

JOURNAL OF SCIENCE & DISEASES



Prédictions relations structure-pharmacocinétique-toxicité d'un nouvel alcaloïde indolique isolé des écorces de tiges de *Strychnos johnsonii* (Loganiaceae)

Prediction of structure-Pharmacokinetic-toxicity relationship of a new indol alkaloid isolated from stembark of Strychnos johnsonii (Loganiaceae)

Essombe Malolo F-A 1, Nko'o M.H.J 2, Ngah L.³, Nyangono Ndongo M. 2, Ndom J.C⁴, Mpondo Mpondo E.⁵

Article original

¹ Département de Pharmacie;

Sciences Pharmaceutiques de

² Département de Pharmacie;

Faculté de Médecine et des

l'Université de Dschang

RESUME

Introduction : Le développement des médicaments est un processus coûteux, difficile et parfois iAnefficace. Cependant, les contraintes liés à ce processus ont tendance à être réduites aux premiers stades du développement des médicaments. En effet, des approches informatiques ont été développées et guident les chercheurs vers les molécules les plus actives et les mieux tolérées ainsi que vers les formes galéniques et les utilisations des médicaments les plus adaptées. Dans ces travaux, nous avons utilisé ces approches informatiques pour prédire les relations structure-pharmacocinétique-pharmacie galénique d'un composé isolé d'une plante médicinale camerounaise.

Matériel et méthode : Une étude phytochimique a été réalisé sur les écorces de tige de *Strychnos johnsonii*. Les structures des composés isolés ont été déterminées par une analyse spectroscopique complète de RMN 1D et 2D ainsi que par une comparaison avec les données publiées. Ensuite, les descripteurs des paramètres ADMET du composé nouveau isolé ont été prédits par le logiciel QikProp.

Résultats : Un nouveau alcaloïde indolique 10,11-diméthoxy-Na-méthyl- β - Carboline (1) et un mélange d'isomères connus composé de Stigmastérol (2) et de β -sistostérol (3) ont été isolés. Le nouveau composé présente respecte les règles de Lipinski, serait stable vis-à-vis de métabolisation, aurait une élimination par voie urinaire et une faible probabilité d'induire des arythmies.

Conclusion : La 10,11-diméthoxy-Na-méthyl-β- Carboline possèderait les propriétés d'un bon candidat médicament.

ABSTRACT

Introduction: Drug development is an expensive, difficult and sometimes inefficient process. However, the constraints related to this process tend to be reduced in the early stages of drug development. Indeed, computational approaches have been developed and guide researchers towards the most active and best tolerated molecules as well as the most suitable dosage forms and drug uses. In this work, we used these computational approaches to predict the structure-pharmacokinetic-galenic pharmacy relationships of a compound isolated from a Cameroonian medicinal plant.

Material and method: A phytochemical study was carried out on the stem barks of *Strychnos johnsonii.* The structures of the isolated compounds were determined by a complete 1D and 2D NMR spectroscopic analysis and by a comparison with published data. Then, the descriptors of ADMET parameters of the isolated new compound were predicted by QikProp software.

Results: A new indole alkaloid 10,11-dimethoxy-Na-methyl- β - Carboline (1) and a mixture of known isomers composed of Stigmasterol (2) and β -sistosterol (3) were isolated. The new compound presented complies with Lipinski rules, would be stable to metabolism and would have urinary elimination and a low probability to induce arrhythmias.

Conclusion: 10,11-dimethoxy-Na-methyl- β - Carboline would have the properties of a good drug candidate.

Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques de l'Université d'Ebolowa ³ Département of Pharmacie; Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Douala, ⁴ Département of Chimie; Faculté des Sciences de l'Université de Douala, ⁵ Département de Pharmacotoxicologie and Pharmacocinétique; Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques de l'Université

Auteur correspondant :

de Yaoundé 1,

Fanny-Aimée Essombe Malolo, Département de Pharmacie; Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques, Université de Dschang, B.P : 96, Dschang-Cameroun, **Tel :** 674511751, **Email :** <u>emfay1@yahoo.fr</u>

Mots-clés : *Strychnos johnsonii,* ADMET, Alcaloïde indolique.

Keywords: *Strychnos johnsonii,* ADMET, Indol alkaloid



Introduction

Strychnos johnsonii est une liane ou arbuste appartenant à la famille des Loganiaceae. Elle est répartie dans les savanes et les forêts d'Afrique centrale et équatoriale notamment au Cameroun, en République Centrafricaine, République démocratique du Congo, de l'Afrique le l'Ouest (Sénégal, Côte d'Ivoire, Ghana, Nigéria, Guinée, Sierra Leone), de l'Afrique Australe (Madagascar, Afrique du Sud, Zambie, Angola), de l'Afrique orientale (Ouganda, Ethiopie) [1, 2]. L'extrait brut de Strychnos johnsonii est actif sur les souches de Plasmodium falciparum sensibles à la chloroquine [3]. Au Cameroun, ses écorces sont utilisées comme fébrifuge [4]. De précédentes études ont révélé que les alcaloïdes indoligues isolés des écorces de tige et de racine de S. johnsonii: dihydrocorynanthéol, tétrahydroalstonine, dihydrocycloakagérine, 0éthylakagérine lactone [5] ont de propriétés antibactériennes [3,4]. Dans le cadre de ces travaux, présentons les résultats nous de l'étude phytochimique de l'extrait de Méthanol/Chloroforme (1:1) des écorces de tiges de S. johnsonii.

Matériel et méthodes

Procedure expérimentale générale

Les spectres 1H-RMN et 13C-RMN ont été enregistrés respectivement à 400 MHz et 100 MHz sur un spectromètre RMN Bruker DRX 500 (Bruker, Rheinstetten, Suisse). Les déplacements chimiques sont indiqués en δ (ppm) en utilisant du tétraméthylsilane (TMS) (Sigma-Aldrich, Munich, Allemagne) comme étalon interne, tandis que les constantes de couplage (J) ont été mesurées en Hz. La chromatographie sur colonne a été réalisée sur du gel de silice 230-400 et du gel de silice 70-230 (Merck. Darmstadt, Allemagne). mesh La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur une feuille d'aluminium pré-enduite de gel de silice 60 F254 (Merck, Darmstadt, Allemagne), et les taches ont été détectées à l'aide d'un réactif de pulvérisation d'acide sulfurique dilué après chauffage du chromatogramme. Le degré de pureté des composés témoins positifs était \geq 98 %, tandis que celui des composés isolés était > 95 %. Le Logiciels Chemdraw et QikProp ont été utilisés pour dessiner les structures et prédire les descripteurs des paramètres ADMET.

Matériel végétal

4 kg d'écorces de tiges ont été récoltés en forêt à ETOME village/LIMBE-Cameroun par le botaniste Elias MBIDE. Ces écorces séchées à l'abri du soleil et de l'humidité, découpées puis pulvérisées ont donné 2, 772 kg de poudre. Une planche d'herbier a été faite après identification de la plante en comparaison avec le spécimen HNC 29894 de l'Herbier National du Cameroun.

Extraction et isolement

2.5 kg de poudre d'écorces de tige a été macéré pendant 72 heures x 2 dans un mélange de solvants CHCl₃/MeOH en proportion 1 :1 permettant d'obtenir 8 223 mL de filtrat. Après évaporation du solvant dans un évaporateur rotatif, puis à l'abri du soleil et de l'humidité, nous avons obtenu 94,69 g d'extrait total sec soit un rendement de 3,8 %. 71,32g de l'extrait sec total ont été fixés sur gel silice et fractionnés sur colonne de chromatographie par les solvants croissante de polarité *n*hexane/CH₂Cl₂/EtOAc. Sur les 29 series de fractions de 100mL recueillies, nous avons mis en évidence 3 composés : un alcaloïde indolique (20mg) obtenu dans le système de solvant n-Hex/AcOEt (8,5 :1,5) et un mélange de stigmaterol et de β-sistostérol (32mg) dans le système de solvant n-Hex/CH₂Cl₂ (8,5:1,5).

a. 10,11-diméthoxy-Na-méthyl-β-Carboline

Poudre Jaune (MeOH); Rf = 0,643 (*n*-Hex/AcOEt 6/4); 1H-NMR (400 MHz, MeOD) et 13C-NMR (100 MHz, MeOD), voir Tableau 1; Formule moléculaire $[C_{14}H_{14}N_2O_2]$.

b. Stigmatérol & β-Sistostérol

Cristaux en aiguille de couleur blanche (MeOH); Rf = 0,75 (*n*-Hex/MeOH 95/5); 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) et 13C-NMR (100 MHz, CDCl₃), voir Tableau 1; Formule moléculaire [$C_{29}H_{48}O$] et [$C_{29}H_{50}O$].

Prédiction des paramètres ADMET

Les prédictions se sont faites au moyen du logiciel QikProp version 3.4

a. Sélection des descripteurs

16 descripteurs ont été sélectionnés pour prédire les paramètres ADMET de la 10,11-diméthoxy-Naméthyl-β- Carboline. Tableau 1.

b. Identification des molécules



Les molécules ont été identifiées par leur formule chimique en 3 dimensions.

c. Sélection des composés et/ou médicaments connus de structures similaires

Le logiciel dispose d'une base de données de plus de 700 composés incluant 500 médicaments et hétérocycles [6]. Ces composés sélectionnés en fonction de leur similarité à chacune des 5 molécules étudiées, vont définir les espaces géométriques dans lesquels elles seront comparées les unes par rapport aux autres [7].

d. Introduction de la structure chimique et extraction des données

La structure chimique du composé a été dessinée dans le logiciel pour générer le SMILES à partir duquel les prédictions ont été faites. La procédure générale a été exécutée suivant les instructions décrites dans le manuel d'utilisation du logiciel.

e. Analyse des résultats

Les valeurs des 16 descripteurs calculées par le logiciel sont comparées à celles des médicaments testés in vivo [8], à l'aide des règles définis par des scores. Ces règles établissent les similarités et dissimilarités entre les molécules. Ainsi, deux molécules ayant une structure similaire possèdent des propriétés similaires [9]. Les 2 règles utilisées pour l'interprétation de nos données sont la règle de 5 [10 – 12] et la règle de 3 [13]. La règle de 5 stipule que : si pour une molécule, au moins deux des conditions : mol MW < 500, QPlogPo/w < 5, HBD \leq 5, et HBA \leq 10 ne sont pas vérifiées, la molécule pourra avoir une faible absorption ou une faible perméabilité. Et, d'après la règle de 3, un composé aurait les propriétés un bon chef de fil si au-delà de sa bonne activité biologique, il viole au maximum 3 fois les conditions MW \leq 300, ClogP \leq 3, liaisons tournantes \leq 3 HBD \leq 3, HBA \leq 3 (PSA) \leq 60Å².

Résultats

Isolement des composés

Le fractionnement sur colonne de chromatographie de l'extrait des écorces de tiges de S. Johnsonii a permis d'élucider la structure d'un composé nouveau (10,11-diméthoxy-Na-méthyl- β - Carboline) et d'identifierdeux composés isomères connus (Stigmatérol & β -Sistostérol), (**Figure 1**).





(3)

Figure 1 : Structure des composés 1 - 3

Prédictions

Les descripteurs de l'absorption sont présentés dans le tableau 5. Les conditions masse molaire, QPlog Po/w, HBD et HBA de la règle de Lipinski sont respectées par la 10,11-diméthoxy-Na-méthyl-β-Carboline car sa mol MW < 500, QPlogPo/w < 5, HBD \leq 5, et HBA \leq 10 (**Tableau 5**); Ce qui signifie que la molécule ne viole en aucun cas la règle de Lipinski. De plus, les prédictions du pourcentage d'absorption par voie orale (100%), de la traversée hémato de la membrane encéphalique (considérable) et de l'activité sur le système nerveux central (considérable).

Le tableau 6 présente les descripteurs de la Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité Les interprétations des scores par la formule MW \leq 300, ClogP \leq 3, liaisons tournantes \leq 3 HBD \leq 3, HBA \leq 3 (PSA) \leq 60Å² montrent que la molécule ne viole pas la règle de 3.

Le nombre de métabolites prédits (3) est dans la marge requise et le score MDCK est très largement supérieur à celui des médicaments connus. Ces données laissent penser que la molécule est assez stable vis-à-vis de la métabolisation et a une forte élimination par voie rénale.

Le logarithme de la Concentration de la molécule capable d'inhiber le blocage de 50% des canaux



potassiques hERG (**Tableau 6**) est légèrement supérieur de 0,5 unités au score des médicaments connus.

Discussion

Isolement des composés

Le composé 1 a été obtenu sous forme de poudre de couleur jaune dans le mélange *n*-Hexane/AcOEt (8,5 :1,5). L'analyse des spectres RMN¹H, RMN ¹³C, DEPT et HSQC a permis de déduire la formule brute $[C_{14}H_{14}N_2O_2]$ et d'observer les signaux caractéristiques de 5 protons aromatiques à δ H 7,69 (1H, d, J= 4 Hz), 7,69 (1H, s), 7,25 (1H, t, J= 4 Hz), 8,26 (1H, d, J= 8 Hz) et 6,51 (1H, s) ; de protons N- méthyl à δ H 3,84 (3H, s) et de protons méthoxyles à δ H 3,75 (3H, s) et δ H 3,95 (3H, s), (Tableau 2, Figure 2). Ces signaux sont caractéristiques d'un noyau N-methyl-indole [18]. La structure N-méthyl indole est confirmée par les spectres DEPT et RMN¹³C (**Tableau 1, Figures 3**), qui révèlent la présence de 14 atomes de carbone dont un carbone N-méthyl à δ C 34,84 (C-1), 2 carbones d'oxyméthyl à δ C 61,03 (C-13 et C-14) et 11 carbones aromatiques à δ C 88,91 (C-12), δ C 105 (C-8), δ C 102,41 (C-5), δ C 105,5 (C-6), δ C 116,65 (C-3 et C-9), δ C 122,7 (C-2), δ C 126,98 (C-10), δ C 135,48 (C-13), δ C 146,15 (C-7), et δ C 161 (C-11).

Les attributions se sont faites sur la base des spectres COSY, HSQC, HMBC, and NOESY (**Figures 4–6**).



Figure 8 : corrélations HMBC (a), COSY (b) et NOESY (c) du composé 1

Les positions des groupes méthoxy ont été déterminées par l'analyse du spectre HMBC d'une part, avec l'observation des corrélations entre les protons H-12 (δ H 6,51) et H-14 (δ H 3,75) et le carbone C-10 (δ C 126,98), le proton H-15 (δ H 3,95) et le carbone à C-11 (δ C 161) et d'autre part, des spectres COSY et NOESY par l'observation des corrélations entre le proton du méthoxy H-14 (δ H 3,75) et celui à H-15 à (δ H 3,95). Sur la base de ces évidences, le composé a été identifié comme étant la 10,11-diméthoxy-Na-méthyl- β - Carboline.

Les composés 2 et 3 ont été obtenus sous forme de cristaux en aiguille de couleur blanche dans un mélange *n*-Heaxane/CH₂Cl₂ (8,5:1,5) et identifiés sur la base des données de la littérature [14-17] (Tableaux 3 et 4, Figure 7).

Prédictions

Les résultats obtenus permettent d'envisager que la 10,11-diméthoxy-Na-méthyl-β- Carboline serait

capable de traverser les membranes biologiques, d'avoir une bonne perméabilité [10, 11]. Ces résultats sont assez similaires à ceux des alcaloïdes d'*Areca catechu* et des alcaloïdes Tropaniques [20, 21]. Les prédictions sur la traversée des membranes ainsi que l'activité sur le système nerveux central sont concordants aux données rapportées sur les alcaloïdes indoligues connus[12, 22].

Par ailleurs, la molécule ne viole pas la règle de 3 de Lipinski, prédisant ainsi qu'elle serait un bon chef de fil [13].

Au vu de ces prédictions sur la biodisponibilité par voie orale, il apparaît que la 10, 11-dimethoxy-N1methyl-β-carboline administrée par voie orale aurait une biodisponibilité comparable à celle de la voie IV. Ce qui serait un atout considérable lorsqu'une bonne concentration plasmatique est recherchée pour éviter ou limiter l'usage des voies parentérales.



Propriétés	Descripteurs	Légende
	MW	(Molecular Weight) : Masse molaire
Absorption	SASA	(Solvent accessible Surface Area) :
	FOSA	Composante Hydrophobe SASA
	FISA	Composante Hydrophile SASA
	Log P	Logarithme du coefficient de Partage
	Log S	Logarithme de la solubilité
	Log BB	Logarithme coefficient de partage pour la barrière hémato – méningée
	PHOA	(Percentage Human Oral Absorption: Pourcentage d'Absorption par Voie Orale
	Caco – 2 cells permeability	Perméabilité aux cellules Caco - 2 du côlon humain
	HBA	(Hydrogen Bound Acceptor) : Accepteurs de liaisons Hydrogènes
	HBD	(Hydrogen Bound Acceptor) : Donneurs de liaisons Hydrogènes
Distribution	Кр	Constante de Partition
	KHSA	(Binding Affinity to Human Serum Albumin) : Constante d'Affinité de liaision au Sérum Albumine
	PSA	(Polar Surface Area): Zone de surface polaire
Métabolisme	Metab	Nombre de métabolites prédits
Elimination	MDCK	(permeability of Madin-Darby Canine Kidney): Perméabilité aux Cellules du rein Madin- Darby des espèces Canines
Toxicité	hERG	Probabilité de bloquer 50% des canaux potassiques hERG

Tableau 1 : descripteurs de paramètres ADMET

De plus, d'après les prédictions sur la toxicité, contrairement à la plupart des médicaments qui provoquent les arythmies et arrêts cardiaques en allongeant l'intervalle de repolarisation entre les ondes cardiaques QT par action sur les canaux potassiques hERG [23], la 10, 11-dimethoxy-N1methyl-β-carboline pourrait ne pas avoir ces effets indésirables. Il est également à noter que l'activité au niveau du Système Nerveux Central peut induire les effets Antiparkinsoniens, Anticonvulsivants déjà observés dans la famille des alcaloïdes indoliques [22].

D'autre part, la prédiction d'une forte élimination par voie rénale (soit environ 6 fois la normale comparée à celle des médicaments connus) laisse penser que la molécule pourrait être nocive pour le rein, voire entraîner une insuffisance rénale. Ce qui limiterait ou exclurait son usage en cas de problème rénal.

Та	bleau 2 : données RMN ¹ H (400 MHz) and ¹³ C (100MHz)	de
la	10.11-dimethoxv-Na-methvl-β-carboline dans le MeOD.	

		130
Attribution	'H (M, J(HZ)	"°C
1	-	-
2	-	122,70
3	7,69 (d, <i>J</i> = 4 Hz)	116,65
4	-	-
5	7,25 (t, <i>J</i> = 4 Hz et 8 Hz)	102,41
6	8,26 (d, <i>J</i> = 8 Hz)	105,5
7	-	146,15
8	-	105
9	7,69 (d, <i>J</i> = 4 Hz)	116,65
10	-	126,98
11	-	161
12	6,51 (s)	88,91
13	-	135,48
14	-	-
N-CH ₃	3,84 (s)	34,84
OCH ₃	3,75 (s)	61,03
OCH ₃	3,95 (s)	-



	Composé 2 (isom	ère 1)	Littérature		
Attribution	¹ H (m, <i>J</i> (Hz)	¹³ C	¹ H (m, <i>J</i> (Hz)	¹³ C	
1	-	37,23	-	37,3	
2	-	31,6	-	31,6	
3	3,48 (m, <i>J</i> = 4,5; 4,2; 3,29 Hz)	71,79	3,51 (tdd, <i>J</i> = 4,5; 4,2; 3,8 Hz)	71,8	
4	-	42,28	-	42,3	
5	5,29 (<i>J</i> = 6,1 Hz)	140,73	5,31 (<i>J</i> = 6,1 Hz)	140,8	
6	7,19 (<i>J</i> = 6,1 Hz)	121,71	7,15 (<i>J</i> = 6,1 Hz)	121,7	
7	-	31,88	-	31,9	
8	-	31,61	-	31,9	
9	-	50,11	-	51,2	
10	-	36,01	-	36,5	
11	-	21,06	-	21,1	
12	-	39,75	-	39,7	
13	-	42,28	-	42,3	
14	-	56,02	-	56,2	
15	-	24,2	-	24,4	
16	-	28,2	-	28,4	
17	-	56,74	-	56,1	
18	1,04 (s)	11,84	1,03 (s)	11	
19	0,71 (s)	21,06	0,71 (s)	21,2	
20	-	39,75		40,5	
21	0,93 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz)	21,06	0,91 (<i>J</i> = 6,2 Hz)	21,2	
22	4,95 (m)	140,7	4,98 (m)	138,3	
23	5,05 (m)	129,75	5,14 (m)	129,3	
24	-	51,2	-	51,2	
25	-	31,88	-	31,9	
26	0,82 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz	21,06	0,82 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz	21,2	
27	0,83 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz	19,01	0,83 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz)	19	
28		25,39	-	25,4	
29	0,80 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz)	12,03	0,80 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz)	12,1	

Tableau 3: données RMN ¹ H	(400 MHz) and ^{13}C	(100MHz) du Sti	amastérol	dans le	CDCIa
	1400 1011 12	juna o	100101112		ginasicioi	uuno ic	00013

Tableau 4: données RMN ¹H (400 MHz) and ¹³C (100MHz) du β-Sistostérol dans le CDCl₃

Attribution 1 H (m, J(Hz) 13 C 1 H (m, J(Hz)1- 37,23 - 37,23 2- 31,88 - 33,53 (tdd,3 3,48 (m, 71,79 3,53 (tdd,3 $^{J=4,5; 4,2; 3,29 Hz}$ 71,79 $^{J=4,5; 4,2; 3,8 Hz}$ 4-42,28-5 5,29 (J = 6,1 Hz)140,73 5,36 (t, J = 6,4 Hz)6 7,19 (J = 6,1 Hz)121,73 7,15 (J = 6,1 Hz)7- 31,88 - 32 8- 31,88 - 32 9- 50,11 - 50,11	hution	Composé 2 (i	somère 2)	Littératu	re
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	bution —	¹ H (m, <i>J</i> (Hz)	¹³ C	¹ H (m, <i>J</i> (Hz)	¹³ C
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	1	-	37,23	-	37,5
3 $3,48 (m, J=4,5; 4,2; 3,29 Hz)$ $71,79$ $3,53 (tdd, J=4,5; 4,2; 3,8 Hz)$ $71,79$ 4- $42,28$ - $42,28$ 5 $5,29 (J=6,1 Hz)$ $140,73$ $5,36 (t, J=6,4 Hz)$ $110,121,73$ 6 $7,19 (J=6,1 Hz)$ $121,73$ $7,15 (J=6,1 Hz)$ $110,121,73$ 7- $31,88$ - $31,88$ -8- $31,88$ - $31,88$ -9- $50,11$ - $50,11$ -	2	-	31,88	-	31,9
4 - 42,28	3	3,48 (m, <i>J</i> = 4,5; 4,2; 3,29 Hz)	71,79	3,53 (tdd, J = 4,5 ; 4,2 ; 3,8 Hz)	72,0
5 $5,29 (J = 6,1 Hz)$ $140,73$ $5,36 (t, J = 6,4 Hz)$ 1 6 $7,19 (J = 6,1 Hz)$ $121,73$ $7,15 (J = 6,1 Hz)$ 1 7- $31,88$ - 3 8- $31,88$ - 3 9- $50,11$ - $50,11$	4	-	42,28	-	42,5
6 7,19 (J = 6,1 Hz) 121,73 7,15 (J = 6,1 Hz) 1 7 - 31,88 - 33 8 - 31,88 - 33 9 - 50,11 - 55	5	5,29 (<i>J</i> = 6,1 Hz)	140,73	5,36 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz)	140,9
7 - 31,88 - 33 8 - 31,88 - 33 9 - 50,11 - 55	6	7,19 (<i>J</i> = 6,1 Hz)	121,73	7,15 (<i>J</i> = 6,1 Hz)	121,9
8 - 31,88 - 3 9 - 50,11 - 55	7	-	31,88	-	32,1
9 - 50,11 - 5	8	-	31,88	-	32,1
,	9	-	50,11	-	50,3
10 - 36,01 - 3	10	-	36,01	-	36,7



11	-	20,01	-	21,3	
12	-	45,80	-	39,9	
13	-	42,28	-	42,6	
14	-	56,74	-	56,9	
15	-	26,01	-	26,3	
16	-	29,12	-	28,5	
17	-	56,02	-	56,3	
18	1,01 (s)	11,96	1,01 (s)	12,0	
19	0,66 (s)	18,75	0,68 (s)	19,0	
20	-	36,48	-	36,3	
21	0,93 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz)	19,38	0,93 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz)	19,2	
22	-	33,92	-	34,2	
23	-	26,01	-	26,3	
24	-	45,80	-	46,1	
25	-	23	-	23,3	
26	0,83 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz)	20,01	0,83 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz)	20,1	
27	0,84 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz)	12,03	0,84 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz)	12,2	
28	-	29,5	-	29,4	
29	0,81 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz)	19,38	0,81 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz)	19,6	

Tableau 5: Valeurs des descripteurs de l'Absorption

Physicochimiques										ée des mer	nbranes
#stars	MW (Da)	SASA (A° ²)	FOSA (A° ²)	FISA (A° ²)	Volume (A° ³)	log P	logS	CNS	logBB	Caco-2	PHOA
0	242,2	481,7	252,2	28,7	813,1	3,2	-3,44	1	0,19	5285,1	100

#Stars: Nombre de propriétés ou valeurs décrites qui sont hors de l'intervalle des valeurs similaires à celles des drogues connues.

Tableau 6: valeurs des descripteurs de la Distribution Métabolisme, Elimination et Toxicité

Physicochimiques			Métabolisme	Elimination	Toxicité		
HBD	HBA	PSA (A° ²)	logKhsa	logKp	Métabolites	MDCK	Log IC₅₀ hERG
0	3	28,8	0,09	-1,15	3	2991,5	-4,95

Conclusion

L'étude phytochimique des écorces de tronc de *Strychnos johnsonii* a permis l'isolement d'un alcaloïde indolique 10, 11-dimethoxy-N1-methyl- β -carboline nouveau ayant les propriétés d'un bon bon chef de fil et d'un bon candidat médicament.

Contributions

Conception et design: F.A.E.M., **méthodologie :** F.A.E.M., **validation:** E.M.M., analyses: F.A.E.M, J.M.K.; **investigation:** F.A.E.M. and L.N., **preparation du draft original :** F.A.E.M., J.M.K **écriture - lecture et révision:** F.A.E.M., M.N.N., **supervision:** E.M.M. Tous les auteurs ont lu et accepté la version publiée du manuscrit.

Remerciements : Au Département de Chimie de la «School of Chemistry, Food and Pharmacy de l'Université de Reading qui a réalisé les spectres.

Conflits d'intérêt : Les auteurs déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

- Plaizier A.C. A revision of Catharanthus roseus (L.) G.DON (Apocynaceae). Medeligen L and Bouwhogeschool wageningen. *Nederland*. 1981:81–89
- Massiot G, Thepenier P, Jacquier MJ, Men-Olivier LL, Verpoorte R, Delaude C. <u>Alkaloids of Strychnos johnsonii.</u> Phytochemistry 1987;26(10):2839-2846.
- Gurib-Fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*. 2006;27:1– 93.
- Nostro A, Germanò MP., D'angelo V, Marino A, Cannatelli MA. Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Lett. Appl. Microbiol*.2000; 30: 379–84.
- 5. Podlogar BL, Muegge I, Brice LJ. Computational methods to estimate drug development parameters. *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* 2001; 4:102–109.



- Manuel d'utilisation du logiciel QiqProp. [en ligne]. 2015. [consulté le 20 septembre 2016]. Disponible : http://qikprop_user_manual.pdf
- Dubois J. Chimiothèques ; vers une approche rationnelle de la sélection de sous-chimiothèques. [en ligne]. 2012. [consulté le 30 septembre 2024]. Disponible : http://dubois julie.pdf
- Martin YC. A bioavailability score. J. Med. Chem. 2005; 48(9):3164 – 3170.
- 9. Walters W.P., Murcko M.A. Adv.Drug Deliv. Rev. 2002 (54): 255-271.
- Lipinski CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 2000; 44(1):235 – 249.
- Lipinski CA, Lombardo Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. *Drug Deliv. Rev.* 1997; 23(1-3):3 – 25.
- Tufchi N, Pant K, Pant B. *In-Silico* Analogue Preparation and Toxicity Risk Assessment of the Yohimbine as α2 Adrengenic Receptor Inhibitors. *International Journal of Pharmaceutical and Integrated Life Sciences*. 2015; 1(1): 22 – 29.
- Congreve M, Carr R, Murray C. A"rule of three" for fragmentbased lead discovery? *Drug discovery Today*. 2003;8: 876-877
- Isah Y, Ndukwe I, Amupitan J. Isolation of Stigmasterol from Aerial Plant Part of *Spillanthes acmella Murr. World J Life Sci.* and Medical Research 2012; 2(2):77 – 81
- Pateh UU, Haruna AK, Garba M, Iliya I, Sule IM, Abubakar M, Ambi AA. Isolation of β-Stigmasterol, β-Sitosterol and 2hydroxyhexadecanoic acid methyl ester from the rhizomes of *Stylochiton Lacifolius* Pyer and *Kotchy* (Araceae).*Nigeria journal* of pharmaceutical sciences 2009;8:19-25.
- Kamboj A, Saluja A. Isolation of Stigmasterol and βSistosterol from petroleum ether extract ofaeral parts of Ageratum Conyzoides (Asteraceae). International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2011;3(1) :94–96.
- Sai V, Chaturvedula P, Prakash I. Isolation of Stigmasterol and β-Sitosterol from the dichloromethane extract of *Rubus* suavissimus. International Current Pharmaceutical Journal 2012, 1(9): 239-242
- Chodvadiya, V.D.; Pambhar, K.D.; Parmar, N.D.; Ashish, P.D.; Shahrukh, K.A.S.; Pratiksha, V.C.; Hemal, N.R.; Ranjan, C.K.; Patel, P.K. Synthesis and characterization of n-methyl indole derivatives via desulfitative displacement by various amines and its antimicrobial activity. World Sci. News 2019, 120, 181–191.
- Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. Drug. Discov. Today Technol. 2004; 1(4):337 – 341
- Peng W, Liu Y, Zhao C, Huang X, Na Wu, Mei-Bian Hu, Da-Shuai X, Chun-Jie W. *In silico* Assessment of Drug-like Properties of Alkaloids from *Areca catechu* L Nut. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* April 2015; 14 (4): 635-63.
- Roy S, Lalit R, Chowdhary S. *In silico* pharmacokinetics analysis and ADMET of phytochemicals of *Datura metel* Linn. and *Cynodon dactylon* Linn. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015; 7(11):385-388.
- Lather V, Chowdary PVR. Synthesis and antimicrobial activity of N1-arylidine hydrazidomethyl)-indoles, 2-(substituted aryl)-3-(N1-indolylacetamidyl)-4-oxo-thiazolidines and 5-benzylidine derivatives of thiazolidinones. Indian *J. Pharm. Sci.* 2003; 65(6): 576-579.
- 23. Brown AM, Rampe D. Drug-induced long OT syndrome: is HERG the root of ail evil, *Pharmaceutical News* 7. 2000 : 15-20.

