www.pdb.org/pdb/home>. (Consulté le 25/02/2022).
- (5) Centre national de la recherche scientifique. PubChem. [En ligne]: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. (Consulté le 03/03/2022).
- (6) Merzoug A. 2018. Recherche de nouvelles molécules bioactives par criblage virtuel et applications à l'inhibition du peptide déformylase. Thèse de doctorat en Biochimie. Algérie: Université des Frères Mentouri. Constantine 1, 189p.
- (7) Teniou S. 2012. Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses, Mémoire de Magister en Technologie des explorations biochimiques. Algérie : Université Mentouri Constantine. Algérie, 95p.
- (8) Darveau P. 2018. Étude des propriétés des dendrimères pour le transport de molécules bioactives. Mémoire de master en Chimie. Canada: Université Québec, 141p.
- (9) Empereur-Mot C. 2017. Développement d'outils statistiques d'évaluation de méthodes de criblage virtuel : courbes de prédictive & Screening Explorer. Thèse de doctorat en Bioinformatique. France : Université Paris Diderot, 188p.
- (10) Lipinski C.A. Lombardo F, Dominy B.W., Feeney P.J. 1997. Approches expérimentales et de calcul pour estimer la solubilité et la perméabilité dans les milieux de découverte et développement de médicaments. *Adv Drug Del Rev*, **46**: 3-26.
- (11) Veber D.F. Johnson S.R. Cheng H.Y. Smith B.R. Ward K.W. Kopple K.D. 2002. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, **45**: 2615-2623.

CHAPITRE V:
Résultats et discussion



1. Test de fiabilité du programme de docking

Pour vérifier si le protocole que nous venons de développer est correct, nous avons jugé utile d'évaluer d'abord la performance du programme Surflex-dock utilisé dans cette étude.

Plusieurs tests permettent l'évaluation de la qualité d'un programme de docking moléculaire, parmi lesquels:

- Le coefficient de corrélation (r)
- L'écart quadratique moyen ou le RMSD
- L'analyse visuelle

Dans notre étude nous avons utilisé le coefficient de corrélation.

1.1. Le coefficient de corrélation (r)

L'analyse par régression linéaire de la corrélation entre l'affinité obtenue par l'amarrage moléculaire avec Surflex-dock 1.3 et l'activité biologique (IC50) déterminée *in vitro* a été réalisée sur 24 complexes DPP4-inhibiteurs dont l'activité biologique a déjà été étudiée. Le but de ce test est d'évaluer la capacité du programme Surflex-dock à reproduire les affinités expérimentales. Plus le coefficient de corrélation est proche des valeurs extrêmes -1 et 1, plus le programme est efficace [1].

Les résultats d'affinité des inhibiteurs étudiés avec la DPP4 ainsi que leurs CI50 sont représentés dans le tableau V.1.

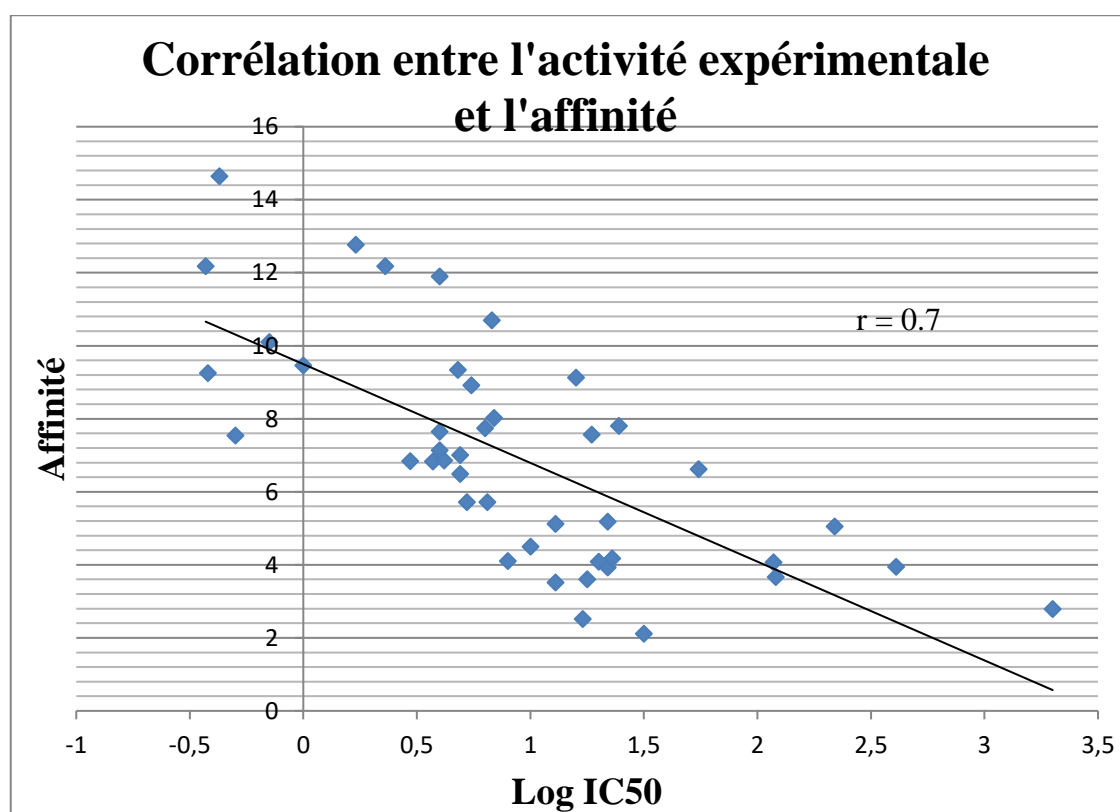
Tableau V.1: Les inhibiteurs de la DPP4 avec leurs activités biologiques reportées et leurs affinités.

Code de complexe	Code de ligand	IC 50(nM) from1assay (s)	log IC 50	Affinité (M ⁻¹)
3VJL	W94	5.6	0.74	8.92
3VJM	W61	0.37	-0.43	12.18
3WQH	SKK	3.8	0.57	6.83
4FFW	715	120	2.07	4.07
4G1F	OWG	17	1.23	2.52
5I7U	6AJ	1.7	0.23	12.77
5ISM	6DG	0.7	-0.15	10.1

5KBY	6RL	4	0.6	7.14
5T4B	75N	0.42	-0.37	14.64
2OLE	KR2	56.2	1.74	6.62
2ONC	SY1	13	1.11	3.52
2OPH	277	16	1.2	9.13
2QJR	PZF	6.4	0.8	7.74
2QKY	13Z	22	1.34	3.93
2QOE	448	25	1.39	7.8
2QT9	524	2.3	0.36	12.18
2QTB	474	4.8	0.68	9.34
3Q8W	AZV	10	1	4.5
3SWW	KXB	4	0.6	7.65
1X70	715	18	1.25	3.6
2AJD	BRP	20	1.3	4.09
2BUB	FPB	410	2.61	3.95
2BUC	OO8	23	1.36	4.17
2FJP	S14	4	0.6	11.9
2HHA	3TP	122	2.08	3.67
2IIV	565	6.6	0.81	5.72
2RGU	356	1	0	9.46
3C43	315	19	1.27	7.57
3CCC	7AC	8	0.9	4.1
3D4L	605	32	1.5	2.11
3EIO	AJH	223	2.34	5.05
3F8S	PF2	13	1.11	5.12
3G0B	T22	7	0.84	8.02

3G0C	RUF	2000	3.3	2.79
3G0D	XIH	5	0.69	7.01
3G0G	RUM	5	0.69	6.49
3HAC	361	3	0.47	6.84
3HAB	677	4.2	0.62	6.86
3H0C	PS4	0.38	-0.42	9.25
3KWF	B1Q	6.8	0.83	10.7
3KWJ	23Q	0.5	-0.3	7.54
3O9V	10T	22	1.34	5.18
3O95	01T	5.3	0.72	5.72

IC50 : Il s'agit de la concentration d'inhibiteur requise pour induire une inhibition de 50 % de l'enzyme. Cette valeur peut également être écrite sous la forme d'une valeur log IC50.



Graphe V.1 : Corrélation entre l'activité expérimentale (Log IC50) et les valeurs d'affinité de divers inhibiteurs de la DPP4.

Nous avons obtenu un nuage de points avec un coefficient de corrélation de 0,7 en utilisant une analyse de régression linéaire de la corrélation entre l'activité expérimentale représentée ici par Log IC50 et les affinités simulées par le programme Surflex-dock 1.3.

Une telle valeur indique que les 2 paramètres analysés sont corrélés et confirme ainsi la performance du programme Surflex-dock dans sa version 1.3. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Boucherit *et al* (2014) [2], Merzoug *et al* (2015) [3] et Ihoual et Khaldi (2020) [4].

2. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de la DPP4 par diverses molécules

Dans cette étude nous nous sommes attachés à évaluer l'affinité entre les inhibiteurs de la DPP4 disponibles dans la PDB et la cible considérée dans cette étude, dans le but de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans les interactions de ces composés et aussi de visualiser les liaisons qu'ils impliquent avec le site actif de cette enzyme.

Pour effectuer le docking de ces molécules, nous avons utilisé le complexe 4A5S, ce code a été choisi parmi une grande variété de DPP4 car il s'agit d'une structure correctement définie avec une bonne résolution.

La détermination des acides aminés de site actif de notre cible intervenant dans le processus de reconnaissance du ligand est cruciale pour pouvoir réaliser un docking moléculaire. Le site actif de notre cible enzymatique est constitué des acides aminés suivants : Arg125, Trp201, Glu205, Glu206, Ser209, phe357, Asp545, Val546, Tyr547, Gly549, Lys554. Trp627, Gly628. Trp629, ser630, Tyr631. Gly632, Gly633, Ala654, Val656, Trp659, Tyr662, Asp663, Tyr666, Arg669, Asn710, Val711, His740, Tyr752 et Tyr760.

Le tableau suivant montre les résultats de docking moléculaire de tous les inhibiteurs du DPP4 disponibles dans la PDB dans le site actif de l'enzyme.

Tableau V. 2 : Les valeurs d'affinité des complexes DPP4-inhibiteurs étudiés.

Nom chimique de l'inhibiteur	Code d'inhibiteur	Affinité (M ⁻¹)
[(2S,4S)-4-{4-[1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidin-2-yl](1,3-thiazolidin-3-	W94	2.90

yl)methanone		
1-(cis-1-phenyl-4-{{(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl}oxy} cyclohexyl)methanamine	2KS	4.06
2-{{3-(aminomethyl)-2-(2-methylpropyl)-1-oxo-4-phenyl-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl}oxy}acetamide	LUI	6.04
1-methylamine-1-benzyl-cyclopentane	007	3.63
2-amino-3-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-butan-1-one	A3M	4.04
1,3-thiazolidin-3-yl[(2S,4S)-4-{4-[2-(trifluoromethyl)quinolin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrrolidin-2-yl]methanone	W61	4.43
N-[2-({2-[(2S)-2-cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl}amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxamide	SKK	2.65
7-amino-6-(aminomethyl)-5-(2-bromophenyl)-1,3-dimethylpyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione	OWG	3.52
1-[cis-4-(aminomethyl)-4-(3-chlorophenyl)cyclohexyl]piperidin-2-one	2KV	3.35
2-({2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-methyl-6,9-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-1H-imidazo[1,2-a]purin-1-yl}methyl)-4-fluorobenzonitrile	6AJ	10.30
(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorophenyl)-5-(7H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8(9H)-yl)oxan-3-amine	6DG	2.71
(2~{S},3~{R})-8,9-dimethoxy-3-[2,4,5-tris(fluoranyl)phenyl]-2,3-dihydro-1~{H}-benzo[f]chromen-2-amine	HL1	5.24
2-[[6-[(3~{R})-3-azanylpiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-bis(oxidanylidene)pyrimidin-1-yl]methyl]-4-fluoranyl-benzenecarbonitrile	6RL	7.34
2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-(but-2-yn-1-yl)-5-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-one	75N	8.39

2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-(but-2-yn-1-yl)-6-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-6,7,8,9-tetrahydro pyrimido[2,1-b]purin-4(3H)-one	75L	4.21
4-({2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-(but-2-yn-1-yl)-4-oxo-3,4-dihydro-5H-imidazo[2,1-b]purin-5-yl}methyl) benzonitrile	75M	7.42
(R)-4-((R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl)-3-(tert-butoxymethyl)piperazine-2-one	8VU	5.99
(2S,3R)-2-amino-9-methoxy-3-(2,4,5-trifluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-naphtho[2,1-b]pyran-8-carbonitrile	9EL	4.18
2-{{(1r,3s,5R,7S)-3-hydroxytricyclo[3.3.1.1~3,7~]decan-1-yl}amino}-1-{{(2S)-2-[(E)-iminomethyl]pyrrolidin-1-yl} ethan-1-one	LF7	2.49
4-[(3R)-3-{{2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl}amino}butyl] benzamide	U1N	5.93
(2R)-4-(2-benzoyl-1,2-diazepan-1-yl)-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine	KR2	4.20
2-({2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4h)-yl}methyl)benzonitrile	SY1	5.27
N-(trans-4-{{(1S,2S)-2-amino-3-[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-methyl-3-oxopropyl}cyclohexyl)-n-methylacetamide	277	4.68
(3R,4S)-1-[6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidin-3-amine	PZF	5.27
2-[(2-{{(2S,4S)-2-[(R)-(5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)(hydroxy)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-2-oxoethyl) amino]-2-methylpropan-1-ol	13Z	3.87
(2R)-4-[(8R)-8-methyl-2-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7(8h)-yl]-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine	448	6.52
(2S,3S)-3-amino-4-[(3s)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]-n,n-	524	8.85

dimethyl-4-oxo-2-(trans-4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylcyclohexyl) butanamide		
(2S,3S)-3-amino-4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethyl-4-oxo-2-(trans-4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-ylcyclohexyl)butanamide	474	7.20
N-(4-[[{(2R)-3-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-1,3-thiazolidin-2-yl}carbonyl)amino]methyl]phenyl)-D-valine	AZV	2.90
3-(aminomethyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-6-(2-methoxyethyl)-2-methyl-5,6-dihydro-7H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-7-one	KXB	4.79
{(2S,4S)-4-[4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}(1,3-thiazolidin-3-yl) methanone	M51	4.12
5-(aminomethyl)-6-(2,4-dichlorophenyl)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)pyrimidin-4-amine	5AP	2.84
(2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-2-amine	715	3.20
(2R)-N-[(2R)-2-(dihydroxyboryl)-1-l-prolylpyrrolidin-2-yl]-N-[(5R)-5-(dihydroxyboryl)-1-l-prolylpyrrolidin-2-yl]-l-prolinamide	BPR	2.61
N-({(2S)-1-[(3R)-3-amino-4-(2-fluorophenyl)butanoyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)benzamide	FPB	6.73
2-[(R)-3-amino-4-(2-fluoro-phenyl)-butyryl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid amide	008	4.99
6-(4-{{(1S,2S)-2-amino-1-[(dimethylamino)carbonyl]-3-[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]-3-oxopropyl}phenyl)-1H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-4-ium	S14	8.25
(2S,3S)-3-{3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-	3TP	6.30

yl)-1-oxo-1-pyrrolidin-1-ylbutan-2-amine		
(3R)-4-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,4-diazepan-2-one	872	6.16
(3R)-4-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-methyl-1,4-diazepan-2-one	565	5.80
8-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-yn-1-yl-3-methyl-1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione	356	5.77
(3R,4R)-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1-(quinoxalin-2-ylcarbonyl)pyrrolidin-3-amine	34Q	6.19
(2S,3S)-4-cyclopropyl-3-[(3R,5R)-3-[2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazolidin-5-yl]-1-[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-oxobutan-2-amine	315	4.26
7-(aminomethyl)-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile	7AC	2.12
4'-[(1R)-1-amino-2-(2,5-difluorophenyl)ethyl]biphenyl-3-carboxamide	605	6.15
4-({4-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-1,4-diazepan-1-yl}carbonyl)benzoic acid	AJH	3.97
2-(4-[(3S,5S)-5-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]piperazin-1-yl)pyrimidine	PF2	4.61
2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl}methyl)benzotrile	T22	5.17
7-(2-chlorobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione	RUF	2.83
2-({8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7H-purin-7-yl}methyl)benzotrile	XIH	5.69
2-({2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-bromo-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl}methyl)benzotrile	RUM	2.68

(7R,8R)-8-(2,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydroimidazo [1,2-a:4,5-c']dipyridin-7-amine	361	3.59
(2R,3R)-7-(methylsulfonyl)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)- 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]benzimidazol-2-amine	677	4.85
N-({(2S)-1-[(3R)-3-amino-4-(3-chlorophenyl)butanoyl] pyrrolidin-2-yl}methyl)-3-(methylsulfonyl)benzamide	PS4	6.89
(4S)-1-[(2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11 b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl]-4- (fluoromethyl)pyrrolidin-2-one	B1Q	6.72
(2S,3S,11bS)-3-[3-(fluoromethyl)phenyl]-9,10-dimethoxy -1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a] isoquinolin-2- amine	23Q	9.68
5-(aminomethyl)-2-methyl-4-(4-methylphenyl)-6-(2- methylpropyl) pyridine-3-carboxic acide	10T	5.86
[5-(aminomethyl)-6-(2,2-dimethylpropyl)-2-ethyl-4-(4- methylphenyl) pyridin-3-yl]acetic acide	01T	5.52
(2S, 3R, 11bR)-3-butyl-9,10-dimethoxy-1, 3, 4,6,7,11b- hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-amine	B2Q	6.37
(2S, 3S)-3-{3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl) phenyl]-1, 2,4- oxadiazol-5-yl}-1-cyclopentylidene-4-cyclopropyl-1- fluorobutan-2-amine	317	7.69
1-biphenyl-2-ylmethanamine	B2Y	5.85

Parmi les molécules étudiées, les composés 6AJ, 23Q et 524 avec les meilleures affinités envers la DPP4, se présentent comme des inhibiteurs puissants de cette cible enzymatique (Tableau V.2).

2.1. Complexe 4A5S-inhibiteur 6AJ

Le composé 6AJ dont le nom chimique (2-({2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-methyl-6,9-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-1H-imidazo[1,2-a]purin-1-yl}methyl)-4-fluorobenzonitrile) est considéré comme le meilleur inhibiteur de la DPP4. L'analyse visuelle montre que ce composé établit quatre liaisons hydrogènes avec les résidus de site actif (Figure V.1).

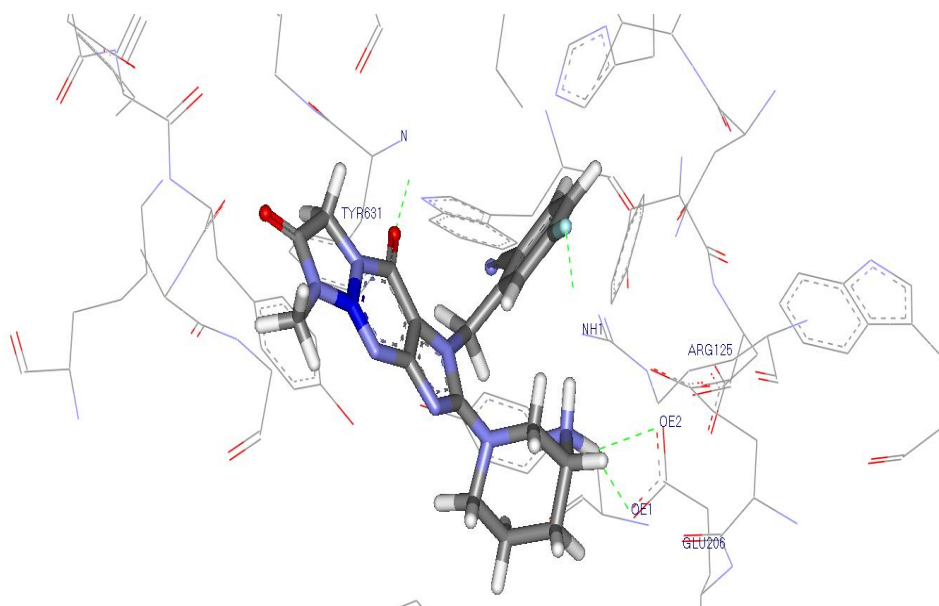


Figure V. 1. Mode de liaison du composé 6AJ avec le site actif de la DPP4. Les tirets verts discontinus représentent les ponts hydrogènes.

L'analyse réalisée par Surflex-dock a permis d'identifier aisément les résidus jouant un rôle critique dans la formation et la stabilité des complexes DPP4-Inhibiteurs, c'est-à-dire ceux contribuant de façon importante et constante à l'affinité. Les résidus clés sont ceux qui constituent l'essentiel du site de liaison, à savoir Arg125, Glu206, Tyr631[5].

Dans le tableau suivant nous avons résumé les paires d'atomes interagissant dans ces liaisons:

Tableau V. 3. Les quatre ponts hydrogène formés par le composé 6AJ et les résidus du site actif de la DPP4.

Liaisons hydrogènes	Atomes du ligand 6AJ	Atomes et résidus du site actif
1	N3-H	OE1-Glu206
2	N3-H	OE2-Glu206
3	O1	NH-Tyr631
4	F	NH-Arg125

Il est très important de souligner que l'inhibiteur 6AJ est stabilisé également au sein du site actif de la DPP4 par des interactions hydrophobiques (Figure V.1).

2.2. Complexe 4A5S-inhibiteur 23Q

Dans le cas de l'inhibiteur 23Q, le complexe enzyme-inhibiteur donne une énergie de liaison affinité de $9.68M^{-1}$. Son orientation dans le site de liaison de la DPP4 est représentée sur la figure V.2.

L'inhibiteur 23Q forme par l'intermédiaire de sa fonction amine des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau HOH1799, HOH1295 et HOH928 présentes dans le site actif, ces molécules d'eau assurer un relai entre ce ligand et le résidu Glu408 du site d'interaction (Figure V.II).

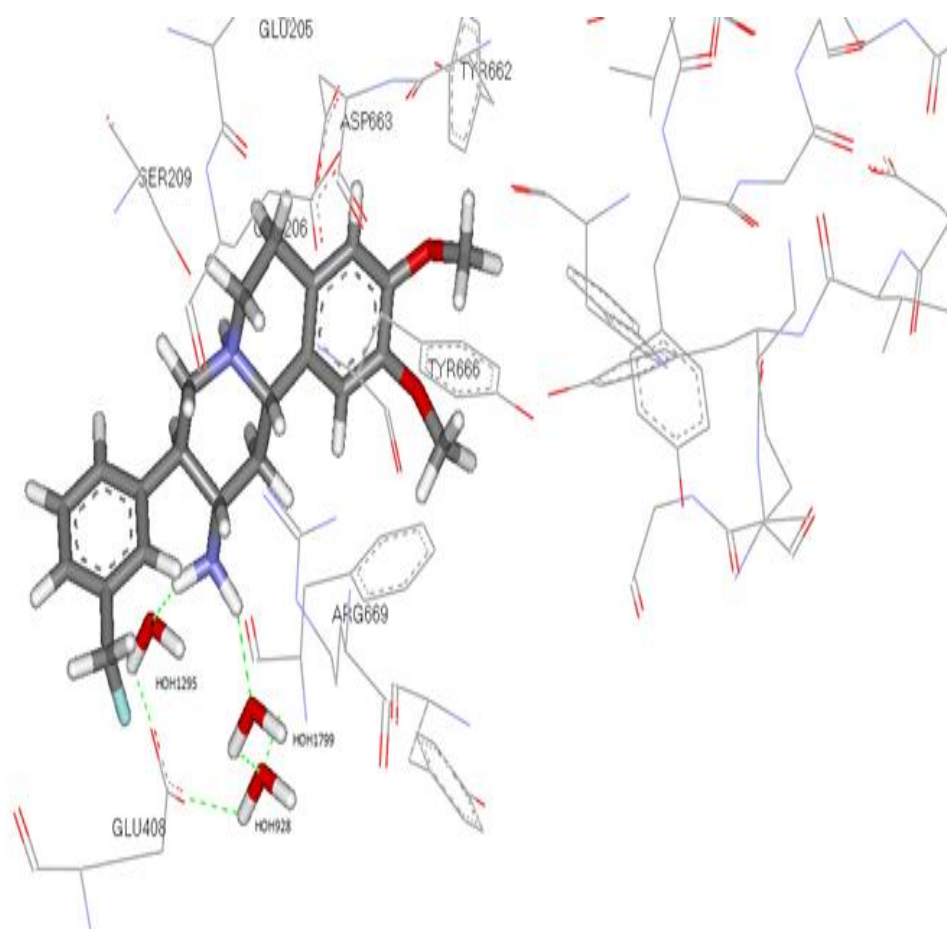


Figure V.2 : Résultat de docking de l'inhibiteur23Q avec le site actif de la DPP4.

De nombreuses interactions de type hydrophobe assurent également la stabilité du complexe DPP4-composé 23Q (Figure V.2).

2.3. Complexe 4A5S-inhibiteur 524

Parmi les molécules étudiées, le composé 524 avec affinité envers la DPP4 de $8.85 M^{-1}$, se présentent comme un inhibiteur puissant de cette enzyme. Cette affinité se caractérise par la présence de deux ponts hydrogènes avec le Glu206 et deux ponts avec la molécule d'eau HOH1639, ces ponts sont représentés dans le tableau V.4 et la figure V.3 ci-dessous.

Tableau V.4. Les liaisons hydrogènes formées par le ligand 524.

Liaisons hydrogènes	Atomes du ligand 524	Atomes et résidus du site actif
1	N-H	OE1-Glu206
2	N-H	OE2-Glu206
3	O	H-H ₂ O1639
4	N	H-H ₂ O1639

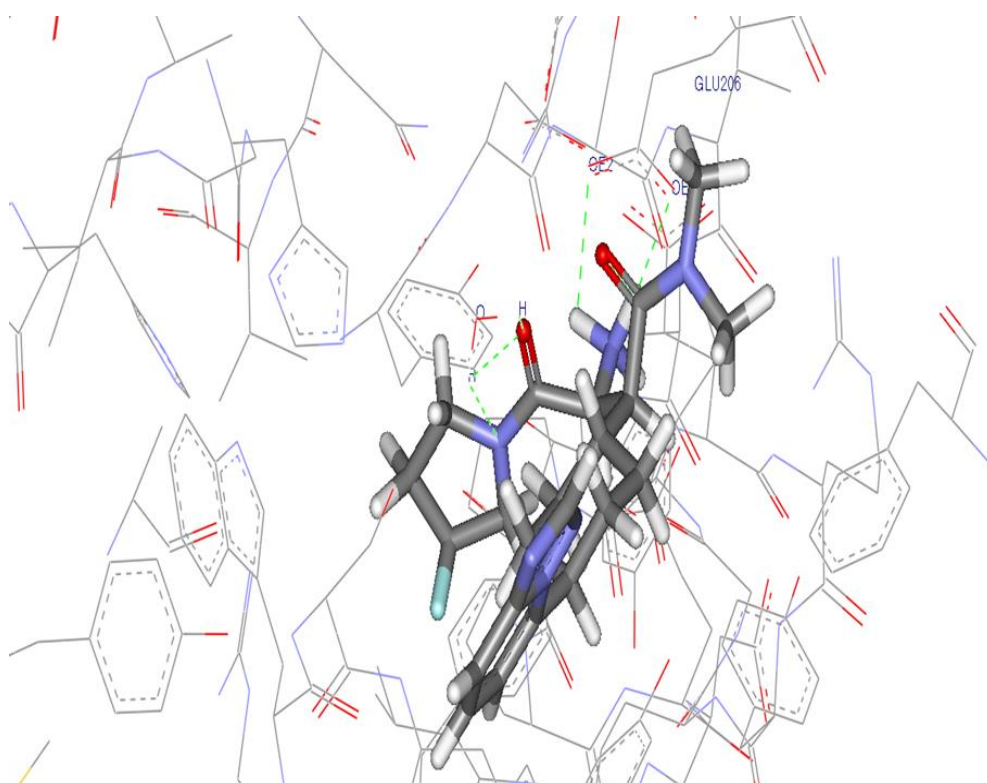


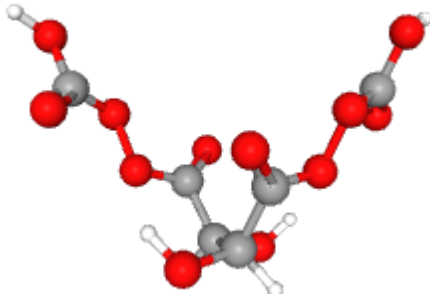
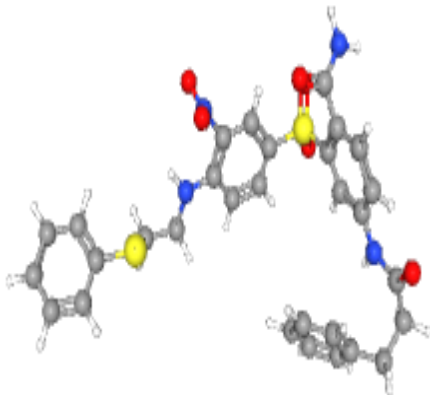
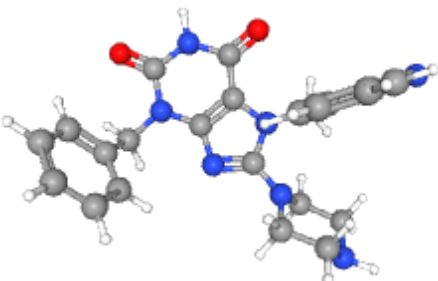
Figure V.3. Résultat de docking de composé 524 avec la DPP4.

3. Proposition de nouveaux inhibiteurs de la DPP4

Afin d'améliorer l'activité inhibitrice des composés 3AJ, Q23 et 524 et de découvrir de nouveaux inhibiteurs plus puissants de la DPP4, nous avons utilisé la méthode du criblage virtuel par docking moléculaire d'une collection de 471 similaires de l'inhibiteur 3AJ avec 80 % de similarité, de 257 similaires de l'inhibiteur 23Q avec 90 % de similarité et 127 molécules chimiques dérivées de composé 524 avec un taux de similarité de 90 %. Ces similaires sont téléchargés à partir de la banque de données PubChem et les résultats de leur docking par Surflex-dock sont présentés dans les annexes 1, 2 et 3.

Ce criblage fait ressortir les composés présentés dans le tableau V.5 suivant comme nouveaux inhibiteurs théoriquement puissants envers notre cible enzymatique.

Tableau V. 5. Données chimiques et structurales des meilleurs composés criblés.

Code d'inhibiteur	Affinité (M ⁻¹)	Nom chimique	Structure
CID-140083318	5.67	dicarboxy2,3-dihydroxybutanediperoxoate	
CID-141486688	8	2-[3-nitro-4-(2-phenylsulfanyl ethylamino)phenyl]sulfonyl-4-(3phenylpropanoylamino) benzamide	
CID-10181799	8.54	2-[(3-benzyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-7-yl)methyl]benzonitrile	

Les résultats de docking montrent que les composés criblés par la méthode de docking moléculaire ont des orientations différentes dans les poches de liaison de la DPP4 en raison de leur diversité sur leur composition atomique et leurs propriétés physico-chimiques. La

visualisation des différentes interactions ainsi que le positionnement de ces inhibiteurs au sein du site actif de la DPP4 a été réalisée à l'aide des programmes ViewerLite 4.2.

- **Complexe CID10181799-DPP4**

Parmi les similaires de composé 6AJ étudiés, le composé CID10181799 a montré le score de docking le plus élevé.

La visualisation des résultats du docking par Surflex-dock montre que le composé CID10181799 dont le nom chimique 2-[(3-benzyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-7-yl)méthyl] benzonitrile forme deux liaisons hydrogènes avec les acides aminés Glu206 et Tyr631 de site actif. Dans la figure V.4 suivante nous avons résumé les paires d'atomes interagissant dans ces interactions.

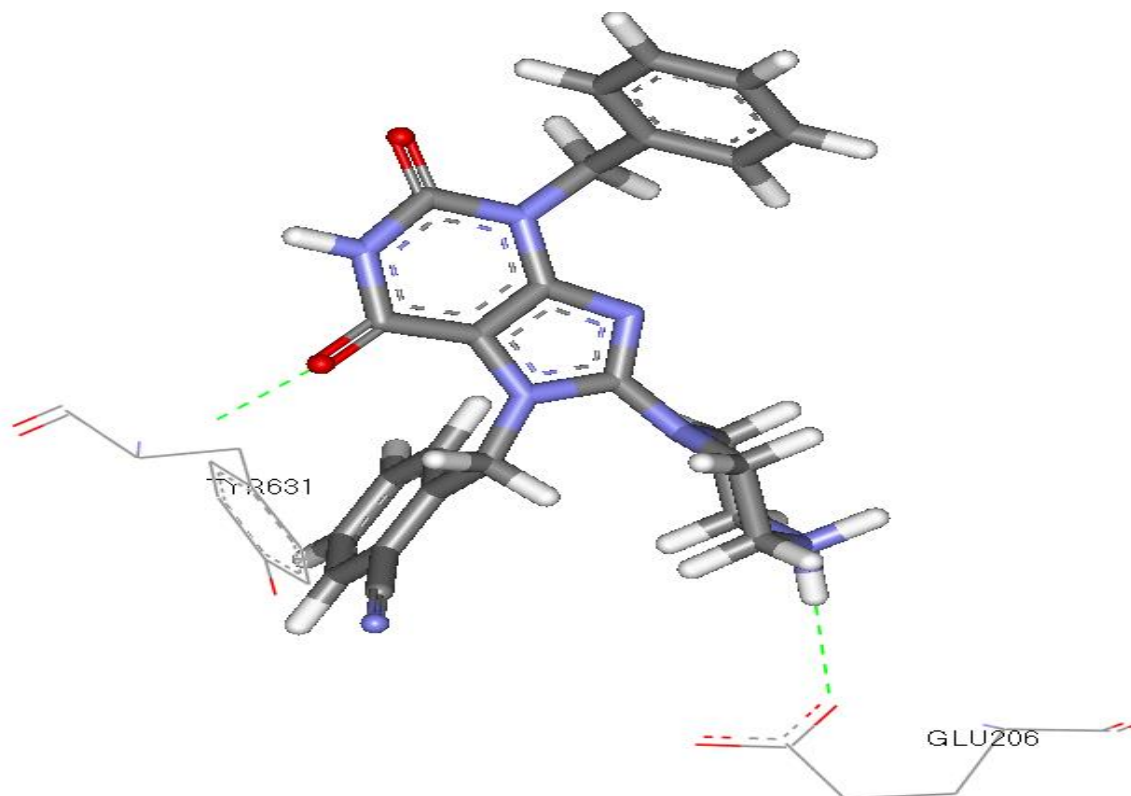


Figure V. 4 : Analyse visuelle par ViewerLite du mode d'interaction de composé CID10181799 avec le site actif de la DPP4.

- **Complexe CID140083318-DPP4**

Dans le cas de docking des dérivés de l'inhibiteur 524, le meilleur résultat est donné par le composé CID140083318. L'analyse visuelle montre que ce composé est stabilisé par la formation de sept ponts hydrogènes avec les acides aminés Tyr631, Gly632, Val546, Gly628, Trp629 et Lys554.

Malgré le nombre élevé d'interactions entre cet inhibiteur et le site actif de l'enzyme (Figure V.5), ce composé présente une affinité de 5.67 M^{-1} seulement. Cela est certainement dû à certaines de ces liaisons qui ont une énergie très faible.

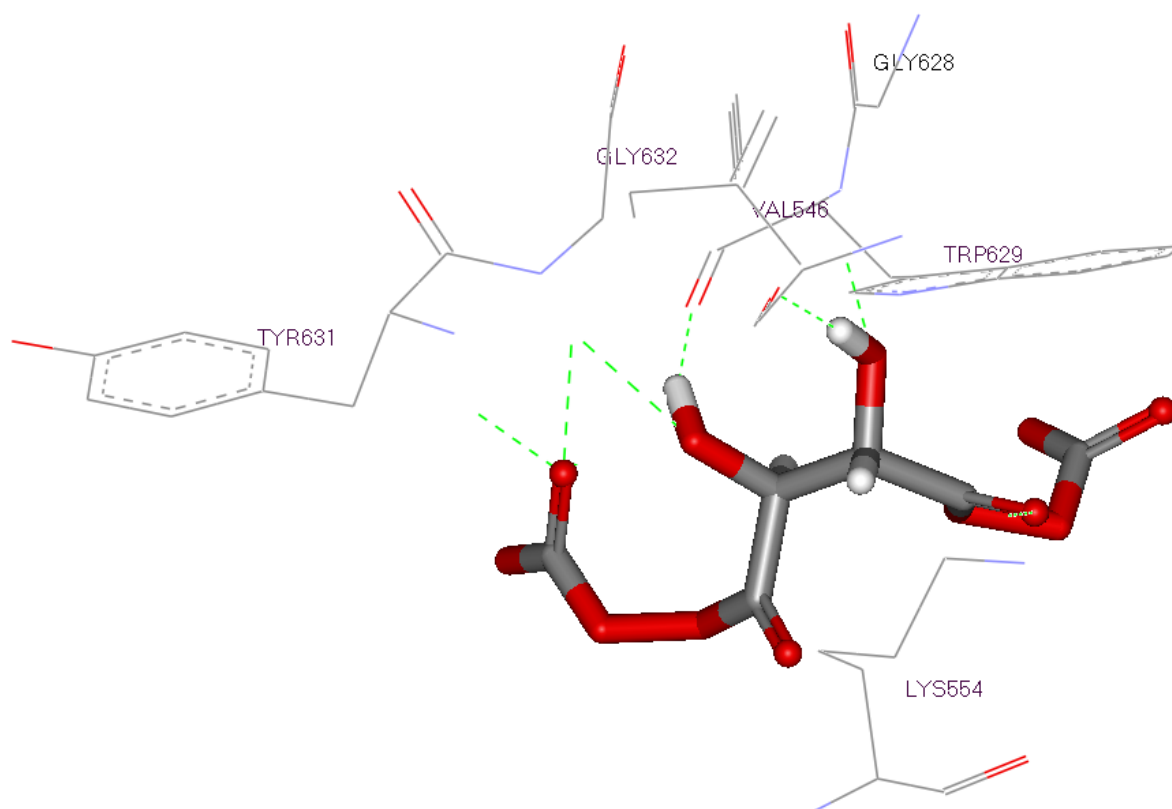


Figure V.5: La pose amarrée de composé CID140083318 dans la poche de liaison de la DPP4.

- **Complexe CID14186688-DPP4**

Le docking avec Surflex-dock, nous a permis calculer l'affinité de 127 similaires du composé 23Q provenant de la banque PubChem. D'après les résultats de l'annexe 3, le similaire CID14186688 présente la meilleure affinité par apport aux composés criblés.

Cette affinité est traduite par la formation de différentes liaisons entre l'enzyme et cet inhibiteur. L'analyse visuelle montre que ce composé est stabilisé par la formation de sept ponts hydrogènes avec les résidus de Tyr631, Lys554, Asp545, Ser630 et Trp629 de site actif. Dans la figure V.5 ci-dessous nous avons résumé ces différents ponts.

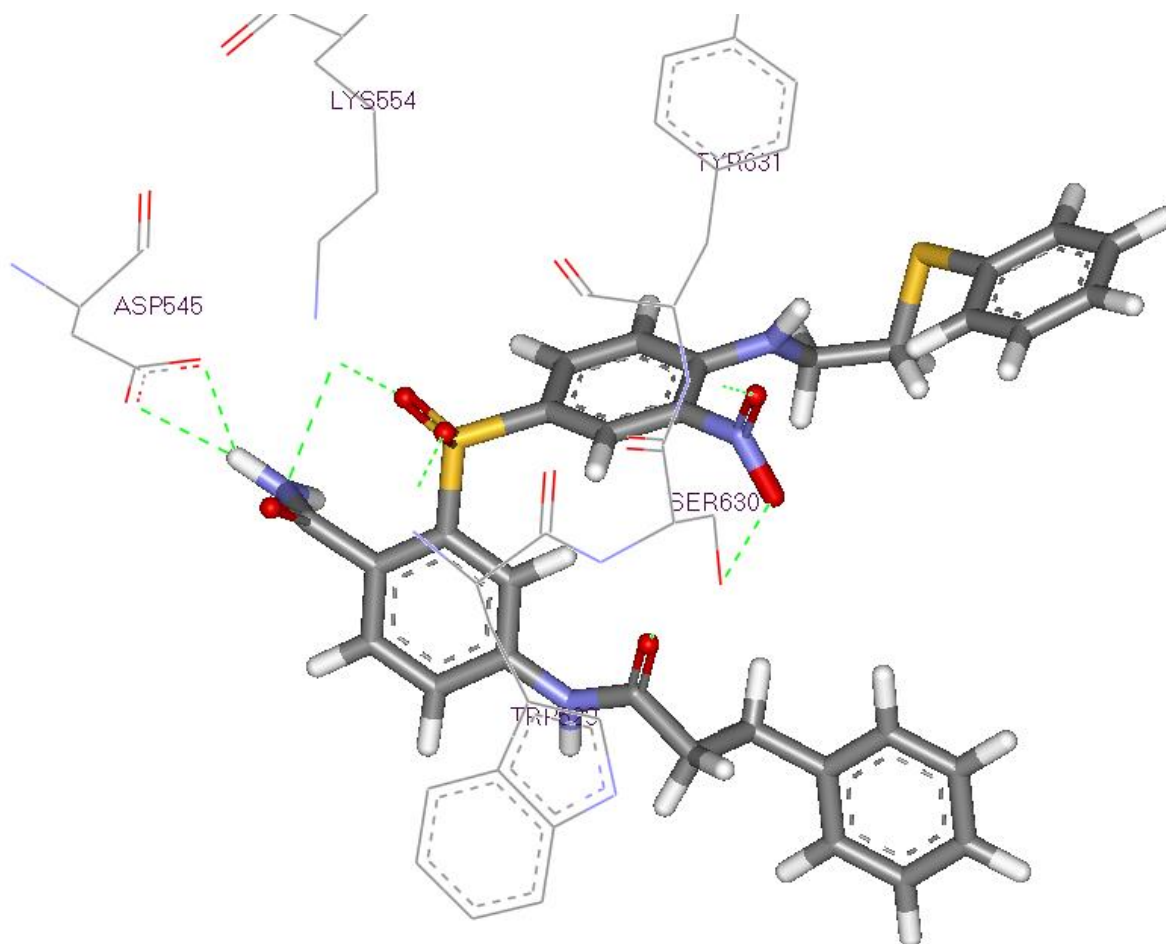


Figure V.6 Résultat de docking de composé CID14186688 avec la DPP4.

4. Prédiction des propriétés physicochimiques des nouveaux composés proposés

Cette démarche est basée essentiellement sur la règle de cinq de Lipinski, et les critères de cette règle sont admis comme conditions générales pour une bonne biodisponibilité.

Cette étude computationnelle a été effectuée pour estimer la solubilité, l'absorption et la perméabilité des meilleurs composés prédits par l'amarrage moléculaire en utilisant Surflex-dock et les valeurs évaluées sont décrites dans le tableau qui suit.

Tableau V.6: Critères de la règle de Lipinski pour les composés de base et leurs dérivés.

Composés	Poids moléculaire (g/mol)	Log P	Donneur d'H	Accepteur d'H	Nombre de liaisons rotatives
6AJ	436.4	0.7	1	8	3
23Q	797	8.5	2	11	15
524	148.07	-1.2	3	6	3
CID10181799	441.5	2	2	6	5
CID141486688	604.7	5.2	3	8	12
CID140083318	270.1	-0.9	4	12	9

Les résultats du tableau V.6 ont montrés que les meilleurs composés prédits par criblage virtuel répondent à la règle de Lipinski, on a pu observer que les propriétés des trois composés proposés étaient conformes aux critères de cette règle. Ils avaient de bonnes propriétés ce qui indique que ces inhibiteurs peuvent être utilisés comme antidiabétiques et administrés par voie orale sans poser de problème de biodisponibilité.

Références bibliographiques

- [1] Boularot A., Giglione C., Petit S., Duroc Y., Alves de Sousa R., Larue V., Cresteil T., Dardel F., Artaud I., Meinnel T. 2007. Discovery and refinement of a new structural class of potent peptide deformylase inhibitors. *J Med Chem.* **50**: 10–20
- [2] Boucherit H., Chikhi A., Bensegueni A., Merzoug A., Hioual K.S., Mokrani E.H. 2014. Theoretical study of the interactions involved in the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* methionine aminopeptidase by several molecules. *Computational Biology and Bioinformatics.* **2**, 63-73.
- [3] Merzoug A., Mermoum S., Khaled S., Chikhi A., Bensegueni A., Boucherit H. 2015. Theoretical study of the interactions involved in the inhibition of *Staphylococcus aureus* peptide deformylase by GSK1322322 derivatives. *Journal Academica.* **5**, 16-29.
- [4] Khaldi S., Ihoual M. 2020. Etude *in silico* de l'inhibition de la dipeptidyl peptidase 4. Mémoire de Master en Biochimie appliquée. Algérie: Centre Universitaire AbdelHafid Boussouf-Mila, 92p.
- [5] Boubekeur H. 2018. Activités biologiques d'*Helichrysum stoechas*. Thèse de doctorat en science. Algérie: Université Ferhat Abbas-Sétif, 134p.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce mémoire de master avait pour but l'identification *in silico* de nouvelles structures hypothétiques agissant comme nouveaux inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 dans le domaine de traitement de diabète type 2. Afin d'atteindre cet objectif nous sommes passés par plusieurs étapes.

Dans un premier temps, nous avons testé la fiabilité du programme Surflex-dock utilisé dans ce travail. Pour cela nous avons évalué la capacité de ce programme à reproduire les affinités expérimentales. L'étude de la corrélation entre l'activité expérimentale et l'affinité prédite par le docking moléculaire a permis de conclure que Surflex-dock est un programme hautement performant.

Dans la deuxième partie, nous avons pu élucider les mécanismes d'interaction entre la DPP4 et ses divers inhibiteurs tirés de la PDB par visualisation des différents liaisons mis en jeu. Les résultats montrent que les composés 6AJ, 524 et 23Q possèdent le meilleur effet inhibiteur de l'enzyme DPP4.

Dans une troisième partie, nous avons tenté d'identifier de nouveaux inhibiteurs grâce à l'approche de criblage virtuel par docking moléculaire des collections de similaires chimiques issus de la base de données PubChem. Cette étude a fait ressortir les composés CID140083318, CID10181799 et CID141486688 comme des nouveaux inhibiteurs pour la DPP4.

Les potentialités biologiques de ces composés proposés sont enfin vérifiées par leurs propriétés pharmaco-chimiques, ceux-ci sont conformes aux critères imposés par la règle de Lipinski. De ce fait, on peut dire que les résultats obtenus sont encourageants et peuvent contribuer à la découverte de nouveaux antidiabétiques.

Dans le prolongement de ce travail, il conviendrait de tester *in vitro* l'activité inhibitrice de ces composés proposés vis-à-vis de la DPP4 et d'essayer d'optimiser leur structure afin d'améliorer leur affinité et leurs propriétés pharmacocinétiques.

Annexes

Annexe 1 : Liste des résultats de docking des similaires de composé 6AJ dans la DPP4.

Code	Affinité (M ⁻¹)	Nom chimique
CID-1416571	4.83	8-Cyclopentylamino-3-methyl-7-(2-methyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
CID_4916513	5.11	1-[(4-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethyl-8-(3-phenylpropylamino)purine-2,6-dione
CID_3164081	3.07	8-(cyclohexylamino)-3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_7109415	3.43	diethyl-[2-[[7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methyl-2,6-dioxopurin-8-yl]amino]ethyl]azanium
CID_6914643	8.13	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_9800721	8.11	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_90936492	3.37	2-[(1S)-1-(8-chloro-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl)ethyl]benzotrile
CID_9843933	8.25	8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_10002094	5.42	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(cyanomethyl)-1-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_123580188	3.83	3-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-4-oxo-7,8-dihydroimidazo[2,1-b]purin-5-yl]methyl]benzotrile
CID_10033599	7.87	2-[[8-[(3R)-3-aminocyclopentyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10047412	7.49	7-[(E)-but-2-enyl]-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxo-8-piperazin-1-ylpurine-2-carbonitrile
CID_10084339	5.02	[(1S,2R,5S)-5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexyl] 5-oxopyrrolidine-2-carboxylate
CID_10132817	6.37	8-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-7-benzyl-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_10139115	5.34	2-[[3-benzyl-8-(1,4-diazepan-1-yl)-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10177741	5.82	2-[[8-(1,4-diazepan-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10181799	8.54	2-[(3-benzyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10199711	5.15	2-[[8-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10201448	6.6	2-[(3-methyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1-propylpurin-7-yl)methyl]benzotrile
CID_10222182	7.66	2-[[8-(1,4-diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10227849	5.89	2-[(3-benzyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1-propylpurin-7-yl)methyl]benzotrile
CID_10273720	3.14	2-[[8-(1,4-diazepan-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxo-1-propylpurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10293099	7.89	2-[(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10300285	4.73	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10300463	4.1	2-[[3-benzyl-8-(1,4-diazepan-1-yl)-2,6-dioxo-1-propylpurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10319613	7.57	8-[[[(1S,2R)-2-aminocyclohexyl]amino]-7-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_10319723	4.52	7-butan-2-yl-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxo-8-piperazin-1-ylpurine-2-carbonitrile
CID_10341903	3.69	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-methyl-2,6-dioxo-3-prop-2-ynylpurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10343024	4.51	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-(2-methoxyethyl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10387352	6.97	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-methyl-2,6-dioxo-3-prop-2-enylpurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_10456621	3.15	8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-[[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_11152706	6.26	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-9-methyl-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_11155304	4.84	4-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzene-1,2-dicarbonitrile
CID_11199285	3.28	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-methyl-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_11213067	5.54	4-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-3-fluorobenzotrile
CID_11282342	4.55	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-3-fluorobenzotrile

CID_11282575	2.76	2-[[2-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-6-oxo-9-propan-2-yl-8-(trifluoromethyl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_11305463	4.15	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-4-fluorobenzotrile
CID_11372298	5.15	2-[[2-amino-6-oxo-9-propan-2-yl-8-(trifluoromethyl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_11384916	5.51	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_11396739	4.19	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-5-fluorobenzotrile
CID_11419699	4.53	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzene-1,3-dicarbonitrile
CID_11430833	5.94	5-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-2-fluorobenzotrile
CID_11441315	5.38	7-but-2-ynyl-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxo-8-piperazin-1-ylpurine-2-carbonitrile
CID_11487925	6.72	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-cyclopropyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_11552117	5.68	2-[[8-(2-aminoethoxy)-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_11683173	4.58	2-[[8-[(2S)-2-aminopropyl]-methylamino]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_11987865	7.17	2-[[2-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-methyl-4,6-dioxopyrrolo[3,4-d]imidazol-3-yl]methyl]benzotrile
CID_12106101	3.2	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzene-1,3-dicarbonitrile
CID_16721117	4.22	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-methyl-4,6-dioxopyrrolo[3,4-d]imidazol-3-yl]methyl]benzotrile
CID_17950254	4.99	2-[1-(3-methyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_20767675	5.56	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_20767682	7.35	2-[[8-(3-aminoazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_21114245	3.17	2-[1-[8-(1,4-diazepan-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]butyl]benzotrile
CID_21114276	3.64	2-[1-[8-(1,4-diazepan-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_22029468	4.16	2-[(7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_22029856	6.81	2-[[3-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl]purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_22029885	6.55	2-[(7-but-2-ynyl-1-methyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-3-yl]methyl]benzotrile
CID_22508569	4.3	2-[1-[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_22508582	8.4	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_22508587	4.04	2-[1-[8-(3-aminoazepan-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_22508613	2.41	2-[1-[8-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_22508623	6.18	2-[[8-(3-aminoazepan-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_22508653	4.61	[1-[7-[(2-cyanophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]pyrrolidin-3-yl]carbamic acid
CID_22508661	5.5	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_23070664	7	2-[(7-but-2-ynyl-2-methoxy-6-oxo-8-piperazin-1-yl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_23070666	4.1	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurine-2-carbonitrile
CID_23070668	3.42	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-2-methoxy-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_23070701	5.6	2-[[7-but-2-ynyl-2-(dimethylamino)-6-oxo-8-piperazin-1-yl]purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_23070810	3.84	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-1-[(4-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurine-2-carbonitrile
CID_23070970	3.93	[7-but-2-ynyl-2-chloro-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-8-yl] piperazine-1-carboxylate
CID_23083624	2.27	2-[1-(3-methyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-7-yl]butyl]benzotrile
CID_23083669	2.58	2-[1-(3-benzyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-7-yl]butyl]benzotrile
CID_23083671	6.61	2-[[7-benzyl-8-(1,4-diazepan-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_23083689	1.64	2-[1-[3-benzyl-8-(1,4-diazepan-1-yl)-2,6-dioxopurin-7-yl]butyl]benzotrile

CID_23527113	3.47	8-(cyclohexylamino)-1,3-dimethyl-7-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purine-2,6-dione
CID_23527119	1.63	8-(cyclohexylamino)-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_25189890	4.81	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_57407189	4.00	2-[[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-but-2-ynyl-4-oxo-7,8-dihydroimidazo[2,1-b]purin-5-yl]methyl]benzotrile
CID_57425456	5.86	2-[[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-6-oxo-7-propan-2-ylpurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_57425458	6.32	2-[[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-6-oxo-9-propylpurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_57425459	3.87	2-[[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-6-oxo-7-propylpurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_57425460	3.89	2-[[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-6-oxo-9-propan-2-yl-8-(trifluoromethyl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_57472738	3.79	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[7-but-2-ynyl-2-cyano-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_57499086	4.21	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)purin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_57514665	4.08	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-methyl-2,6-dioxo-3-propan-2-ylpurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_57519428	7.64	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-(cyanomethyl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_57519432	6.72	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-methyl-2,6-dioxo-3-(2-phenylethyl)purin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_57525671	7.11	2-[[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-benzyl-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_57525672	6.07	2-[[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-9-yl]methyl]benzotrile
CID_57565376	4.42	2-[[8-[(2-amino-2-methylpropyl)-methylamino]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-yl]methyl]benzotrile
CID_57565395	4.37	2-[[8-[2-aminoethyl(methyl)amino]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_57565421	4.12	2-[[8-[[2(2S)-2-aminopropyl]-methylamino]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-4-methylbenzotrile
CID_58638182	3.5	2-[(7-but-2-ynyl-2-isocyano-6-oxo-8-piperidin-1-yl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_58638190	4.44	2-[[7-but-2-ynyl-2-(dimethylamino)-6-oxo-8-piperidin-1-yl]purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_58638192	5.48	2-[[7-but-2-ynyl-2-isocyano-8-(3-methylpiperidin-1-yl)-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_58638294	4.24	2-[(7-but-2-ynyl-2-methoxy-6-oxo-8-piperidin-1-yl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_58821271	5.08	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_59106881	7.71	2-[[8-[(2-aminocyclohexyl)amino]-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_59106882	5.65	2-[[8-[(2-aminocycloheptyl)amino]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_59106897	6.97	2-[[8-[(2-aminocyclohexyl)amino]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_59106898	7.54	2-[[8-[[1(1S,2S)-2-aminocyclohexyl]amino]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_59423990	6.63	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-2-isocyano-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_59424026	6.75	4-[(7-but-2-ynyl-2-isocyano-6-oxo-8-piperazin-1-yl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_59424042	5.62	2-[(7-but-2-ynyl-2-isocyano-6-oxo-8-piperazin-1-yl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_59424074	4.24	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[7-but-2-ynyl-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-2-isocyano-6-oxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_59990723	3.37	2-[[8-[(3R)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_59990724	8.53	2-[[8-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_59990732	8.06	8-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-7-benzyl-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_59990733	4.03	8-[(3R)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-7-benzyl-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_59990735	3.65	8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_60130206	6.55	2-[[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-9-methyl-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile

CID_60130210	6.43	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-9-methyl-6-oxo-7H-purin-9-ium-1-yl]methyl]benzotrile
CID_66753629	3.06	2-[[8-chloro-1-methyl-2,6-dioxo-3-propan-2-ylpurin-7-yl)methyl]benzotrile
CID_66754060	5.13	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-methyl-2,6-dioxo-3H-purin-7-yl)methyl]benzotrile
CID_66767879	4.08	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-ethyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]benzotrile
CID_66895706	3.41	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_66953779	4.17	2-[1-[8-(3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2H-pyrrolo[2,3-c]pyrrol-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_66953782	4.07	2-[[8-(3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2H-pyrrolo[2,3-c]pyrrol-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl)methyl]benzotrile
CID_66962587	5.62	2-[1-[8-(2-aminoethoxy)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_67969052	6.59	4-[[2-amino-8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-6-oxopurin-1-yl)methyl]benzotrile
CID_68455603	4.06	[1-[7-but-2-ynyl-2-chloro-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamic acid
CID_68456521	4.39	[1-[7-but-2-ynyl-2-cyano-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamic acid
CID_68637399	6.07	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-9-yl)methyl]benzotrile
CID_68638337	5.86	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-6-oxo-7-propan-2-ylpurin-1-yl)methyl]benzotrile
CID_68638347	3.87	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-6-oxo-7-propylpurin-1-yl)methyl]benzotrile
CID_68638510	6.32	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-6-oxo-9-propylpurin-1-yl)methyl]benzotrile
CID_68688566	5.86	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-cyclopropyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]benzotrile
CID_68857247	4.91	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]-5-fluorobenzotrile
CID_68857746	3.23	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]-5-fluorobenzotrile
CID_68857963	4.42	4-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]-3-fluorobenzotrile
CID_68858228	6.27	2-[2-[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-6-oxopurin-2-yl]ethyl]benzotrile
CID_68858727	8.36	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-methyl-6-oxo-2-(2-phenylethyl)purin-7-yl)methyl]benzotrile
CID_68859221	2.56	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-6-oxopurin-2-yl]amino]acetamide
CID_68859497	4.91	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-6-oxopurin-2-yl]amino]-N-ethylacetamide
CID_68859622	6.79	4-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]-2-fluorobenzotrile
CID_68859623	6.79	4-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]-2-fluorobenzotrile
CID_68859667	3.61	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-pyrrolidin-1-ylpurin-6-one
CID_68859780	4.48	5-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]-2-fluorobenzotrile
CID_68859856	4.74	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]-3-fluorobenzotrile
CID_68859921	4.83	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]-4-fluorobenzotrile
CID_68859973	7.56	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-2-(benzylamino)-1-methyl-6-oxopurin-7-yl)methyl]benzotrile
CID_68860855	4.15	3-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-6-oxopurin-2-yl]amino]propanenitrile
CID_68860962	5.1	4-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]benzene-1,2-dicarbonitrile
CID_68861072	6.21	N-[2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-6-oxopurin-2-yl]amino]ethyl]acetamide
CID_68861287	3.76	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-6-oxopurine-2-carbonitrile
CID_68861338	3.66	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-6-oxopurin-2-yl]amino]-N,N-dimethylacetamide
CID_69055109	6.82	2-[[8-[(2S)-2-aminopropyl]amino]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]benzotrile
CID_69055111	6.98	2-[[8-(2-aminopropylamino)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]benzotrile

CID_69062841	5.19	2-[[8-[2-aminopropyl(methyl)amino]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_69136322	6.21	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[7-[(2-cyanophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]pyrrolidin-3-yl]carbamate
CID_69136612	1.77	2-[(1 <i>R</i>)-1-[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_69137028	6.78	2-[(1 <i>R</i>)-1-[8-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_69137096	4.1	2-[(1 <i>S</i>)-1-[8-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_69542307	4.36	2-[1-(7-but-2-ynyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-3-yl]ethyl]benzotrile
CID_69760316	4.19	4-[7-but-2-ynyl-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-2-(dimethylamino)-6-oxopurin-8-yl]piperazine-1-carboxylic acid
CID_69861652	6.94	2-[1-[8-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocyclohexyl]amino]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_69862651	6.75	2-[1-[8-[(2-aminocyclohexyl)amino]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_3775599	3.23	8-(cyclohexylamino)-7-[(3-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_70029892	8.08	2-[[8-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocycloheptyl]amino]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_3781525	3.92	7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(pentylamino)purine-2,6-dione
CID_70030363	2.6	2-[[8-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocyclohexyl]amino]-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_3785354	5.66	1-[(2-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethyl-8-(pentylamino)purine-2,6-dione
CID_70030782	3.69	2-[[8-[(2-aminocycloheptyl)amino]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_3792040	2.9	8-(cyclopentylamino)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_70030784	3.58	2-[1-[8-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocycloheptyl]amino]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_3768516	5.69	7-[(3-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-[3-(methylamino)propylamino]purine-2,6-dione
CID_70030787	1.43	2-[1-[8-[(2-aminocycloheptyl)amino]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_3830179	5.89	8-(2-aminoethylamino)-7-[(3-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_70030791	8.27	2-[[8-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocycloheptyl]amino]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_3832405	5.81	8-[2-(ethylamino)ethylamino]-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_70859715	3.82	1-[(4-cyanophenyl)methyl]-7-ethyl-6-oxo-8-piperazin-1-ylpurine-2-carbonitrile
CID_3838090	5.11	1-[(4-cyanophenyl)methyl]-7-ethyl-6-oxo-8-piperazin-1-ylpurine-2-carbonitrile
CID_70859716	3.92	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-ethyl-2-methoxy-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_3929455	3.33	8-(3-aminopropylamino)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_70859721	3.78	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-7-ethyl-6-oxopurine-2-carbonitrile
CID_4263238	5.92	8-[2-(ethylamino)ethylamino]-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_4401574	4.26	1-[(3-fluorophenyl)methyl]-8-(hexylamino)-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_70859722	2.24	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-ethyl-6-oxo-1-(2-phenylethyl)purine-2-carbonitrile
CID_70859836	5.2	4-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-ethyl-2-methoxy-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_4554061	7.47	7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(2-piperidin-2-ylethylamino)purine-2,6-dione
CID_70859844	4.78	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[(4-cyanophenyl)methyl]-7-ethyl-6-oxopurine-2-carbonitrile
CID_4588984	2.1	7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(prop-2-enylamino)purine-2,6-dione
CID_70859864	3.56	1-[(2-cyanophenyl)methyl]-7-ethyl-6-oxo-8-piperazin-1-ylpurine-2-carbonitrile
CID_4977292	2.98	3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-8-(1-phenylethylamino)purine-2,6-dione
CID_70859914	3.28	1-[(3-cyanophenyl)methyl]-7-ethyl-6-oxo-8-piperazin-1-ylpurine-2-carbonitrile
CID_5130974	8.15	8-(3-aminopropylamino)-7-[(3-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_70859994	6.4	2-[[2-(dimethylamino)-6-oxo-8-piperazin-1-yl-7 <i>H</i> -purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_5133378	6.14	1-[(4-fluorophenyl)methyl]-8-(hexylamino)-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_71029671	1.92	<i>N</i> -[1-[3-ethyl-1-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-2,6-dioxopurin-8-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide
CID_5168730	5.65	1-[(4-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethyl-8-(pentylamino)purine-2,6-dione

CID_71029724	6.88	<i>N</i> -[1-[7-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide
CID_6485509	8.24	3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-8-piperazin-1-ylpurine-2,6-dione
CID_71029738	6.99	<i>N</i> -[1-[7-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide
CID_6958585	2.46	2-[[7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methyl-2,6-dioxopurin-8-yl]amino]ethyl-dimethylazanium
CID_71033541	4.56	2-[[8-[(2 <i>S</i>)-2-aminopropyl]-methylamino]-7-ethyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-4-methylbenzonitrile
CID_6964348	2.62	diethyl-[2-[[3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-2,6-dioxopurin-8-yl]amino]ethyl]azanium
CID_71033542	5.82	2-[[8-[2-aminoethyl(methyl)amino]-7-ethyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzonitrile
CID_7007256	4.93	2-[[7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]amino]ethylazanium
CID_71033543	3.73	2-[[8-[(2-amino-2-methylpropyl)-methylamino]-7-ethyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzonitrile
CID_7109382	5.22	2-[[7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]amino]ethyl-dimethylazanium
CID_71203742	3.66	2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-1-[(2,5-difluorophenyl)methyl]-5-ethyl-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_59106911	3.09	8-[(2-aminocyclohexyl)amino]-3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_71203747	4.6	2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-1-[(3-fluorophenyl)methyl]-5-methyl-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_59106919	3.05	8-[(2-aminocyclohexyl)amino]-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_71203748	7.2	2-[[2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-1-yl]methyl]-4-fluorobenzonitrile
CID_59424034	6.99	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-2-isocyano-1-(2-phenylethyl)purin-6-one
CID_71203749	3.87	2-[(2-bromo-5-ethyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-3-yl)methyl]-4-fluorobenzonitrile
CID_66753616	4.29	2-[(8-chloro-1-methyl-2,6-dioxo-3-prop-2-enylpurin-7-yl)methyl]benzonitrile
CID_71203752	5.87	2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-1-[[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-5-methyl-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_71203767	4.03	2-[[2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-ethyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-1-yl]methyl]-4-fluorobenzonitrile
CID_71203769	4.51	2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-1-[(2,5-difluorophenyl)methyl]-5-methyl-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_71203783	8.28	2-[[2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-1-yl]methyl]benzonitrile
CID_71203786	4.6	2-[(2-bromo-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-1-yl)methyl]benzonitrile
CID_71203800	3.25	2-[(2-bromo-5-ethyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-1-yl)methyl]-4-fluorobenzonitrile
CID_72199923	7.77	[(3 <i>R</i>)-1-[7-[(2-cyanophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]azanium
CID_73388199	5.93	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-2,6-dioxopurin-3-yl]methyl]benzonitrile
CID_73388308	5.14	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-1-[(2-cyano-5-fluorophenyl)methyl]-2,6-dioxopurin-3-yl]methyl]-4-fluorobenzonitrile
CID_73388309	5.79	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-1-[(2-cyano-6-fluorophenyl)methyl]-2,6-dioxopurin-3-yl]methyl]-3-fluorobenzonitrile
CID_75376682	3.26	8-[2-(4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_78035635	3.57	2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[(2,5-difluorophenyl)methyl]-5-ethyl-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_78035636	3.67	2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-ethyl-1-[[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_78035638	4.39	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-1-yl]methyl]-4-fluorobenzonitrile
CID_78035639	5.82	2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-5-methyl-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_78035642	4.08	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-ethyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-1-yl]methyl]-4-fluorobenzonitrile

CID_78035643	4.53	2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[(2,5-difluorophenyl)methyl]-5-methyl-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_78035649	8.3	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_89039624	2.19	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[2-chloro-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-7-ethyl-6-oxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_67564346	3.68	3-[(2-aminophenyl)methyl]-2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]- <i>N</i> -[(2-cyanophenyl)methyl]-5-(methylamino)imidazole-4-carboxamide
CID_90129655	6.38	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[(3 <i>R</i>)-1-[1-[(2-cyano-5-fluorophenyl)methyl]-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-2-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_90129658	2.76	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[(3 <i>R</i>)-1-[1-[(2-cyano-5-fluorophenyl)methyl]-5-ethyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-2-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_90129660	5.24	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[(3 <i>R</i>)-1-[1-[(2-cyanophenyl)methyl]-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-2-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_90129661	7.11	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[(3 <i>R</i>)-1-[1-[[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-2-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_90129664	8.39	5-ethyl-1-[[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2-[(3 <i>R</i>)-3-methylpiperidin-1-yl]-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_90132159	2.4	2-[(2-bromo-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-3-yl)methyl]-4-fluorobenzotrile
CID_90132161	5.53	2-[(2-bromo-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-1-yl)methyl]-4-fluorobenzotrile
CID_90873348	4.01	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-6-oxo-2 <i>H</i> -purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_91533110	6.23	2-[[8-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-9-yl]methyl]benzotrile
CID_97221232	3.26	8-[(2 <i>R</i>)-2-(4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_97221233	3.1	8-[(2 <i>S</i>)-2-(4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_118728934	5.08	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-1-benzyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_123189971	2.76	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[1-[(2-cyano-5-fluorophenyl)methyl]-5-ethyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-2-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_123224497	7.2	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[1-[[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-5-methyl-6,9-dioxo-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purin-2-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_123491179	5.66	2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-6-hydroxy-5-methyl-6,7-dihydroimidazo[1,2- <i>a</i>]purin-9-one
CID_134409932	4.29	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-4,5-difluorobenzotrile
CID_134409934	4.86	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-6-fluorobenzotrile
CID_134410016	4.38	2-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl- <i>N</i> -[(2-cyano-3-fluorophenyl)methyl]-5-[formyl(methyl)amino]- <i>N</i> -methylimidazole-4-carboxamide
CID_134594505	5.57	2-[[7-but-2-ynyl-3-methyl-8-[(3 <i>R</i>)-3-methylpiperidin-1-yl]-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-6-fluorobenzotrile
CID_136500397	6.66	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-6-oxo-7-(2-phenylethyl)-1 <i>H</i> -purin-2-yl]amino]- <i>N</i> -ethylacetamide
CID_138739911	3.89	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-2-hydroxy-3-methyl-6-oxo-2 <i>H</i> -purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_140011646	4.06	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-1-[7-[(2-cyanophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]pyrrolidin-3-yl]carbamate
CID_140016606	3.58	2-[[8-[[[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocyclohexyl]amino]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_140056514	4.37	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-1-methyl-6-oxo-2-(trifluoromethyl)purin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_141082699	5.3	2-[(7-but-2-ynyl-6-oxo-8-piperazin-1-yl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_142105305	6.83	2-[[8-(2-aminoethylamino)-3-benzyl-2,6-dioxo-1-propylpurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_142202351	6.95	2-[[1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-pyrrolidin-1-yl]purin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_142202356	3.97	8-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_142202364	4.85	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-[(6-cyanocyclohexa-1,5-dien-1-yl)methyl]-2-hydroxy-3-methyl-6-oxo-2 <i>H</i> -purin-1-yl]methyl]benzotrile

CID_142220995	7.95	2-[[8-[(7-aminocyclohepten-1-yl)amino]-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_142775426	8.38	2-[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-[(2-cyanophenyl)methyl]-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]acetamide
CID_142901050	3.41	8-(cyclooctylamino)-7-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_142901064	3.07	8-amino-7-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_142901088	8.49	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-[[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_142901126	4.43	8-(2-amino-5-azaspiro[2.5]octan-5-yl)-7-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_142948358	6.84	2-[[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(cyclohexa-1,5-dien-1-yl)methyl]-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_142960629	7.15	8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-1-methylpurin-6-one
CID_142961554	4.6	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-8-[difluoro(phosphanyl)methyl]-6-oxo-9-propan-2-yl]purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_144504442	5.96	2-[(5-ethyl-2-methyl-6,9-dioxo-7H-imidazo[1,2-a]purin-1-yl)methyl]-4-fluorobenzotrile
CID_145952134	5.7	2-[[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-methyl-6-oxopurin-1-yl]methyl]-4-fluorobenzotrile
CID_145984547	4.6	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_146437336	6.25	2-[[8-[(4R)-4-aminopiperidin-2-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_148500894	4.13	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-ethenyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_152299885	3.48	2-[(7-but-2-ynyl-2-chloro-6-oxo-8-piperazin-1-yl)purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_152747612	5.15	<i>N</i> -[1-[7-but-2-ynyl-2-cyano-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_153727453	6.19	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-2-(benzylamino)-2-methyl-6-oxo-1,3-dihydropurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_153877145	3.12	2-[[8-(4- <i>tert</i> -butylpiperazin-1-yl)-7-but-2-ynyl-2-(dimethylamino)-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_142960699	8.24	8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-1,2-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purin-6-one
CID_68859742	2.84	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]benzene-1,3-dicarbonitrile
CID_71203744	3.03	2-[(2-bromo-5-methyl-6,9-dioxo-7H-imidazo[1,2-a]purin-3-yl)methyl]benzotrile
CID_71203746	3.71	2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-ethyl-1-[[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-7H-imidazo[1,2-a]purine-6,9-dione
CID_988179	3.02	8-(cyclohexylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_3699977	4.13	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(pentylamino)purine-2,6-dione
CID_9319053	2.75	2-(3,7-dimethyl-2,6-dioxopurin-1-yl)- <i>N</i> -[[2-(pyrrolidin-1-ium-1-yl)methyl]phenyl]methyl]acetamide
CID_9319054	3.63	2-(3,7-dimethyl-2,6-dioxopurin-1-yl)- <i>N</i> -[[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]methyl]acetamide
CID_9999897	3.34	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(dimethylamino)-1-methylpurin-6-one
CID_22508592	4.49	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-[(3-fluorophenyl)methyl]-3-methylpurine-2,6-dione
CID_22508597	4.92	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-[(2,5-difluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_22508660	7.8	8-(3-aminoazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_23070783	5.4	2-[[7-but-2-ynyl-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-8-piperazin-1-yl]purin-2-yl]amino]acetamide
CID_23070927	4.87	7-but-2-ynyl-1-[(4-cyanophenyl)methyl]-6-oxo-8-piperazin-1-ylpurine-2-carbonitrile
CID_41561912	5.59	2-[(3,7-dibutyl-2,6-dioxopurin-1-yl)methyl]benzotrile
CID_45683302	3.33	2-(8-chloro-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl)- <i>N</i> -[1-(4-fluorophenyl)ethyl]acetamide
CID_56536856	4.05	<i>N</i> -[cyano-(2,4-difluorophenyl)methyl]-4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl)butanamide
CID_57498723	4.31	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)-1-[2-(2-methylphenyl)ethyl]purine-2,6-dione
CID_57498955	3.93	2-[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2,6-dioxopurin-3-yl]acetonitrile

CID_57498956	3.24	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[2-(2-fluorophenyl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)purine-2,6-dione
CID_57498990	6.76	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)-1-[2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]purine-2,6-dione
CID_57499088	7.28	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-1-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)purine-2,6-dione
CID_57499089	6.96	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-1-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)purine-2,6-dione
CID_57499349	3.62	4-[2-[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)-2,6-dioxopurin-1-yl]ethyl]benzotrile
CID_57514540	3.73	2-[(8-chloro-1-methyl-2,6-dioxo-3 <i>H</i> -purin-7-yl)methyl]benzotrile
CID_57514632	4.57	2-[[8-chloro-1-(2-cyanoethyl)-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_57519419	5.17	2-[[8-chloro-1-methyl-2,6-dioxo-3-(2-phenylethyl)purin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_7424894	2.68	3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-8-[4-(2-methylprop-2-enyl)piperazin-4-ium-1-yl]purine-2,6-dione
CID_10112972	4.55	1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purine-2,6-dione
CID_10132817	6.37	8-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-7-benzyl-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_10428157	4.9	2-amino-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methylpurin-6-one
CID_10457017	4.64	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(4-fluorophenyl)methylamino]-1-methylpurin-6-one
CID_11214408	7.16	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-2,6-dioxo-3-phenylpurin-1-yl]methyl]-4-fluorobenzotrile
CID_11351963	3.97	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purine-2,6-dione
CID_11386688	6.7	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-2,6-dioxo-3-phenylpurin-1-yl]methyl]-5-fluorobenzotrile
CID_11477540	4.8	4-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-3-(trifluoromethyl)benzotrile
CID_11477753	6.63	2-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-2,6-dioxo-3-phenylpurin-1-yl]methyl]-3-fluorobenzotrile
CID_11502812	2.46	8-(cyclohexylamino)-1-ethyl-7-[(2-fluorophenyl)methyl]-3-propylpurine-2,6-dione
CID_12073969	3.56	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-[(3-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_12073970	3.07	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_16001776	3.9	8-(butylamino)-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_15994586	5.25	1-[(2-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethyl-8-(2-phenylethylamino)purine-2,6-dione
CID_17950245	2.25	3-[1-(3-methyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_17950249	2.46	4-[1-(3-methyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)purin-7-yl]ethyl]benzotrile
CID_21054401	4.11	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-methyl-4-oxoimidazo[4,5- <i>c</i>]pyridin-3-yl]methyl]benzotrile
CID_22029856	6.81	2-[[3-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl]purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_22508574	3.23	2-[1-(8-chloro-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl)ethyl]benzotrile
CID_22508620	8.38	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_23070889	4.24	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-6-oxo-1-(2-phenylethyl)purine-2-carbonitrile
CID_23527106	3.97	8-(cyclohexylamino)-1,3-diethyl-7-[(2-fluorophenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_23527119	1.63	8-(cyclohexylamino)-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_23527128	3.48	8-(cyclohexylamino)-7-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_41671286	2.46	2-(8-chloro-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]acetamide
CID_41671289	3.43	2-(8-chloro-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]acetamide
CID_43814348	3.28	<i>N</i> -[2-[[7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]amino]ethyl]acetamide
CID_49785362	6.36	2-[[2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-6-oxo-7 <i>H</i> -purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_53275901	8.73	1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-8-piperazin-1-ylpurine-2,6-dione
CID_57472737	2.39	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[7-but-2-ynyl-2-chloro-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

CID_57472742	3.78	4-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-2-methoxy-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_57498715	3.85	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_57498801	4.9	2-[(8-chloro-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl)methyl]benzotrile
CID_57498946	5.36	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)purine-2,6-dione
CID_57498992	3.39	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)purine-2,6-dione
CID_57499013	3.85	3-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_57499014	2.85	4-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_57499049	2.2	2-[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-(3-methylbut-2-enyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)purin-3-yl]acetonitrile
CID_57499053	6.23	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-[2-(2,6-difluorophenyl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)purine-2,6-dione
CID_57499082	7.61	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-[2-(2-fluorophenyl)ethyl]-1-methyl-7-(3-methylbut-2-enyl)purine-2,6-dione
CID_57723815	4.41	2-[[2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-9-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxo-7 <i>H</i> -purin-9-ium-1-yl]methyl]benzotrile
CID_58638416	3.76	2-[[7-but-2-ynyl-2-methoxy-8-(3-methylpiperidin-1-yl)-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_59106899	4.41	8-[[1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocyclohexylamino]-1,3-dimethyl-7-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purine-2,6-dione
CID_59106901	7.48	8-[(2-aminocyclohexyl)amino]-1,3-dimethyl-7-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purine-2,6-dione
CID_150448085	5.18	4-[7-but-2-ynyl-2-cyano-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-8-yl]piperazine-1-carboxylic acid
CID_59106905	3.05	8-[[1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocyclohexylamino]-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_68455135	4.41	7-but-2-ynyl-1-[(3-cyanophenyl)methyl]-6-oxo-8-piperazin-1-ylpurine-2-carbonitrile
CID_68688311	3.29	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-2,6-dioxo-3-phenylpurin-1-yl]methyl]-3-fluorobenzotrile
CID_68858666	4.92	4-[[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-3-(trifluoromethyl)benzotrile
CID_68859554	4.5	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(cyclopentylamino)-1-methylpurin-6-one
CID_68859709	4.71	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1-methyl-2-(2-phenylethyl)purin-6-one
CID_68860162	4.64	8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purine-2,6-dione
CID_68860206	2.31	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(4-fluorophenyl)methyl]-1-methylpurin-6-one
CID_68860636	5.08	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-2-(benzylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1-methylpurin-6-one
CID_70859837	3.93	<i>tert</i> -butyl 4-[2-cyano-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-7-ethyl-6-oxopurin-8-yl]piperazine-1-carboxylate
CID_70859995	3.83	2-[(2-methoxy-6-oxo-8-piperazin-1-yl-7 <i>H</i> -purin-1-yl)methyl]benzotrile
CID_70860155	4.33	5-[(2-cyanophenyl)methyl]-3-ethyl-4-oxo-2-piperazin-1-ylimidazo[4,5- <i>c</i>]pyridine-6-carboxamide
CID_71029470	4.9	7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(4-phenylbutylamino)purine-2,6-dione
CID_71033597	4.81	2-[[8-[2-aminopropyl(methyl)amino]-7-ethyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]naphthalene-1,4-dicarbonitrile
CID_87125376	2.42	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[1-(cyanomethyl)-7-[(2-cyanophenyl)methyl]-3-methyl-2,6-dioxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_87602894	6.7	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-6-oxopurin-2-yl]amino]-2-pyrrolidin-1-ylacetaldehyde
CID_90936492	3.37	2-[(1 <i>S</i>)-1-(8-chloro-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl)ethyl]benzotrile
CID_123580188	3.83	3-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-4-oxo-7,8-dihydroimidazo[2,1- <i>b</i>]purin-5-yl]methyl]benzotrile
CID_140016605	6.15	8-[[1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocyclohexylamino]-1,3-dimethyl-7-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]purine-2,6-dione

CID_140056521	6.87	[8-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-1-methyl-6-oxopurin-2-yl] 2,2,2-trifluoroacetate
CID_142202344	5.9	2-[(20-amino-13-chloro-5,12-dimethyl-6,8-dioxo-1,3,5,7,10-pentazapentacyclo [10.9.1.0 ^{2,10} .0 ^{4,9} .0 ^{16,22}])docosa-2,4(9),13,16(22)-tetraen-7-yl)methyl]benzotrile
CID_142901069	3.52	7-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-piperidin-1-ylpurine-2,6-dione
CID_152777833	4.33	4-[7-but-2-ynyl-2-chloro-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-8-yl]piperazine-1-carboxylate
CID_153877144	2.23	2-[[8-(4- <i>tert</i> -butylpiperazin-1-yl)-7-but-2-ynyl-2-chloro-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_655836	1.85	8-(butan-2-ylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_59106911	3.09	8-[(2-aminocyclohexyl)amino]-3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_59106919	3.05	8-[(2-aminocyclohexyl)amino]-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_68685893	5.09	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-2,6-dioxo-3-phenylpurin-1-yl]methyl]-4-fluorobenzotrile
CID_68688540	4.39	2-[[8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-2,6-dioxo-3-phenylpurin-1-yl]methyl]-5-fluorobenzotrile
CID_68857560	1.46	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1-methyl-2-(2-phenylethyl)purin-6-one
CID_68858724	3.3	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[methyl(propyl)amino]purin-6-one
CID_68858821	2.92	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(methylamino)ethylamino]purin-6-one
CID_68859267	3.51	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[3-(dimethylamino)propylamino]-1-methylpurin-6-one
CID_68859451	5.73	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-2-(3-aminopropylamino)-7-benzyl-1-methylpurin-6-one
CID_68859574	2.86	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methylpurin-6-one
CID_68859889	5.77	8-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-phenylethyl)purin-6-one
CID_68859923	3.24	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[2-(2-fluorophenyl)ethyl]-1-methylpurin-6-one
CID_68860963	3.96	2-(2-aminoethylamino)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methylpurin-6-one
CID_68861007	2.72	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(diethylamino)-1-methylpurin-6-one
CID_68861277	4.8	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-1-methylpurin-6-one
CID_68956422	3.97	8-(3-aminopiperidin-1-yl)-2-(benzylamino)-7-(cyclopenten-1-ylmethyl)-1-methylpurin-6-one
CID_69637571	5.51	2-[[2-(3-aminopiperidin-1-yl)-7-methylsulfonyl-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_69774100	3.96	2-[7-but-2-ynyl-2-chloro-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-8-yl]piperazine-1-carboxylic acid
CID_69784947	2.36	2- <i>tert</i> -butyl-4-[7-but-2-ynyl-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-2-(dimethylamino)-6-oxopurin-8-yl]piperazine-1-carboxylic acid
CID_69860731	4.08	8-[[[(1 <i>S</i>)-2-aminocyclohexyl]amino]-3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_70030379	3.54	8-[[[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminocyclohexyl]amino]-3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_71029686	5.11	<i>N</i> -[1-[7-[(2-fluoro-3-methylphenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]pyrrolidin-3-yl]acetamide
CID_71029719	4.91	7-[(3-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(4-phenylbutylamino)purine-2,6-dione
CID_86800951	5.05	8-[[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl)amino]methyl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_87125376	2.42	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[1-(cyanomethyl)-7-[(2-cyanophenyl)methyl]-3-methyl-2,6-dioxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_87135655	2.48	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[3-(cyanomethyl)-7-[(2-cyanophenyl)methyl]-1-methyl-2,6-dioxopurin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate
CID_87135724	3.05	2-[[8-chloro-3-(cyanomethyl)-1-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_89203918	3.73	7-[[4-fluoro-2-(iodomethyl)phenyl]methyl]-1,3-dimethyl-8-(4-phenylbutylamino)purine-2,6-dione
CID_90129653	3.75	2-bromo-1-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-5-methyl-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_90129663	4.28	2-bromo-5-ethyl-3-[(5-fluoro-2-methylphenyl)methyl]-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]purine-6,9-dione
CID_91493946	3.63	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[1-[7-but-2-ynyl-2-chloro-1-[(2-cyanophenyl)methyl]-6-oxopurin-8-yl]piperidin-2-yl]carbamate
CID_91901436	3.16	3-[1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-(2-phenylethylamino)purin-7-yl]propanenitrile
CID_99778180	5.05	8-[[[(1 <i>R</i>)-5-fluoro-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl]amino]methyl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione

CID_99778181	3.67	8-[[[(1S)-5-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]methyl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_126497408	6.19	2-[[8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,6-dioxo-7H-purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_134409956	3.33	2-[[8-bromo-7-but-2-ynyl-3-methyl-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-6-fluorobenzotrile
CID_134594504	2.85	2-[[7-but-2-ynyl-3-methyl-8-[(3R)-3-methylpiperidin-1-yl]-2,6-dioxopurin-1-yl]methyl]-4,5-difluorobenzotrile
CID_135588854	3.67	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-8-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-1H-purin-6-one
CID_135588856	3.87	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-8-(piperidin-4-ylamino)-1H-purin-6-one
CID_140016607	2.5	8-[[[(1R,2S)-2-aminocyclohexyl]amino]-1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]purine-2,6-dione
CID_140056546	6.61	8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-benzyl-2-(dimethylamino)-1-methylpurin-6-one
CID_141307149	2.79	2-(8-bromo-3-methyl-2,6-dioxopurin-7-yl)-2-(2-butylphenyl)acetoneitrile
CID_142202366	3.45	1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-8-pyrrolidin-1-ylpurine-2,6-dione
CID_142960711	7.22	2-[[8-(5-azaspiro[2.5]octan-5-yl)-1-methyl-6-oxo-2-(trifluoromethyl)purin-7-yl]methyl]benzotrile
CID_142961544	4.4	2-[[7-(cyclohepta-1,3,5-trien-1-ylmethyl)-6-oxo-2-piperidin-1-yl]purin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_153877144	2.23	2-[[8-(4-tert-butylpiperazin-1-yl)-7-but-2-ynyl-2-chloro-6-oxopurin-1-yl]methyl]benzotrile
CID_655836	1.35	8-(butan-2-ylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_662952	3.71	1-[(3-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethyl-8-pyrrolidin-1-ylpurine-2,6-dione
CID_699810	4.17	8-[[[(2R)-butan-2-yl]amino]-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methylpurine-2,6-dione
CID_699812	3.01	8-[[[(2S)-butan-2-yl]amino]-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methylpurine-2,6-dione
CID_699814	2.24	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methyl-8-pyrrolidin-1-ylpurine-2,6-dione
CID_719438	1.77	8-(ethylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_983385	2.4	8-[[[(2R)-butan-2-yl]amino]-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_983387	2.41	8-[[[(2S)-butan-2-yl]amino]-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_983392	3.76	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-pyrrolidin-1-ylpurine-2,6-dione
CID_983395	4.67	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(2-phenylethylamino)purine-2,6-dione
CID_983400	3.29	8-[2-(dimethylamino)ethylamino]-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_983402	3.61	8-[2-(diethylamino)ethylamino]-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_987962	2.54	8-[2-(diethylamino)ethylamino]-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methylpurine-2,6-dione
CID_988059	3.26	8-[2-(dimethylamino)ethylamino]-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methylpurine-2,6-dione
CID_988213	3.56	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methyl-8-(2-phenylethylamino)purine-2,6-dione
CID_1105413	3.49	7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(2-phenylethylamino)purine-2,6-dione
CID_1164026	3.18	8-(cyclohexylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methylpurine-2,6-dione
CID_1227472	3.08	7-benzyl-8-[2-(4-fluorophenyl)ethylamino]-3-methylpurine-2,6-dione
CID_1257837	4.05	1,3-dimethyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-8-(2-phenylethylamino)purine-2,6-dione
CID_1303000	4.4	8-[2-(dimethylamino)ethylamino]-7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_1303009	2.97	8-(cyclohexylamino)-7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_1383968	2.33	7-[(3-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-pyrrolidin-1-ylpurine-2,6-dione
CID_1383973	2.28	7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-pyrrolidin-1-ylpurine-2,6-dione
CID_1396232	2.72	7-[(2-fluorophenyl)methyl]-3-methyl-8-pyrrolidin-1-ylpurine-2,6-dione
CID_1400792	2.3	3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-8-[[[(1S)-1-phenylethyl]amino]purine-2,6-dione
CID_1400793	2.78	3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-8-[[[(1R)-1-phenylethyl]amino]purine-2,6-dione
CID_1493341	3.63	7-benzyl-8-[2-(4-fluorophenyl)ethylamino]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_2815788	2.54	8-(cyclopentylamino)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_3144867	3.25	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(propylamino)purine-2,6-dione
CID_3144869	4.57	8-(2-aminoethylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_3144898	4.7	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methyl-8-(propylamino)purine-2,6-dione

CID_3144899	3.57	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methyl-8-(prop-2-enylamino)purine-2,6-dione
CID_3147904	2.64	8-(butylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methylpurine-2,6-dione
CID_3147905	4.19	8-(butan-2-ylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-3-methylpurine-2,6-dione
CID_3151617	3.61	7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(3-phenylpropylamino)purine-2,6-dione
CID_3160829	3.64	3-methyl-7-[(2-methylphenyl)methyl]-8-(prop-2-enylamino)purine-2,6-dione
CID_3219844	2.78	1,1-diethyl-3-[2-[[7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]amino]ethyl]urea
CID_3268298	1.18	8-(cyclopentylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_3365697	4.55	2-[[7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]amino]ethyl-dimethylazanium
CID_3390434	5.13	1-[(2-fluorophenyl)methyl]-8-(hexylamino)-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_3438655	6.13	8-(butylamino)-7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_3489742	2.61	1-[(4-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethyl-8-(2-phenylethylamino)purine-2,6-dione
CID_3504070	5.82	8-[2-(ethylamino)ethylamino]-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethylpurine-2,6-dione
CID_3647938	5.02	8-(2-aminoethylamino)-7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethylpurine-2,6-dione
CID_3670319	4.45	7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-[3-(methylamino)propylamino]purine-2,6-dione
CID_3692948	5.12	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-[3-(methylamino)propylamino]purine-2,6-dione
CID_3699128	4.12	7-[(4-fluorophenyl)methyl]-8-(hexylamino)-3-methylpurine-2,6-dione
CID_3727359	3.28	1,1-diethyl-3-[2-[[7-[(2-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxopurin-8-yl]amino]ethyl]urea
CID_3751283	4.07	7-[(3-fluorophenyl)methyl]-1,3-dimethyl-8-(pentylamino)purine-2,6-dione
CID_3764065	3.3	1-[(2-fluorophenyl)methyl]-3,7-dimethyl-8-(prop-2-enylamino)purine-2,6-dione

Annexe 2 : Résultats de docking des similaires de composé 23Q dans la DPP4.

Code	Affinité (M ⁻¹)	Nom chimique
CID-16109149	1,8	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(diméthylamino)-1-phénylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-[4-[(2-fluorophényl)méthylidène]piperidin-1-yl]benzamide
CID-16109150	2,25	4-[4-[(4-chlorophényl)méthylidène]piperidin-1-yl]- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(diméthylamino)-1-phénylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophényl]sulfonylbenzamide
CID-16109155	5,49	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(diméthylamino)-1-phénylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-piperazin-1-ylbenzamide
CID-22730096	5,73	4-(4-fluorophényl)- <i>N</i> -[4-[2-(3-méthylphényl)sulfanyléthylamino]-3-nitrophényl]sulfonylbenzamide
CID-22730132	3,81	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonyl-4-(3-phénylpyrrolidin-1-yl)benzamide
CID-22730173	4,96	<i>N</i> -[4-[(5-amino-1-phénylsulfanylpentan-2-yl)amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-(4-fluorophényl)benzamide
CID-22730232	4,52	<i>N</i> -[4-[(6-amino-1-phénylsulfanylhéxan-2-yl)amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-(4-fluorophényl)benzamide
CID-22730235	5,16	<i>N</i> -[4-[(1-amino-3-phénylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-(4-fluorophényl)benzamide
CID-22730286	4,63	4-[4-(benzenesulfonyl)piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730300	4,31	<i>N</i> -[4-(2-benzylsulfanyléthylamino)-3-nitrophényl]sulfonyl-4-(4-fluorophényl)benzamide
CID-22730323	4,87	4-[4-(cyclohexanecarbonyl)piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730327	3,31	4-[4-(4-méthylphényl)sulfonylpiperazin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730388	3,22	4-[4-(3-fluorophényl)sulfonylpiperazin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730389	4,57	<i>N</i> -[4-[[4-(diméthylamino)-4-oxo-1-phénylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-(4-fluorophényl)benzamide
CID-22730420	3,19	4-(4-éthyl-4-méthoxypiperidin-1-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730442	4,24	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[4-[(2-méthyl-1-phénylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophényl]sulfonylbenzamide
CID-22730450	3,25	4-[4-(4-fluorophényl)piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730472	2,93	<i>N</i> -[4-[(1-azido-3-phénylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-(4-fluorophényl)benzamide
CID-22730480	3,86	4-(3,3-diméthylpiperidin-1-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730573	3,66	3-fluoro-4-(4-fluorophényl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730580	2,8	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonyl-4-[4-(4-propylphényl)sulfonylpiperazin-1-yl]benzamide
CID-22730588	4,26	<i>N</i> -[4-[(1-cyclohexyl-2-phénylsulfanyléthyl)amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-(4-fluorophényl)benzamide
CID-22730602	3,39	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[[4-(phénylsulfanylméthyl)piperidin-4-yl]amino]phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730645	4,59	4-(4-fluorophényl)- <i>N</i> -[4-[(1-morpholin-4-yl-3-phénylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophényl]sulfonylbenzamide
CID-22730660	5,04	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[4-[(2-méthyl-2-phénylsulfanylpropyl)amino]-3-nitrophényl]sulfonylbenzamide
CID-22730672	4,86	<i>N</i> -[4-[[3-(diméthylamino)-2-phénylsulfanylpropyl]amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-(4-fluorophényl)benzamide
CID-22730704	3,54	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730723	4,76	4-(4-éthyl-4-méthylpiperidin-1-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730727	4,1	<i>N</i> -[4-[(1-acétamido-3-phénylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-(4-fluorophényl)benzamide
CID-22730754	4,94	4-(4-fluorophényl)-3-méthyl- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730769	3,52	4-(4-fluorophényl)-3-méthyl- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730824	5,49	4-[4-(2-amino-3-phénylpropyl)piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide
CID-22730827	4,22	<i>N</i> -[4-[[4-(<i>tert</i> -butylamino)-4-oxo-1-phénylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophényl]sulfonyl-4-(4-fluorophényl)benzamide
CID-22730849	3,81	4-(4-fluorophényl)- <i>N</i> -[4-[(2-méthyl-2-phénylsulfanylpropyl)amino]-3-nitrophényl]sulfonylbenzamide
CID-22730869	1,86	4-[4-[3-(4-méthylpiperidin-1-yl)propyl]piperidin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phénylsulfanyléthylamino)phényl]sulfonylbenzamide

CID-42613556	2,27	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-ethyl-4-methylpiperidin-1-yl)benzamide
CID-52942558	6,24	<i>N</i> -[4-[[4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[(4-fluorophenyl)methylidene]piperidin-1-yl]benzamide
CID-52948648	3,81	4-[4-[(4-chlorophenyl)methylidene]piperidin-1-yl]- <i>N</i> -[4-[[4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-52949850	6,84	<i>N</i> -[4-[[4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-fluorophenyl)methylidene]piperidin-1-yl]benzamide
CID-53234692	5,07	4-benzamido- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-53234693	4,8	2-fluoro- <i>N</i> -[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyl]phenyl]benzamide
CID-53234694	3,91	3-fluoro- <i>N</i> -[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyl]phenyl]benzamide
CID-53234695	4,38	4-[(4-fluorobenzoyl)amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-53234769	5,88	4-[(4-fluorobenzoyl)amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-53234770	4,68	3-methyl- <i>N</i> -[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyl]phenyl]benzamide
CID-53234771	4,66	4-methyl- <i>N</i> -[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyl]phenyl]benzamide
CID-53234844	5,66	4-[(4-nitrobenzoyl)amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-67069336	1,3	<i>N</i> -[4-[cyclohexylmethyl(methyl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID-67069392	6,3	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[4-[(3-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID-67069399	6,03	<i>N</i> -[4-(2-cyclohexylethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID-67069403	2,57	<i>N</i> -[4-[cyclohexyl(methyl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID-67069435	3,61	<i>N</i> -[4-(2-bromoethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID-67069539	3,11	<i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID-68453207	4,81	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(dimethylamino)-4-oxo-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-68453351	3,29	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[[<i>(1S,2R)</i> -2-phenylsulfanylcylohexyl]amino]phenyl]sulfonylbenzamide
CID-68453352	3,1	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[[<i>(1R,2S)</i> -2-phenylsulfanylcylohexyl]amino]phenyl]sulfonylbenzamide
CID-68453674	4,14	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-morpholin-4-yl-4-oxo-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-68453778	1,25	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[[<i>(1R,2R)</i> -2-phenylsulfanylcylohexyl]amino]phenyl]sulfonylbenzamide
CID-68453869	3,64	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -1-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-phenylsulfanylpropan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-68454042	6,97	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-68454677	4,7	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[[<i>(1R,2R)</i> -2-phenylsulfanylcylohexyl]methylamino]phenyl]sulfonylbenzamide
CID-68454679	3,49	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[[<i>(1S,2S)</i> -2-phenylsulfanylcylohexyl]methylamino]phenyl]sulfonylbenzamide
CID-68454870	4,63	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -5-(dimethylamino)-5-oxo-1-phenylsulfanylpentan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-69054196	4,71	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -5-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylpentan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-134131766	3,5	4-[[<i>(E)</i> -3-(3-methylphenyl)prop-2-enoyl]amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-134133726	3,12	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[[<i>(E)</i> -3-phenylprop-2-enoyl]amino]benzamide
CID-134135886	4,84	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[[<i>(E)</i> -3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enoyl]amino]benzamide
CID-134152063	4,21	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[(2-phenylacetyl)amino]benzamide
CID-134152922	4,26	4-[[<i>(E)</i> -3-(2-methylphenyl)prop-2-enoyl]amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-134154502	4,57	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[[<i>(E)</i> -3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enoyl]amino]benzamide
CID-141486667	6,99	4-[3-(3-methylphenyl)prop-2-enoylamino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-141486676	4,84	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enoylamino]benzamide

CID-141486677	6,75	4-[3-(2-methylphenyl)prop-2-enoylamino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-141486685	3,12	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-(3-phenylprop-2-enoylamino)benzamide
CID-143778077	4,61	<i>N</i> -[4-[[4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-(methylamino)piperidin-1-yl]benzamide
CID-142684013	3,92	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-2-yl]benzamide
CID-153676974	2,96	<i>N</i> -[2-[methyl(propyl)amino]-3-nitro-4-phenylsulfanylphenyl]sulfonyl-4-[4-[[2-(propan-2-ylamino)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID-153925824	2,36	4-[2-nitro-4-[[4-[4-(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzoyl]sulfamoyl]anilino]piperidine-1-carboxylate
CID-155569283	4,54	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-morpholin-4-yl-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-11513027	5,32	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -5-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylpentan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)benzamide
CID-11556440	3,62	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)benzamide
CID-11585498	3,33	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(dimethylamino)-4-oxo-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)benzamide
CID-22730151	4,04	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[2-(4-methylphenyl)sulfanylethylamino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-22730268	3,85	<i>N</i> -[4-[2-(2,4-difluorophenyl)sulfanylethylamino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-22730488	4,95	<i>N</i> -[4-[[4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-22730502	4,02	<i>N</i> -[4-[[4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)benzamide
CID-22730510	4,11	4-(1-benzyl-3,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyridin-4-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-22730511	3,75	2-fluoro-4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-22730569	4,95	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[2-(2-methylphenyl)sulfanylethylamino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-22730684	4,66	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[4-[[3-(dimethylamino)-2-phenylsulfanylpropyl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID_22730719	4,04	4-[4-(4-fluorophenyl)sulfonylpiperazin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID_22730720	5,47	4-(4-benzylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID_22730825	4,2	<i>N</i> -[4-[[5-azido-1-phenylsulfanylpentan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID_22730861	3,81	4-(4-benzylsulfonylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID_53234926	3,59	2,4-difluoro- <i>N</i> -[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyl]phenyl]benzamide
CID_53235169	3,6	2,4-difluoro- <i>N</i> -[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyl]phenyl]benzamide
CID_54575852	4,07	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID_67069400	4,46	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-thiophen-2-ylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID_67069636	4,42	<i>N</i> -[3-nitro-4-(propan-2-ylamino)phenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID_68451329	4,46	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2S)</i> -4-morpholin-4-yl-4-oxo-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID_68451937	2,69	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(<i>tert</i> -butylamino)-4-oxo-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID_68452154	5,86	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -6-amino-1-phenylsulfanylhexan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamide
CID_68452547	4,72	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -1-(dimethylamino)-3-phenylsulfanylpropan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID_68453777	3,27	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[[<i>(1S,2S)</i> -2-phenylsulfanylcyclohexyl]amino]phenyl]sulfonylbenzamide
CID_68453916	2,52	4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID_69058342	5,98	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -6-amino-1-phenylsulfanylhexan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)benzamide
CID_69952424	3,55	<i>N</i> -[4-[[<i>(1R)</i> -1-cyclohexyl-2-phenylsulfanylethyl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID_87257780	5,61	<i>N</i> -[3-nitro-4-[(2-sulfanyloxan-4-yl)amino]phenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID_134144182	4,46	4-[[<i>(E)</i> -3-(4-methylphenyl)prop-2-enoyl]amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]

		sulfonylbenzamide
CID_134153984	3,22	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-(3-phenylpropanoylamino)benzamide
CID_140215021	4,02	<i>N</i> -[4-(cyclohexylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID_141244593	5,9	<i>N</i> -[3-nitro-4-(thian-4-ylamino)phenyl]sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID_141486661	4,57	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enoylamino]benzamide
CID_141486678	4,2	4-[3-(4-methylphenyl)prop-2-enoylamino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID_154072247	6	<i>N</i> -[4-[(2 <i>R</i>)-1-amino-1-oxo-3-phenylsulfanylpropan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID_155518816	1,89	4-(4-fluorophenyl)-3-methylsulfonyl- <i>N</i> -[4-[(2 <i>R</i>)-4-morpholin-4-yl-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-4369509	3,88	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-10121580	5,41	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[(2-phenylsulfanylcyclohexyl)amino]phenyl]sulfonylbenzamide
CID-10146965	3,88	4-(4-naphthalen-2-ylsulfonylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-10188826	3,79	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[2-(4-nitrophenyl)sulfanylethylamino]phenyl]sulfonylbenzamide
CID-11541153	4,99	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-piperazin-1-ylbenzamide
CID-11614353	3,46	<i>N</i> -[4-[(2 <i>S</i>)-4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)benzamide
CID-11649997	4,59	4-(4-acetylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-11657048	5,16	4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-11686025	5,19	<i>N</i> -[4-[(2 <i>R</i>)-6-amino-1-phenylsulfanylhexan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)benzamide
CID-11851092	4,24	<i>N</i> -[3-[(2 <i>R</i>)-4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-4-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)benzamide
CID-16109076	4,5	<i>N</i> -[4-[(2 <i>R</i>)-4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[(4-fluorophenyl)methylidene]piperidin-1-yl]benzamide
CID-16109077	2,83	4-[4-[(2-chlorophenyl)methylidene]piperidin-1-yl]- <i>N</i> -[4-[(2 <i>R</i>)-4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-16109113	2,99	<i>N</i> -[4-[(2 <i>R</i>)-4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-methylidenepiperidin-1-yl)benzamide
CID_15991562	4,23	4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)- <i>N</i> -[4-[(2-methyl-1-phenylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID_22730137	3,91	<i>N</i> -[4-[(2,2-difluoro-2-phenylsulfanylethyl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID_22730353	3,21	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[(2-methyl-1-phenylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID_22730808	3,77	<i>N</i> -[4-(1,2-diphenylethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID_53234768	3,52	4-[(4-chlorobenzoyl)amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID_22730292	3,99	<i>N</i> -[4-(3,3-diphenylpropylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID_22730781	5,02	<i>N</i> -[4-(1-adamantylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-fluoro-2-(methylamino)phenyl]benzamide
CID-53234842	4,1	4-[(4-bromobenzoyl)amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID_68452165	4,11	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[(2 <i>S</i>)-4-hydroxy-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID_68453214	4,82	(3 <i>R</i>)-3-[4-[[4-(4-fluorophenyl)benzoyl]sulfamoyl]-2-nitroanilino]-4-phenylsulfanylbutanoate
CID_69058342	5,43	<i>N</i> -[4-[(2 <i>R</i>)-6-amino-1-phenylsulfanylhexan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)benzamide
CID_87997554	4,06	2-benzoyl-3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)-5-piperazin-1-ylbenzenesulfonamide
CID_91024415	3,04	4-[4-[(5-chloro-2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID_68454537	4,68	methyl (2 <i>R</i>)-2-[4-[[4-(4-fluorophenyl)benzoyl]sulfamoyl]-2-nitroanilino]-3-phenylsulfanylpropanoate
CID_131975832	3,46	<i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[ethyl-[5-methyl-1-(2-tricyclo[4.2.0.0 ^{3,8}]octa-1,3-dienylmethyl)pyrrolidin-3-yl]amino]benzamide
CID_134137526	4,42	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-6,7-dihydronaphthalen-2-yl)ethenyl]benzamide
CID-153676942	3,06	2-benzoyl-4-[[3(<i>R</i>)-1-(dimethylamino)-5-phenylsulfanylpentan-3-yl]amino]-3-nitro-5-piperazin-1-ylbenzenesulfonamide
CID_149149642	4,52	<i>N</i> -[4-[(2 <i>R</i>)-4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide

CID_134148123	4,92	4-benzoyl- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID_145388217	4,02	4-[4-[[2-(4-chlorophenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[4-(2-cyclohexa-1,3-dien-1-ylsulfanyl ethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID_134155768	4,13	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[[<i>E</i>]-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enoyl]amino]benzamide
CID_154178781	2,62	<i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,6,6-trimethyl-3-bicyclo [3.1.1]heptanyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID_154236372	5,33	4-[[<i>(2R)</i>]-6-amino-1-phenylsulfanylhexan-2-yl]amino]-2-[4-(4-ethyl-4-methylpiperidin-1-yl)benzoyl]-3-nitrobenzenesulfonamide
CID-155545656	3,13	2-(4-fluorophenyl)-5-[[4-[[<i>(2R)</i>]-4-morpholin-4-yl-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl] sulfonylcarbamoyle]benzenesulfonyl fluoride
CID-4369511	3,89	<i>N</i> -[4-[2-(2,4-dimethylphenyl)sulfanylethylamino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-10188900	4,19	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylaminilo)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-10207032	3,69	<i>N</i> -[4-(cyclohexylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-10281543	2,56	<i>N</i> -[4-(cyclohexylamino)-3-nitro-5-phenylphenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-11498475	4,7	4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i>]-4-morpholin-4-yl-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-11541165	4,91	4-morpholin-4-yl- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-15991563	4,54	4-(4-benzyl-4-methoxypiperidin-1-yl)- <i>N</i> -[4-(2-methyl-1-phenylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-17961333	4,41	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]sulfanylethylamino]phenyl] sulfonylbenzamide
CID-11700195	5,21	<i>tert</i> -butyl 4-[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyle]phenyl]piperazine-1-carboxylate
CID-11585288	4,13	<i>N,N</i> -dimethyl-4-[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyle]phenyl]piperazine-1-carboxamide
CID-22730025	3,9	methyl 2-[4-[[4-(4-fluorophenyl)benzoyl]sulfamoyle]-2-nitroanilino]-3-phenylsulfanylpropanoate
CID-22730133	2,3	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[[1-[(2-methylpropan-2-yl)oxy]-3-phenylsulfanylpropan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-22730161	6,06	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-(4-hydroxy-1-phenylsulfanylbutan-2-yl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-22730259	3,58	<i>N</i> -[4-[2-(2-chlorophenyl)sulfanylethylamino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-22730355	4,62	<i>N</i> -[4-[2-(4-chlorophenyl)sulfanylethylamino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-22730207	5,11	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[[3-[(2-methylpropan-2-yl)oxy]-2-phenylsulfanylpropyl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-22730276	3,93	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[(1-methoxy-3-phenylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl benzamide
CID-22730277	3,44	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[(1-hydroxy-3-phenylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl benzamide
CID-22730290	4,71	4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)- <i>N</i> -[4-[(2,2-difluoro-2-phenylsulfanylethyl)amino]-3-nitrophenyl] sulfonylbenzamide
CID-22730349	3,35	<i>N</i> -[4-(1-adamantylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[2-(dimethylamino)-4-fluorophenyl]benzamide
CID-22730416	3,03	<i>N</i> -[4-[[4-(aminomethyl)-1-bicyclo[2.2.2]octanyl]methylamino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl) benzamide
CID-22730438	4,88	<i>N</i> -[4-(benzhydramino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-22730606	2,81	<i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-22730610	4,33	<i>N</i> -[4-(3-cyclohexylpropylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-22730674	5,02	<i>N</i> -[4-(1-adamantylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[2-(3-aminopropanoylamino)-4-fluorophenyl] benzamide
CID-22730628	3,99	<i>N</i> -[4-[2-(2-bromophenyl)sulfanylethylamino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-22730708	5,65	<i>N</i> -[4-[2-(2,6-dimethylphenyl)sulfanylethylamino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-22730776	3,61	<i>tert</i> -butyl 3-[4-[[4-(4-fluorophenyl)benzoyl]sulfamoyle]-2-nitroanilino]-4-phenylsulfanylbutanoate
CID-22730854	3,96	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[[3-methoxy-2-phenylsulfanylpropyl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-22730855	4,03	<i>N</i> -[4-(2-adamantylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-44448277	3,7	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-thiopyran-1-ylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-53234696	3,06	2-chloro- <i>N</i> -[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyle]phenyl]benzamide
CID-53234767	4,51	3-chloro- <i>N</i> -[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyle]phenyl]benzamide

CID-53234843	3,68	<i>N</i> -[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyl]phenyl]-4-(trifluoromethyl)benzamide
CID-67227719	4,52	<i>N</i> -[4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-68453213	3,6	(3 <i>R</i>)-3-[4-[[4-(4-fluorophenyl)benzoyl]sulfamoyl]-2-nitroanilino]-4-phenylsulfanylbutanoic acid
CID-68452417	5,37	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[[2 <i>R</i>]-4-hydroxy-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-68453703	5,2	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[3-nitro-4-[[1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>]-2,6,6-trimethyl-3-bicyclo[3.1.1]heptanyl]amino]phenyl]sulfonylbenzamide
CID-68666222	3,3	<i>N</i> -[4-[4-[[2-(4-chlorophenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]-2-fluorophenyl]sulfonyl-4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrobenzamide
CID-68454027	2,84	methyl <i>N</i> -[2-[4-[[4-(4-fluorophenyl)benzoyl]sulfamoyl]-2-nitroanilino]-3-phenylsulfanylpropyl]carbamate
CID-68800379	2,71	(4 <i>aS</i>)-3-[[2-(4-chlorophenyl)phenyl]methyl]- <i>N</i> -[4-[3-(dimethylamino)propylamino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-1,2,4,4 <i>a</i> ,5,6-hexahydropyrazino[1,2- <i>a</i>]quinoline-8-carboxamide
CID-69055568	4,75	3-methyl- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-phenylbenzamide
CID-69058737	2,41	[1-[4-[[4-[[4-(4-fluorophenyl)benzoyl]sulfamoyl]-2-nitroanilino]methyl]-1-bicyclo[2.2.2]octanyl]-2,2-dimethylpropyl]carbamic acid
CID-69058738	1,54	<i>tert</i> -butyl-[[4-[[4-[[4-(4-fluorophenyl)benzoyl]sulfamoyl]-2-nitroanilino]methyl]-1-bicyclo[2.2.2]octanyl]methyl]carbamic acid
CID-69321720	5,42	(4 <i>aS</i>)-3-[[2-(bromophenyl)methyl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-1,2,4,4 <i>a</i> ,5,6-hexahydropyrazino[1,2- <i>a</i>]quinoline-8-carboxamide
CID-69321724	2,37	(4 <i>aR</i>)-3-[[2-(bromophenyl)methyl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-1,2,4,4 <i>a</i> ,5,6-hexahydropyrazino[1,2- <i>a</i>]quinoline-8-carboxamide
CID-69566538	2,81	4-[4-[[4-(8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)benzoyl]sulfamoyl]-2-nitroanilino]-4-(phenylsulfanylmethyl)piperidine-1-carboxylic acid
CID-69640326	1,88	4-[2-nitro-4-[[4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzoyl]sulfamoyl]anilino]piperidine-1-carboxylic acid
CID-69811359	5,31	<i>N</i> -[3-amino-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[4-[(5-chloro-2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID-69951483	3,36	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[[2 <i>R</i>]-3-methoxy-2-phenylsulfanylpropyl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-69951514	3,76	4-(cyclohexen-1-yl)- <i>N</i> -[4-[(2-cyclohexyl-2-phenylsulfanylethyl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-69952661	4,33	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[[2 <i>R</i>]-1-[(2-methylpropan-2-yl)oxy]-3-phenylsulfanylpropan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-70150861	6,1	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[2-[[2 <i>S</i>]-4-morpholin-4-yl-4-oxo-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-76044179	2,85	<i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-(2,6,6-trimethyl-3-bicyclo[3.1.1]heptanyl)piperazin-1-yl]benzamide
CID-76044318	2,66	4-[5-(1-adamantylmethyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]- <i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-89497466	3,42	2-benzoyl-4-[[2 <i>R</i>]-4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitro-5-piperazin-1-ylbenzenesulfonamide
CID-90282107	4,35	<i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-[4-[[1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>]-2,6,6-trimethyl-3-bicyclo[3.1.1]heptanyl]aminophenyl]benzamide
CID-90778565	3,9	<i>tert</i> -butyl (3 <i>R</i>)-3-[4-[[4-(4-fluorophenyl)benzoyl]sulfamoyl]-2-nitroanilino]-4-phenylsulfanylbutanoate
CID-90822317	3,69	2-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[[4-hydroxy-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-91077573	3,44	<i>N</i> -(3-nitrophenyl)sulfonyl-4-[4-[(2-propan-2-ylsulfanylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID-91106546	1,9	<i>tert</i> -butyl <i>N</i> -[4-[[4-[[4-(4-fluorophenyl)benzoyl]sulfamoyl]-2-nitroanilino]methyl]-1-bicyclo[2.2.2]octanyl]- <i>N</i> -methylcarbamate
CID-91482440	4,28	2-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[(1-hydroxy-3-phenylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-91521310	4,19	<i>N</i> -[4-(cyclohexylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl-2-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-91545221	2,63	4-[4-[(2-methylsulfonylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]- <i>N</i> -(3-nitrophenyl)sulfonylbenzamide
CID-118588526	0,8	4-[4-[acetyl-[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,6,6-trimethyl-3-bicyclo[3.1.1]heptanyl]amino]piperidin-1-yl]- <i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-118588528	2,25	4-[4-[acetyl-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,6,6-trimethyl-3-bicyclo[3.1.1]heptanyl]amino]piperidin-1-yl]- <i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-123708825	0,9	<i>N</i> -[4-(1-adamantylmethyl)piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-131971745	2,97	4-[4-[acetyl-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2,6,6-trimethyl-3-bicyclo[3.1.1]heptanyl]amino]piperidin-1-yl]- <i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-131975859	2,66	<i>N</i> -[3-nitro-4-(oxan-4-ylmethylamino)phenyl]sulfonyl-4-[4-[[2-[(1 <i>E</i>)-2,3,3-trimethylpenta-1,4-dienyl]phenyl]methyl]piperazin-1-yl]benzamide

CID-131976371	3,01	<i>N</i> -(4-amino-3-nitrophenyl)sulfonyl-4-[4-[[2-(4-chlorophenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]-2-fluorobenzamide
CID-134139104	3,22	4-[[<i>(E)</i> -3-(2-chlorophenyl)prop-2-enoyl]amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-134155175	3,49	4-[[<i>(E)</i> -3-(3-chlorophenyl)prop-2-enoyl]amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-134154949	5,14	4-[[<i>(E)</i> -3-(4-chlorophenyl)prop-2-enoyl]amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-141486688	8	2-[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-(3-phenylpropanoylamino)benzamide
CID-140002517	3,35	<i>tert</i> -butyl 2-[4-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyl]phenyl]-3,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyridine-1-carboxylate
CID-140152254	5,21	4-[4-[[2-(4-chlorophenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[4-(cyclohexen-1-ylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-140188007	5,21	3-nitro-4-[4-[2-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzoyl]-4-(2-phenylsulfanylethylamino)cyclohexa-1,5-diene-1-sulfonamide
CID-140656714	6,66	2-[4-[[<i>(2R)</i> -4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-140812106	4,54	<i>N</i> -[3-nitro-4-[(1-oxothian-4-yl)methylamino]phenyl]sulfonylbenzamide
CID-141238333	4,46	4-[[<i>(2S)</i> -2-acetamidopropyl]amino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-141486665	4,85	4-[3-(2-chlorophenyl)prop-2-enoylamino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-141486673	5,03	<i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonyl-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-6,7-dihydronaphthalene-2-carbonyl)benzamide
CID-141486683	6,5	4-[3-(3-chlorophenyl)prop-2-enoylamino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-141486679	4,03	4-[3-(4-chlorophenyl)prop-2-enoylamino]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-143778085	5,8	4-[4-(2-bromophenyl)piperidin-1-yl]- <i>N</i> -[4-[[4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-145388329	4,13	3-[[2-(4-chlorophenyl)phenyl]methyl]- <i>N</i> -[4-[3-[ethyl(methyl)amino]propylamino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-1,2,4,4 <i>a</i> ,5,6-hexahydropyrazino[1,2- <i>a</i>]quinoline-8-carboxamide
CID-150837789	4,15	4-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -[4-[(2-methyl-2-phenylsulfanylpropyl)amino]-3-nitrosophenyl]sulfonylbenzamide
CID-151749334	3,54	4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)- <i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrosophenyl]sulfonylbenzamide
CID-152656731	3,97	4-[4-[2-(1-adamantyl)ethyl]piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-142683988	4,05	<i>N</i> -(3-nitrophenyl)sulfonyl-4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-yl]benzamide
CID--145388120	4,92	4-[4-[[2-(4-chlorophenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-153518583	3,37	(4-fluoro-2-methylphenyl)-[4-(4-methylsulfonyl-2-nitrophenyl)piperazin-1-yl]methanone
CID-153567892	6,08	4-[4-(2-methylprop-2-enyl)piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-153567937	2,18	4-[4-(2-methylbutyl)piperazin-1-yl]- <i>N</i> -[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylbenzamide
CID-153724392	4,53	4-[2-[[3-nitro-4-(2-phenylsulfanylethylamino)phenyl]sulfonylcarbamoyl]phenyl]piperazine-1-carboxylate
CID-153832494	6,03	4-(3-acetylphenyl)- <i>N</i> -[4-(2-adamantylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-153832502	3,61	<i>N</i> -[2-[(1-azido-3-phenylsulfanylpropan-2-yl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl-4-(4-fluorophenyl)benzamide
CID-153839982	4,38	2-[3-[[<i>(2R)</i> -4-(dimethylamino)-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-4-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-153914813	4,34	<i>N</i> -[4-[[<i>(2R)</i> -4-morpholin-4-yl-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-154165658	2,24	4-[4-[acetyl-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,6,6-trimethyl-3-bicyclo[3.1.1]heptanyl]amino]piperidin-1-yl]- <i>N</i> -[4-(cyclohexylmethylamino)-3-nitrophenyl]sulfonylbenzamide
CID-153925820	3,22	4-[2-nitro-4-[[4-[4-[(2-phenylphenyl)methyl]piperazin-2-yl]benzoyl]sulfamoyl]anilino]piperidine-1-carboxylate
CID-155536134	2,1	5-fluoro-2-[4-[[4-[[<i>(2R)</i> -4-morpholin-4-yl-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylcarbamoyl]phenyl]benzenesulfonyl fluoride
CID-155558443	4,64	2-(4-fluorophenyl)-5-[[4-[[<i>(2R)</i> -4-morpholin-4-yl-1-phenylsulfanylbutan-2-yl]amino]-3-nitrophenyl]sulfonylcarbamoyl]benzenesulfonic acid

Annexe 3 : Résultats de docking des similaires de composé 524 dans la DPP4.

Code	Affinité (M ⁻¹)	Nom chimique
CID-5851	3.29	(3R)-2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID161843	2.95	(2R,3R)-2-fluoro-3-hydroxybutanedioic acid
CID_222656	2.91	(2S)-2-hydroxybutanedioic acid
CID_439896	3.68	(2R)-2,4-dihydroxy-3-oxobutanoic acid
CID_444305	3.29	2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID_447315	4.23	(2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID_3667129	2.89	2,3,4-trihydroxy-4-oxobutanoate
CID_4556154	3.38	3-carboxy-2,4-dihydroxy-4-oxobutanoate
CID_5289463	3.46	2S,3R)-2,3,4-trihydroxybutanoate
CID_5460407	4.2	(2R,3S)-2,3,4-trihydroxybutanoic acid
CID_10080448	2.91	(2S)-2-hydroxy(2,4- ¹³ C ₂)butanedioic acid
CID_10149650	3,993	2S,3S)-2,3,4-trihydroxybutanoic acid
CID_19028327	3.28	2,4-dihydroxy-3-oxobutanoate
CID_19770543	4.27	2,3,4,4,4-pentahydroxybutanoic acid
CID_21299750	4.29	2-hydroxybutanediperoxoic acid
CID_44241876	3.65	2-hydroxy(1,4- ¹³ C ₂)butanedioic acid
CID_53718554	3,9	2-hydroxy-3-(trioxidanyl)butanedioic acid
CID_53731415	3,3	(3R)-3,4-dihydroxy-2-oxobutanoic acid
CID_53979747	3.76	4-hydroperoxy-2,3-dihydroxy-4-oxobutanoic acid
CID_54071486	3.36	2-hydroxy-4-methoxy-3,4-dioxobutanoic acid
CID_54468582	3.48	2-hydroperoxy-3-hydroxybutanedioic acid
CID_55302699	4.2	(2R)-2,3,4-trihydroxybutanoic acid
CID_57516890	3.99	(3R)-2,3-dihydroxybutanedioate
CID_71309137	3.34	2-hydroxy(2 ¹³ C)butanedioic acid
CID_71309504	3.34	2,2,3-trideuterio-3-hydroxybutanedioic acid
CID_71309907	3.84	2S)-2-hydroxy(1,2,3,4- ¹³ C ₄)butanedioic acid
CID_85939365	3.26	2-hydroxy-4-methoxy-4-oxobutanoate
CID_86295172	4.13	(2S,3S)-2,3,4-trihydroxybutanoate
CID_88346611	3.72	2-chlorooxy-3,4-dihydroxybutanoic acid
CID_88599251	3,8	2-sulfanyloxybutanedioic acid
CID_89081642	2.28	2-iodooxybutanedioic acid
CID_90478228	2.95	2,3-dideuterio-2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID_91554061	3,4	3,4,4-trihydroxy-2-oxobutanoic acid
CID_101429368	3,2	(3R)-2,2,3-trideuterio-3-hydroxybutanedioic acid
CID_101429369	3.34	(3S)-2,2,3-trideuterio-3-hydroxybutanedioic acid
CID_101798836	3.34	(2S)-2-deuteriooxybutanedioic acid
CID_102098786	3.11	(3S)-3,4-dihydroxy-4-oxobutanoate
CID_124559710	4.28	(2R,3S)-2,3-dihydroxybutanediperoxoic acid

CID_124559711	4.1	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dihydroxybutanediperoxoic acid
CID_124559712	4.8	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-dihydroxybutanediperoxoic acid
CID_126456506	2.69	(3 <i>S</i>)-3,4-dihydroxy-2-oxobutanoate
CID_126456507	4.2	(2 <i>S</i>)-2,4-dihydroxy-3-oxobutanoate
CID_126674110	4.2	(3 <i>S</i>)-2,3,4-trihydroxybutanoic acid
CID_129630346	3.48	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-hydroperoxy-3-hydroxybutanedioic acid
CID_129690401	2.98	2-hydroxy-3,4-dioxobutanoic acid
CID_136776853	3.64	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-deuterio-3-deuteriooxybutanedioic acid
CID_53442868	3.64	2-hydroperoxy-2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID_137262652	3.2	(2 <i>R</i>)-2-hydroxy(1,2,3,4- ¹³ C ₄)butanedioic acid
CID_141146125	3.26	4-bromoxy-2,3-dihydroxy-4-oxobutanoic acid
CID_146675168	3.89	(2 <i>S</i>)-2,4,4-trihydroxy-3-oxobutanoic acid
CID_149623417	3.35	4-ethoxy-3-hydroxy-2,4-dioxobutanoate
CID_150956380	4.65	2,3-dihydroxy-4-methylperoxy-4-oxobutanoate
CID_153698711	3.62	4-chlorooxy-2,3-dihydroxy-4-oxobutanoate
CID_153713243	2.92	bis(sulfanyl) 2,3-dihydroxybutanedioate
CID_153798249	3.15	2-deuterio-2,3-dihydroxybutanedioate
CID_153939552	3.73	2,3-dihydroxy-4-oxidoxy-4-oxobutanoate
CID- 525	3.39	2-hydroxybutanedioic acid
CID- 875	3.6	2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID- 78956	3.6	(3 <i>S</i>)-2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID- 92824	3.73	(2 <i>R</i>)-2-hydroxybutanedioic acid
CID- 119400	3.98	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dihydroxybutanedioate
CID- 151152	4.67	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2,3,4-trihydroxybutanoic acid
CID- 160434	2.85	2-hydroxybutanedioate
CID- 201434	3.48	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-dihydroxybutanedioate
CID- 222656	2.91	(2 <i>S</i>)-2-hydroxybutanedioic acid
CID- 439535	3.6	2,3,4-trihydroxybutanoic acid
CID- 439655	4.67	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID- 447315	4.23	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID- 3753357	3.37	(2-hydroxy-3-oxoniocarbonylpropanoyl)oxidanium
CID- 3762918	3.37	2,4-dihydroxy-4-oxobutanoate
CID- 3769187	3.91	2,3,4-trihydroxybutanoate
CID- 3806114	3.98	2,3-dihydroxybutanedioate
CID- 4478639	3.59	2,4-dihydroxy-3-oxobutanoic acid
CID- 4556155	3.5	2-hydroxyethane-1,1,2-tricarboxylic acid
CID- 5001719	2.88	3,4-dihydroxy-4-oxobutanoate
CID- 5288813	3.16	(2 <i>S</i>)-2,4-dihydroxy-4-oxobutanoate
CID- 10080448	2.91	(2 <i>S</i>)-2-hydroxy(2,4- ¹³ C ₂)butanedioic acid
CID- 10149650	3.93	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3,4-trihydroxybutanoic acid
CID- 10953564	3.73	(2 <i>R</i>)-2-hydroxy(3 ¹³ C)butanedioic acid
CID-12196876	3.19	2-deuterio-3-hydroxybutanedioic acid
CID-12196879	3.39	2-hydroxy(1 ¹⁴ C)butanedioic acid

CID-13422379	3.83	2-fluoro-2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID-16052256	3.39	(2R)-2-hydroxy(2,4- ¹³ C ₂)butanedioic acid
CID-17774906	3.47	3-chlorooxy-2,4-dihydroxybutanoic acid
CID-17959596	2.26	2-chlorooxybutanedioic acid
CID-19770543	4.27	2,3,4,4,4-pentahydroxybutanoic acid
CID-20975269	2.9	2,4-dihydroxy-3,4-dioxobutanoate
CID-21299748	4.47	4-hydroperoxy-3-hydroxy-4-oxobutanoic acid
CID-21299750	4.29	2-hydroxybutanediperoxoic acid
CID-25244934	3.19	(3S)-2,3-dihydroxybutanedioate
CID- 53684892	2.85	2-deuterio-2-hydroxybutanedioic acid
CID- 53731414	3.41	(3S)-3,4-dihydroxy-2-oxobutanoic acid
CID- 57539212	3.00	dideuterio (3S)-2,2,3-trideuterio-3-deuteriooxybutanedioate
CID- 58556890	3.84	(2S,3S)-1,4-dihydroxy-1,4-dioxobutane-2,3-diolate
CID-59059129	3.54	(3-carboxy-2,3-dihydroxypropanoyl)oxidanium
CID-71300328	4.32	(3S)-2,2,3-trihydroxybutanedioic acid
CID-71309560	3.34	(2S)-2-hydroxy(1 ¹³ C)butanedioic acid
CID-71309907	3.84	(2S)-2-hydroxy(1,2,3,4- ¹³ C ₄)butanedioic acid
CID-71749880	3.34	2-hydroxy(1,2,3,4- ¹³ C ₄)butanedioic acid
CID-88151417	3.25	dichloro 2-hydroxybutanedioate
CID-126456505	3.92	(3R)-3,4-dihydroxy-2-oxobutanoate
CID-126456508	3.53	(2S)-2,4-dihydroxy-3-oxobutanoic acid
CID-129691312	2.81	9-hydroxy-1,2,6,7-tetraoxacycloundecane-3,5,8,11-tetrone
CID-129818330	2.57	4-chlorooxy-2,3-dihydroxy-4-oxobutanoic acid
CID-129883083	3.34	4-deuteriooxy-2-hydroxy-4-oxobutanoic acid
CID-135037518	2.76	(2R)-2,3,4-trihydroxy-4-oxobutanoate
CID-139246181	3.50	2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-3-oxobutanedioate
CID-140083318	5.67	dicarboxy 2,3-dihydroxybutanediperoxoate
CID-141271282	4.93	4-carboxyperoxy-2,3-dihydroxy-4-oxobutanoic acid
CID-141289382	2.95	2-deuterio-2,3-dihydroxybutanedioic acid
CID-141383444	3.73	4-hydroperoxyperoxy-2,3-dihydroxy-4-oxobutanoic acid
CID-146284009	2.9	2-hydroxy-4-methylperoxy-3,4-dioxobutanoic acid
CID-146487257	3.04	dichloro 2,3-dihydroxybutanedioate
CID-152225026	3.59	2,3-dihydroxy-4-oxo-4-sulfanyloxybutanoate
CID-152768682	2.92	2-deuterio-3-hydroxybutanedioate
CID-153692244	2.92	2-deuterio-2-hydroxybutanedioate
CID-153694008	2.92	2-hydroxy(1 ¹⁴ C)butanedioate
CID-153694030	2.92	2-hydroxy(1,4- ¹³ C ₂)butanedioate
CID-153694106	2.92	2-hydroxy(1,2,3,4- ¹³ C ₄)butanedioate
CID-153695699	2.92	2-hydroxy(3 ¹³ C)butanedioate
CID-153695700	3.37	2-hydroxy(3 ¹³ C)butanedioic acid
CID-153697153	3.96	2,2,3-trihydroxybutanedioate
CID-153711398	3.37	2-hydroxy(2,3,4- ¹³ C ₃)butanedioic acid
CID-153711399	2.92	2,3-dideuterio-2-hydroxybutanedioate
CID-153711400	3.03	2,3-dideuterio-2-hydroxybutanedioic acid
CID-154051823	3.34	3-hydroxy-4-methoxy-2,4-dioxobutanoic acid

Nom et Prénom :**Date de soutenance : 06/07/2022****BENDJEDDOU Marya****BOUOUDEN Widjedane Amara Malak****BOUMETREK Chahra****Thème :****Recherche des nouveaux antidiabétiques par criblage virtuel****Résumé :**

Le diabète de type 2 représente la forme la plus répandue de diabète, sa fréquence croît dans tous les pays de monde. Il constitue un problème majeur de santé publique.

Dans notre travail, nous sommes focalisé sur le traitement du diabète de type 2 par les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), qu'ils agissent sur la voie des incrétines et améliorent l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques.

Pour réaliser ce travail ; en faisant appel à la méthode d'arrimage moléculaire par le programme Surflex-dock. Cette approche a été utilisée pour étudier l'inhibition de la DPP4 par divers composés afin d'identifier les meilleurs et pour découvrir *in silico* de nouveaux inhibiteurs plus puissants de la DPP4. Cette étude a fait ressortir les composés CID140083318, CID10181799 et CID141486688 comme des nouveaux agents antidiabétiques.

Enfin, l'application de la règle de 5 de Lipinski nous renseigne de manière positive sur les propriétés de solubilité, d'absorption et de perméabilité de ces nouvelles molécules proposées.

Mots clés : Diabète de type 2, dipeptidyl peptidase 4, Surflex-dock, règle de 5 de Lipinski.**Devant le jury :****Président : BOUTELLAA Saber****M.C.B .Centre.Univ. A. Boussof – Mila****Promotrice : MERZOUG Amina****M.C.A. Centre.Univ. A. Boussof – Mila****Examinatrice : BOUCHERIT Hanane****M.C.B .Centre.Univ. A. Boussof – Mila**