



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la matière

MÉMOIRE DE MASTER

Science de la matière
Chimie
Chimie pharmaceutique

Réf. :

Présenté et soutenu par :
KHELFA Nedjla

Le : mercredi 26 juin 2019

Analyses multivariées (Drug likeness, SAR, QSAR) des relations structure-activité d'une série de dérivés de 1,3,5-triazine

Jury :

M.	OMARI Mahmoud	Prof	Université Mohamed Khider de Biskra	Président
M.	BELAÏDI Salah	Prof	Université Mohamed Khider de Biskra	Rapporteur
Mme.	KHAMOULI Saïda	MAA	Université Mohamed Khider de Biskra	Examinatrice

Remerciement

Louange à Dieu, celui qui m'a prêté la force, le courage, la volonté et la patience pour mener à terme notre formation et pouvoir accomplir ce modeste travail de recherche.

Avant de décrire le travail de recherche que j'ai réalisé au sein de Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement (LMCE) domicilié à l'université de Mohamed Khider de Biskra.

*J'aimerais à exprimer toute ma gratitude au Prof. **BELAIDI Salah** pour avoir dirigé mes travaux et m'avoir accueillis au sein de laboratoire de LCME, Je lui adresse également mes sincères remerciements pour la confiance qu'il m'a accordé. Il a su se montrer présent tout en me laissant une certaine liberté dans les orientations que j'ai souhaité donner à mes travaux. Il s'est toujours senti très concerné par le bon déroulement de ce travail et je l'en remercie infiniment.*

*Je suis très honoré que les membres de mon jury **M. OMARI Mahmoud** Professeur et **Mme KHAMOULI Saïda** Maître assistant (A) ayant accepté de juger ce mémoire. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma plus vive considération et de ma sincère reconnaissance pour avoir participé à ce jury.*

*Enfin, je souhaite également remercier les membres et mes collègues de l'équipe du laboratoire LMCE à l'université de Biskra. Grande merci à tous ceux qui ont contribué, à la réalisation de ce mémoire par leurs conseils, leur disponibilité, surtout à Dr. **GHAMRI Meriem**, ainsi pour la bonne humeur et la convivialité des Dr. **ALMI Imen** et **ZEROUG Anfel** et **LEHRAKI Faïza**.*

Merci à tous, sincèrement



Dédicace

Je dédie ce mémoire :

A celle qui a veillé ; m'a appris et resté sur mon éducation...celle qui m'a donné l'aide et le soutien morale, la source de tendresse que je dois la sentir le plus élevé de l'amour et le respect et l'appréciation ...

ma chère mère

A celui qui m'a donné une bonne éducation ... et a porté dans mon cœur l'esprit de patience à lutter pour réussir... pour mon chère père

Pour ceux qui dans leur yeux je vois le bonheur et dont je suis fière

Mes sœurs : Mebarka, Hassina, Khadidja, Karima, Amira

Mes frères : Abd el-aziz, Djamel etsurtout Nadhir

Mes belles sœurs : Khadidja, moumia

Leurs enfants : Hadjer, Ismael, Chaima, Ishak, Serine et Soumia.

Ainsi qu'à toute ma famille.

Avec toute ma reconnaissance et mon affection.

Pour les résidents dans mon cœur, mes amies et mes compagnons avec

lesquels j'ai partagé des moments les plus agréables : Aïda, Fouzia,

Fatima, Ahlem, Hanen, Amina, Gheda, Amira, Yassmin, Marwa.

A toute mes amies et mes collègues de département SM : de la

promotion 2018/2019.

A toutes les personnes qui ont participé et soutenu la réalisation

de ce travail de près ou de loin

Ceux qui me sont chers A tous ce que j'aime .

KHELFA Nedjla



LISTE DES TABLEAUX	i
LISTE DES FIGURES	ii
LISTE DES ACRONYMES	iv
INTRODUCTION GENERALE	1
<i>Références bibliographiques</i>	4

1^{ère} partie : recherche bibliographique

Chapitre I : Revue bibliographique sur les 1,3,5-triazines, PfdHFR et la maladie du paludisme.

I.1. Introduction	5
I.2. Aspect chimique de noyau de 1,3,5-triazine	6
I.2.1 Généralités	6
I.2.2.Synthèse de 1,3,5-triazine.....	7
I.3. Activité biologique des dérivés de sym-triazines	9
I.4. Les sym-triazines comme médicament	10
I.5. Le paludisme (ou malaria) et les inhibiteurs de <i>PfdHFR</i> pour le traitement du paludisme	12
I.5.1 Le paludisme	12
I.5.1.1 Généralité sur le paludisme.....	12
I.5.1.2 Symptômes et conséquences du paludisme	13
I.5.2. Protéine dihydrofolate réductase <i>DHFR</i>	13
I.5.2.1 Généralité sur les folates	13
I.5.2.2 Protéine dihydrofolate réductase de Plasmodium falciparum (<i>PfdHFR</i>).....	14
I.5.3. Les inhibiteurs de la protéine <i>PfdHFR</i> comme des agents antipludiques.....	15
I.6. Conclusion	17
<i>Références bibliographiques</i>	18

Chapitre II : Les méthodes utilisées dans la modélisation moléculaire et les méthodes de sélection de candidats médicaments.

II.1. Introduction	22
II.2. Méthodes de calculs de la modélisation moléculaire	23

II.2.1. Mécanique moléculaire.....	23
II.2.1.1. Champ de force de mécanique moléculaire.....	24
II.2.1.2.1. Energie d'interaction entre atomes liés.....	25
II.2.1.2.2. Energie d'interaction entre atomes non liés.....	27
II.2.1.3 Paramètres et fonctions utilisés en mécanique moléculaire.....	29
II.2.1.4 Choix du champ de force	30
II.2.2. Les méthodes semi-empiriques.....	30
II.2.3 Méthodes de la mécanique quantique.....	31
II.2.3.1. Base de la mécanique quantique.....	31
II.2.3.2 Les méthodes ab initio.....	33
II.2.3.3 Méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	33
II.2.4 Limitation de la modélisation moléculaire	34
II.3. Méthodes chimio-métriques de la sélection des médicaments "screening virtuel and drug-likeness"	34
II.3.1 Le criblage virtuel	35
II.3.2. Multi-Parameter Optimization (MPO)	36
II.3.3. Méthodes qualitatives (SAR/SPR).....	37
II.3.4. Les méthodes statistiques.....	41
II.3.5. Méthodes de relations quantitatives structures activités/propriétés QSPAR/QSPR.....	43
II.4. Programmes utilisées et matériels.....	44
<i>Références bibliographiques.....</i>	<i>46</i>

2^{ème} partie : Résultats et discussion

Chapitre III : Étude structurale, Électronique et MESP sur le noyau de base : 1,3,5-triazine, en utilisant plusieurs méthodes de calcul quantiques.

III.1 Introduction	52
III.2. Étude des propriétés structurales et électroniques de noyau de base de 1,3,5-triazine	53
III.3. Étude de l'effet de MESP sur le squelette de noyau de base 1,3,5-triazine.....	58
III.4. Conclusion	59
<i>Références bibliographiques.....</i>	<i>60</i>

Chapitre IV : Étude qualitative de la relation structure-activité d'une série de
dérivés de 1,3,5-triazines.

IV.1. Introduction	62
IV.2. Etude des propriétés QSAR de la série des dérivés de 1,3,5-triazine	63
IV.2. 1. Structures chimiques des dérivés 1,3,5-triazine	62
IV.2.2. Etude des paramètres amphiphiles de la série 1,3,5-triazine	66
IV.3. QSAR Optimisation théorique et multi-paramètres (MPO)	69
IV.3.1 Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski	70
IV.3.2. Les règles de Veber	72
IV.3.3. Les règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski	74
IV.3.4. Efficacité de ligand « LE »	77
IV.3.5. Efficacité lipophile de ligand (LLE)	79
IV.3.6. Triangle d'or (Golden triangle).....	81
IV.4. Conclusion	84
<i>Références bibliographiques</i>	86

Chapitre V : Étude quantitative de la relation structure-activité d'une série de
dérivés de 1,3,5-triazines.

V.1. Introduction	90
V.2. Outils et techniques de QSAR	91
V.2.1. Paramètres biologiques.....	91
V.2.2. Descripteurs moléculaires	92
V.2.3. Régression multi-linéaire.....	92
V.3. Études quantitatives sur les relations structure-activité	94
V.4. Développement modèle QSAR	97
V.5. Validation de modèle	100
V.6. Identification de tête de série « leads »	104
V.7. Conclusion	105
<i>Références bibliographiques</i>	107
Conclusion générale	110

<u>Chapitre III</u>	
<i>Tableau III.1</i> : Les valeurs calculées de longueur de liaison, les angles de valence de 1,3,5-triazine	55
<i>Tableau III.2</i> : Les charges nettes atomiques de 1,3,5-triazine	55
<i>Tableau III.3</i> : les charges de Mulliken par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-31G++(d,p)	57
<u>Chapitre IV</u>	
<i>Tableau IV.1</i> : comparaison structurales des dérivés de 1,3,5-triazine étudiés	63
<i>Tableau IV.2</i> : paramètre QSAR des dérivés de 1,3,5-triazine	67
<i>Tableau IV.3</i> : les règles de Lipinski des dérivés de 1,3,5-triazine	71
<i>Tableau IV.4</i> : les règles de Veber des dérivés de 1,3,5-triazine	73
<i>Tableau IV.5</i> : les règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski des dérivés de 1,3,5-triazine	75
<i>Tableau IV.6</i> : Efficacité de ligand des dérivés de 1,2,3-triazine	77
<i>Tableau IV.7</i> : Efficacité lipophylique de ligand pour les dérivés de 1,3,5-triazine	80
<i>Tableau IV.8</i> : Coefficients de distribution de 1,3,5-triazine	82
<u>Chapitre V</u>	
<i>Tableau V.1</i> : Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR	91
<i>Tableau V.1</i> : Valeurs des descripteurs moléculaires utilisés dans l'analyse de régression	95
<i>Tableau V.2</i> : Matrice de corrélation du modèle	100
<i>Tableau V.3</i> : Paramètres de validation croisée	100
<i>Tableau V.4</i> : Les valeurs expérimentales, prédites et résiduelles de (log (1/IC50)) de dérivés	101

Liste des figures

<u>Chapitre I</u>	
<i>Figure I.1</i> : Structure de 1,3,5-triazine aromatique	5
<i>Figure I.2</i> : Structure générale de 1,3,5-triazines	6
<i>Figure I.3</i> : Trois isomères de triazine	6
<i>Figure I.4</i> : activités biologiques des 1,3,5-triazines	10
<i>Figure I.5</i> : Structures chimiques des triazines anticancéreuses « HMM »	11
<i>Figure I.6</i> : Diverses activités biologiques des 1,3,5-triazines	11
<i>Figure I.7</i> : Structure de pyrazolo [1,5-a] -1,3,5-triazines	12
<i>Figure I.8</i> : Symptômes cliniques de la malaria	13
<i>Figure I.9</i> : Structures chimiques de la famille des folates	14
<i>Figure I.10</i> : Structure de l'enzyme PfDHFR	15
<i>Figure I.11</i> : Modèle d'un composé dérivés de 1,3,5-triazine ancré dans le site de liaison du PfDHFR	16
<i>Figure I.12</i> : structure de dérivés de 4,6-diamino-2,2-diméthyl-1,2-dihydro-1,3,5-triazine (Baker triazines)	17
<u>Chapitre II</u>	
<i>Figure II.1</i> : Représentation mécanique d'une structure moléculaire	23
<i>Figure II.2</i> : Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés	25
<i>Figure II.3</i> : Energie de déformation des liaisons.	26
<i>Figure II.4</i> : Déformation des angles de valence	26
<i>Figure II.5</i> : Angle de torsion	27
<i>Figure II.6</i> : Energies d'interaction de VDW	28
<i>Figure II.7</i> : Interactions électrostatiques entre deux atomes liés et non liés	28
<u>Chapitre III</u>	
<i>Figure III.1</i> : Structure de base de 1,3,5-triazine (Marvinsketch)	52
<i>Figure III.2</i> : Structure 3D de 1,3,5-triazine (Gaussian09)	54
<i>Figure III.3</i> : Orbitales frontières HOMO et LUMO du noyau de base de 1,3,5-triazine (Gaussian09)	58
<i>Figure III.4</i> : Représentation 2D et 3D de la carte MEPS (Gaussian09)	59
<u>Chapitre IV</u>	
<i>Figure IV.1</i> : Structure générale et dérivés de 1,3,5-triazine	69
<i>Figure IV.2</i> : Sites donneur et accepteur du composé 1 et 16	69
<i>Figure IV.3</i> : Triangle d'or (Golden triangle)	83

<u>Chapitre V</u>	
Figure V.1 : Schéma général des différentes étapes d'une étude QSAR	90
Figure V.2 : Courbe des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de log (1/IC50)	103
Figure V.3 : Courbe des valeurs résiduelles par rapport à l'observé expérimentalement	103
Figure V.4 : Intervention des méthodes in silico dans le processus de découvertes de médicaments.	104

Liste des schémas

<u>Chapitre I</u>	
Schéma I.1 : synthèse de dérivés de s-triazine à partir de dérivés diamminés.	8
Schéma I.2 : synthèse de dérivés de s-triazine à partir de dérivés de nitrile.	9
Schéma I.3 : Synthèse de 1,3,5-triazines à partir de biuret	9

2D, 3D Trois dimension, deux dimension

A

ADMET Absorption, Distribution, Métabolisme, et Excrétion – Toxicité
 AM 1 Austrin Model 1
 AMBER Assisted Model Building with Energy Refinement
 ADN Acide désoxyribonucléique
 ANN Réseaux de neurones artificiels

B

B3LYP Becke 3-parameter lee-yang-parr

C

CHARMM Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic
 CMC Chimie médicale complète
 CNDO Complete Neglect of Differential Overlap
 CRF Corticotropine

D

DFT Density-functional theory
 Da Dalton
 DHF Dihydrofolate
 DHFR Dihydrofolate Reductase
 DHFR-TS Dihydrofolate Reductase-Thymidylate Synthase
 Pf Plasmodium falciparum

E

EL L'efficacité du ligand
 EP Erreur de prédiction
 Et Energie totale

G

GROMOS Groningen Molecular Simulation Program Package

H

HBA Accepteurs de liaisons hydrogène
 HBD Donneurs de liaisons hydrogène
 HE Énergie d'hydratation
 HF Hartree-Fock
 HIV Human immunodeficiency virus
 HOMO Orbitale Moléculaire plus Haut Occupée
 HMM Hexaméthylmélamine

I

INDO Intermediate Neglect of Differential Overlap
 IR Infrarouge

L

LipE L'efficacité lipophile
 log P Lipophile
 LOO Leave-one-out
 LUMO Orbitale Moléculaire plus bas Occupée

M

MESP Molecular Electrostatic Potential Surface
 MPO Multi-Parameter Optimization
 MM La Mécanique Moléculaire
 MLR Multiple linear regression

MNDO Modified Neglect of Diatomic Overlap
 MR Réfractivité moléculaire
 MW Poids moléculaire

N

NDDO Neglect of Differential diatomic overlap
 NRB Le nombre de liaisons rotatives

O

OPLS Optimised Potentials for Liquid Simulation

P

PCM Polarizable continuum model
 PCR Principal component regression
 PLS Partial least squares regression
 PM3 Parametric Method 3
 Pol Polarisabilité
 PRESSE Predicted residual sum of squares
 PSA La surface polaire
 PTP Protéine Tyrosine Phosphatase

Q

QSAR Quantitative structure-activity relationships
 QSPR Quantitative structure-propriété relationships

S

SAG Surface Area Grid
 SAM1 Semi-Ab-Initio Model 1
 SNC Système nerveux central
 SPASIBA Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating biomolecular Conformational Adaptability

T

THF Tétrahydrofolate

V

VDW Van Der Waals

Introduction générale



L'idée de modéliser une structure moléculaire, c'est-à-dire de faire appel à une description physique et tridimensionnelle est très ancienne. Les concepts utilisés sont connus depuis des dizaines d'années. Dès 1950, l'outil informatique a été mis en œuvre dans le domaine chimique dans le but de modéliser les structures de plus complexes de manière de plus en plus rigoureuse et réaliste.

Ainsi, la modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale, dans les calculs des surfaces d'énergie potentiel des molécules organique et biorganiques [1]. La modélisation moléculaire touche et revêt rapidement une importance capitale dans tous les domaines de la chimie [2].

Les objectifs de la modélisation moléculaire sont principalement : la visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales, l'obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies et la prédiction qualitative des propriétés physicochimiques des molécules [3].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation [4].

Parmi les techniques de chémo-informatique nous pouvons citer les techniques de QSAR qui consiste à trouver une corrélation entre une activité biologique mesurée pour un panel de composés et certains descripteurs moléculaires [5].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association des variations de l'activité biologique aux paramètres structuraux permet d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation. L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité biologique maximale et de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [6].

La validité d'un modèle QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) dépendra donc du choix que l'on aura fait sur les paramètres. Il est ainsi judicieux d'identifier et d'évaluer quantitativement les paramètres les plus pertinents à utiliser en fonction de l'activité et des molécules sélectionnées [3, 4].

La méthode RML est utilisée pour quantifier la relation entre les variables indépendantes obtenues par calculs et une variable dépendante données par l'expérience. Ces méthodes reposent sur un ensemble de paramètres statistiques qui définissent la combinaison linéaire entre les variables indépendantes (descripteurs moléculaires) et l'activité biologique des molécules étudiées [7].

Les hétérocycles constituent les squelettes de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel [8, 9] On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles et surtout les azotés [10]. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens.

Dans notre travail, nous rapportons une étude computationnelle de 1,3,5-triazine et une série de ses dérivés ; l'objectif principal de ce travail est d'appliquer l'ensemble des méthodes fournies par la chimie informatique pour déterminer les propriétés structurales et électroniques du noyau 1,3,5-triazine; enfin des corrélations entre la structure chimique et l'activité biologique d'une série de molécules bioactives pour prédire les activités biologiques attendues par rapport à leur activité antipaludique.

Le manuscrit de ce travail est présenté en cinq chapitres divisés en deux parties après une *introduction générale* :

- ❖ Dans le cadre de première partie, nous présenterons une étude bibliographique, qui s'articule sur deux chapitres contenant respectivement :
 - ↳ **Chapitre 1** : Ce manuscrit sera consacré à une mise au point sur le noyau : Revue bibliographique sur la synthèse, la réactivité et l'activité biologique des 1,3,5-triazines.
 - ↳ **Chapitre 2** : Etude théorique des méthodes utilisées dans la modélisation moléculaire et les méthodes de sélection des candidats médicamenteux.

❖ Pour la deuxième partie, dans laquelle nous présenterons et nous discuterons les résultats de nos calculs obtenus pour notre étude, elle est composée de trois chapitres contenant respectivement:

- ↳ **Chapitre 3** : Étude structurale, Électronique, MESP sur le noyau de base : 1,3,5-triazine, en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantiques.
- ↳ **Chapitre 4** : Étude qualitative de la relation structure-activité d'une série des dérivés de 1,3,5-triazine et l'application des méthodes de sélection (MPO, drug-likeness, Golden triangle,).
- ↳ **Chapitre 5** : Étude quantitative de la relation structure-activité de la série des dérivés de 1,3,5-triazine et l'application des méthodes chimiométriques.

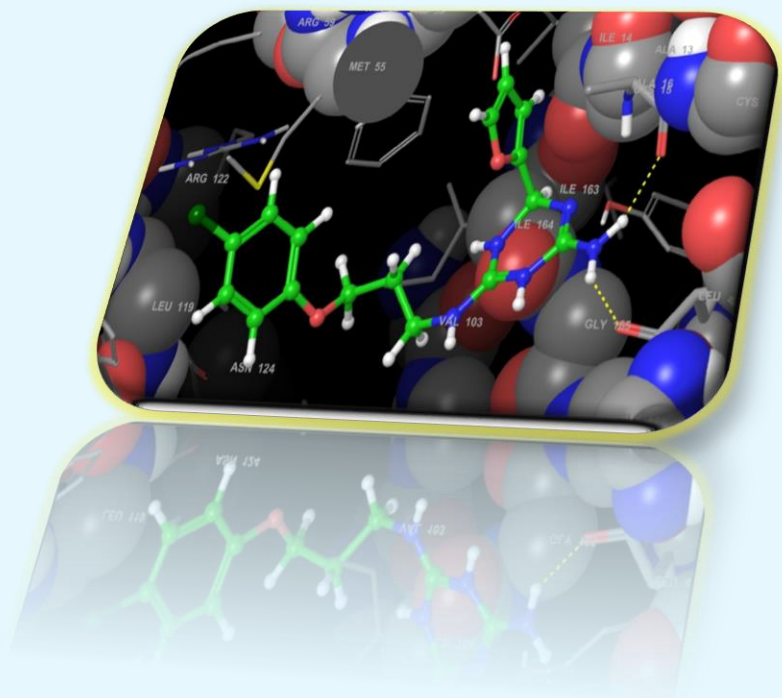
A la fin ce manuscrit, on termine par une *conclusion générale* qui résume notre travail.

Références bibliographiques

- [1] : S. D. Ittel, L. K. Johnson, M. Brookhart, Chem. Rev. **2000**; 100: 1169-1204.
- [2] : P. O. norrby, P. Brandt. Coordination Chem Rev. **2001**; 212: 79-109.
- [3] : S. Belaidi. Thèse de doctorat, Université de Batna, **2002**.
- [4] : J. Acar, P. Courvalin. La recherche. **1998**; 314: 50-52.
- [5] : A. G. Maldonado; J. P. Doucet; M. Petijean, et B. T. Fan. Form theory to applications. Mol Divers. **2006**; 10: 39-79.
- [6] : Z. R. Boissier, J. Asselimean, J. P. Zalta, "Les antibiotiques, structures et exemples de mode D'action"" Herman. Paris, **1993**.
- [7] : N. Goudarzi, M. Goodarzi, T. Chen, Med. Chem. Res. **2012**; 21: 437-443.
- [8] : I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), «Dictionary of Alkaloids,» Chapman & Hall, New York, **1989**.
- [9] : K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen. Chem. Rev. **1998**; 98, 863-910.
- [10] : A. Brandi; S. Cicchi; F. M. Cordero et A. Goti. Chem. Rev. **2003**; 103, 1213-1270.

Chapitre I

**Revue bibliographique sur
les 1,3,5-triazines, PfDHFR et
la maladie du paludisme.**



I.1 Introduction :

Le domaine de la chimie des hétérocycles a connu ces dernières années une importance grandissante. En effet, les structures hétérocycliques, qu'elles soient d'origine synthétique ou naturelle, apparaissent comme un support particulièrement intéressant dans des domaines très variés (pharmacie, médecine, industrie....)[1]

Les hétérocycles contenant un atome d'azote sont parmi les éléments les plus présents dans le domaine de la chimie médicinale, ils se trouvent dans les biomolécules au niveau de la chaîne d'ADN dans les bases puriques et pyrimidiques, également dans de nombreux produits naturels [2]. Parmi ces composés, on trouve les sym-triazines qui font partie des plus anciens hétérocycles organiques contenant de l'azote [3].

Une des réalisations scientifiques les plus sensationnelles des années soixante, a été la découverte de la s-triazine (ou 1,3,5-triazine) libre. On raconte que nef [4] fut le premier à avoir tenu entre ses mains (en 1985) cette substance. Mais suite à une erreur dans la détermination du poids moléculaire, il lui attribua une structure incorrecte correspondant à un dimère de l'acide prussique. Ce point de vue fut partagé pendant plus d'un demi-siècle par d'autres chercheurs.[5]

Ce n'est pas qu'en 1953 que G.Groundam et Krousberger [6] revérifièrent les poids moléculaire établi par nef et a leur grand étonnement découvrirent que le produit en question répondait non pas à la structure d'un dimère mais à celle d'un dimère de la s-triazine dont la structure est la suivante :[6]

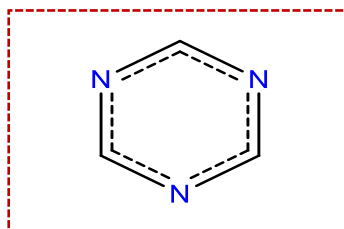


Figure I.1 : Structure de 1,3,5-triazine aromatique

Les triazines constituent des précurseurs de base d'une gamme très variée de composés hétérocycliques [7]. Leurs diverses applications dans des domaines tels que la pharmacologie [8-10], la chimie supramoléculaire [11-13] ou encore l'agriculture [14] suscitent l'intérêt croissant des chimistes.

L'une des maladies qui traite par les 1,3,5-triazines, c'est le paludisme. Le paludisme est une maladie infectieuse provoquée par des hématozoaires appartenant au genre *Plasmodium* [15]. Donc dans notre étude, nous allons intéresser à l'activité antipaludique ; pour des composés dérivés de 1,3,5-triazine susceptibles d'inhiber la fonction de l'enzyme PfDHFR bifonctionnelle.

I.2. Aspect chimique de noyau de 1,3,5-triazine :

I.2.1. Généralité :

La 1,3,5-triazine, également connue sous le nom de sym-triazine ou s-triazine (triazine symétrique), connue depuis près de 200 ans, se trouvent couramment dans les entités chimiques biologiquement actives.[3]Selon les journalistes, la chimie de la 1,3,5-triazine est la plus monotone de la famille des triazines .

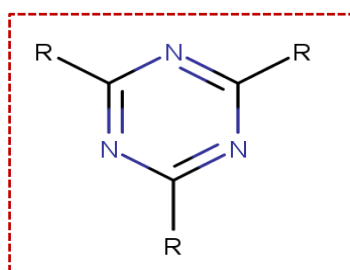


Figure I.2 : Structure générale de 1,3,5-triazines

La 1,3,5-triazine est l'un des trois isomères possibles d'un cycle à six chaînons contenant trois atomes d'azote dans une séquence alternée avec des atomes de carbone, dont la formule moléculaire est $C_3H_3N_3$, et sa formule empirique est CHN.[16] Les isomères de triazine sont distingués les uns des autres par la position de leurs atomes d'azote, et dénommés 1,2,3-triazine (1), 1,2,4-triazine (2) et 1,3,5-triazine [17](Figure I.3).

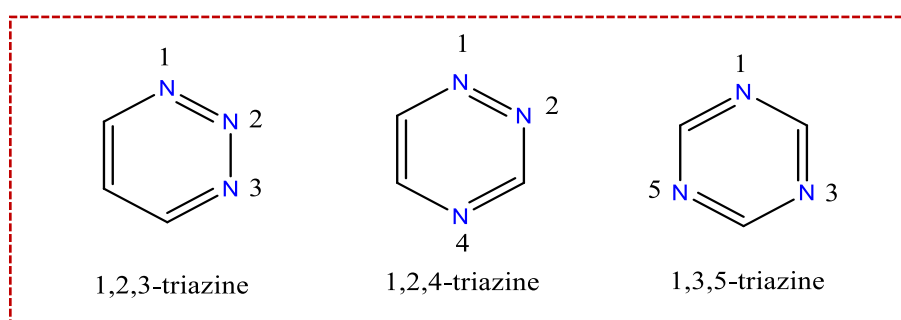


Figure I.3 : Trois isomères de triazine[17]

La structure de la triazine est hétérocycle aromatique, analogue au cycle à six atome du benzène, mais avec trois atomes de carbone remplacés par des atomes d'azote, qui donnent le caractère basique pour cet hétérocycle. Elles sont des bases faibles, plus faibles que la pyridine.[18]

Par conséquent, la 1,3,5-triazine est considérée comme une entité très polyvalente capable de prendre part aux liaisons H, aux interactions π pour former des structures supramoléculaires remarquables dans lesquelles la s-triazine joue le rôle d'accepteur.[19] De plus, en raison de sa structure, la 1,3,5-triazine peut être utilisée comme noyau de la molécules en forme d'étoile [20-22].

La plupart du temps, les transformations sont basées sur la haute réactivité de la 1,3,5-triazine permettant une modification facile. En conséquence, une large série de composés fonctionnellement différents a été rapportée.[23]

I.2.2. Synthèse de 1,3,5-triazine:

La recherche de nouvelles méthodes de synthèse des hétérocycles et surtout azotés impliquant les 1,3,5-triazines est cruciale pour le développement de nouveaux composés à potentiel biologique pour répondre à une demande toujours croissante de molécules originales, il est essentiel de développer de nouvelles séquences réactionnelles plus efficaces et sélectives en un nombre limité d'opérations.[24]

Les études approfondies des propriétés physico-chimiques sur cette fraction qui attire toujours beaucoup d'attention, ont permis l'élaboration d'une représentation complète de sa structure moléculaire ce qui a favorisé le développement et la synthèse d'un nombre important de la sym-triazine substitué tels que : la 2,4,6-trioxy-1,3,5-triazine ; 2,4,6-triamino-1,3,5-triazine,....etc. [25]

Aucune tentative de préparer la 1,3,5-triazine non substitué a été rapporté, mais à partir des calculs théoriques. Les hétérocycles 1,3,5-triazines ont prévu un certain degré de délocalisation d'électrons et peut être présumé de la stabilité de la 4,5,6-triméthyl-1,2,3-triazine que la aura lieu d'un composé relativement stable.[25]

En utilisant différents réactifs pour synthétiser des nouvelles molécules dérivés des-triazine, convenablement substituées ont pu être considérées et réalisées par un groupe de chercheurs [26].

a. À partir de la cyclocondensation des biguanides avec des esters ou des acides carboxyliques :

Suite à l'étude des propriétés des dérivés de sym-triazines, aux USA dans les années 1940-1950, a été élaboré une méthode pratique pour l'obtention de composés hétérocycliques par cyclocondensation des biguanides ou des biguanides substituées avec les esters des acides carboxyliques [27, 28]. La condensation comprend des N-acylbiguanides (1) qui est accompagnée par l'élimination d'une molécule d'eau, selon une procédure bien connue décrite dans la réaction ci-après :

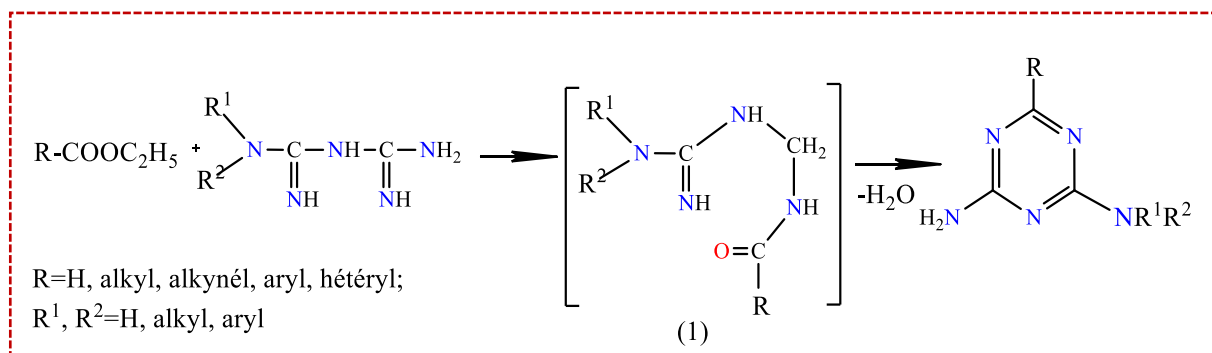


Schéma I.1 : Synthèse de dérivés de s-triazine à partir de dérivés aminés.[27]

L'interaction des biguanides avec les esters habituellement réalisée dans des solvants à bas point d'ébullition en présence de base-hydroxydes ou d'alcoolates de métaux alcalins. Selon la structure de l'ester initial la quantité de la base utilisée varie de catalytique à équimolaire.

La présence de substituants électron-accepteurs dans la partie acide de l'ester favorise le déroulement de la cyclocondensation.[27]

b. À partir de la cyclotrimérisation des cyanocomposés:

Une des méthodes les plus prometteuses de synthèse des sym-triazines substituées est la cyclotrimérisation des cyanocomposés (contenant des groupements C≡N) tel que les nitriles aromatiques. Cette méthodologie nécessite des conditions de réaction difficiles pour obtenir, dans la plupart des cas, des rendements modérés.[29] Les méthodologies sans solvant sont des procédures propres, économiques et sûres. Cette réaction a lieu sélectivement avec des rendements élevés des produits finaux.[25]

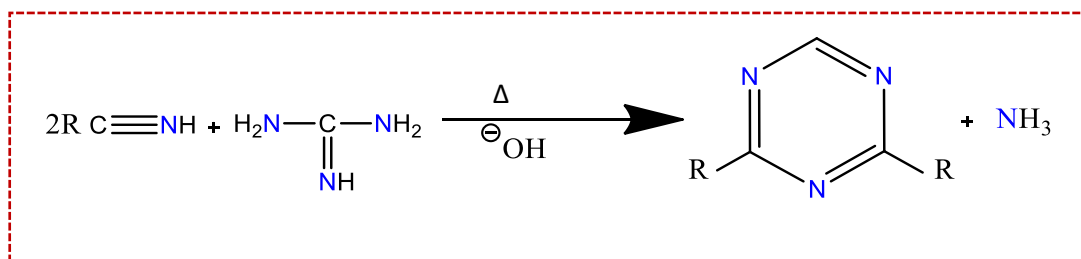


Schéma I.2 : Synthèse de dérivés de s-triazine à partir de dérivés de nitrile.[30]

Cette réaction a lieu par chauffage (50-200°C) des réactifs pris dans un rapport molaire R-C≡N: guanidine = 2:1 en présence de bases fortes comme exemple : NaOH solide, hydruure de sodium ou alcoolate de métaux alcalins. [24]

c. À partir de la cyclisation de dérivés d'urée à six atomes

Les dérivés de fragments de six atomes peuvent être cyclisés pour générer une nouvelle liaison carbone-azote, formant ainsi des hétérocycles 1,3,5-triazine. Ces dérivés de fragments à six atomes portent normalement les structures urée ou thiourée, qui peuvent être utilisées pour introduire des groupes cétone ou thio-céto sur le noyau des 1,3,5-triazines. Une autre stratégie impliquant l'inclusion de ces groupes cétone ou thio-céto sur le cycle 1,3,5-triazine consiste à les convertir facilement en structure de dichloro-triazine. D'autres substitutions nucléophiles sur le bloc dichloro-triazines peuvent ensuite être effectuées pour introduire la diversité moléculaire dans le noyau triazine.[31]

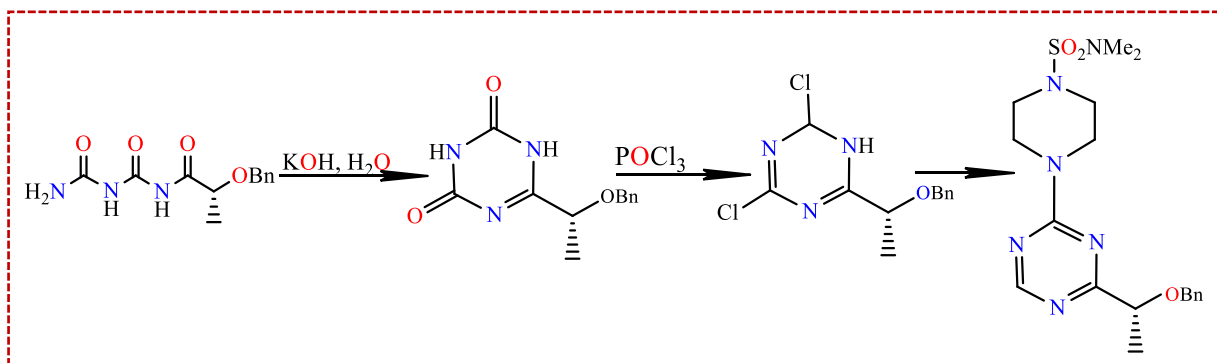


Schéma I.3 : Synthèse de 1,3,5-triazines à partir de biuret[31]

I.3. Activité biologique des dérivés de sym-triazines :

Le développement remarquable des s-triazines de diverses maladies en très peu de temps prouvent son importance pour la recherche en chimie. La s-triazine occupe une place prépondérante et possède un large éventail d'activités biologiques (*Figure I.4*).

La s-triazine est présentée dans de nombreuses molécules biologiquement actives puissantes au potentiel biologique prometteur, ce qui en fait un support attrayant pour la conception et le développement de nouveaux médicaments. Le large spectre d'activités biologiques de cette fraction a attiré l'attention dans le domaine de la chimie et surtout la chimie médicale.[17]

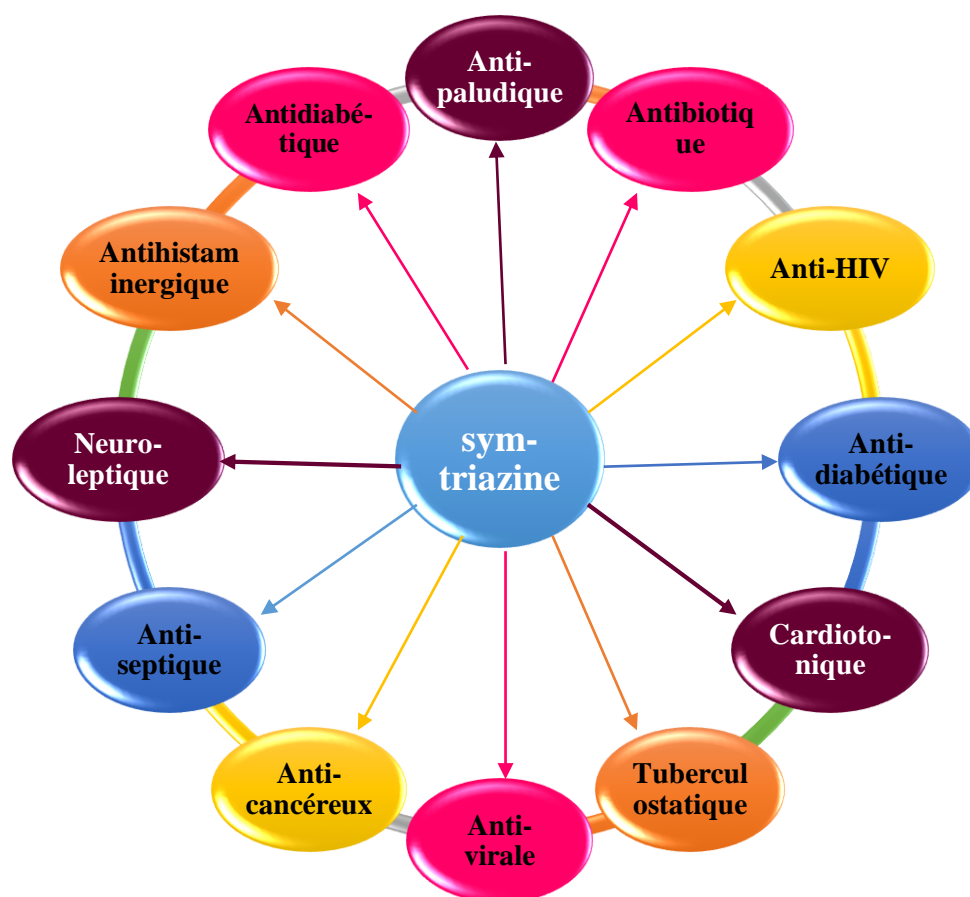


Figure I.4 : Activités biologiques des 1,3,5-triazines

I.4. Les sym-triazines comme médicament :

Les composés dérivés des sym-triazines, sont l'une des classes les plus établies de naturel intensifié qui continue à être utilisée comme structures de centre critiques dans le cadre de nombreux exécuteurs chimiothérapeutiques en raison de leurs propriétés pharmacologiques fascinantes, impliquant anticancéreux, anti-VIH, antipaludique, activités antibactériennes et antimicrobiennes.[32]

Du point de vue thérapeutique, en effet, il existe de très nombreux principes actifs contenant de sym-triazine possédant d'activités thérapeutiques diverses relevant de domaines très variés [24].

Depuis les années 1970, plusieurs études ont été menées sur l'activité des 2,4,6-tris (N, N-dialkylamino) -1,3,5-triazines comme antitumorales. Un de ces analogues, l'hexaméthylmélamine (HMM), est efficace contre les cancers du poumon, du sein et de l'ovaire. Certains analogues structuraux de l'HMM ont été préparés et testés [33].

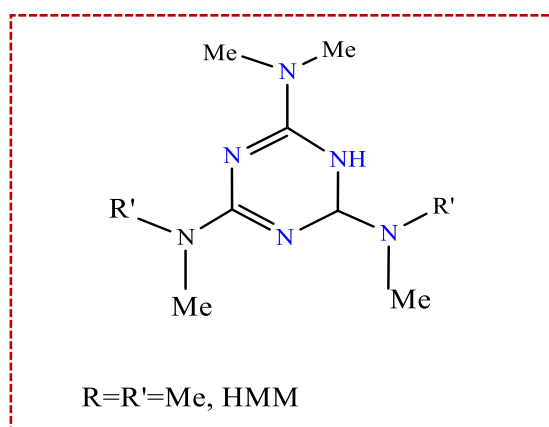


Figure I.5 : Structures chimiques des triazines anticancéreuses « HMM »

Bien que les 1,3,5-triazines soient bien connues dans le contexte des médicaments anticancéreux, elles se retrouvent également dans plusieurs autres domaines de la chimie médicale. On a découvert que ces structures agissaient comme antagonistes de la VLA-4 et anti-inflammatoires, inhibiteurs de l'Erméthyltransférase, modulateurs du récepteur des œstrogènes, inhibiteurs du sorbitol déshydrogénase, agents hypolipémiants, antitrypanosomiens potentiels, agents antimalariens, et antimicrobiens agents. Certains de ces composés importants ont été énumérés à la (Figure I.6).[34]

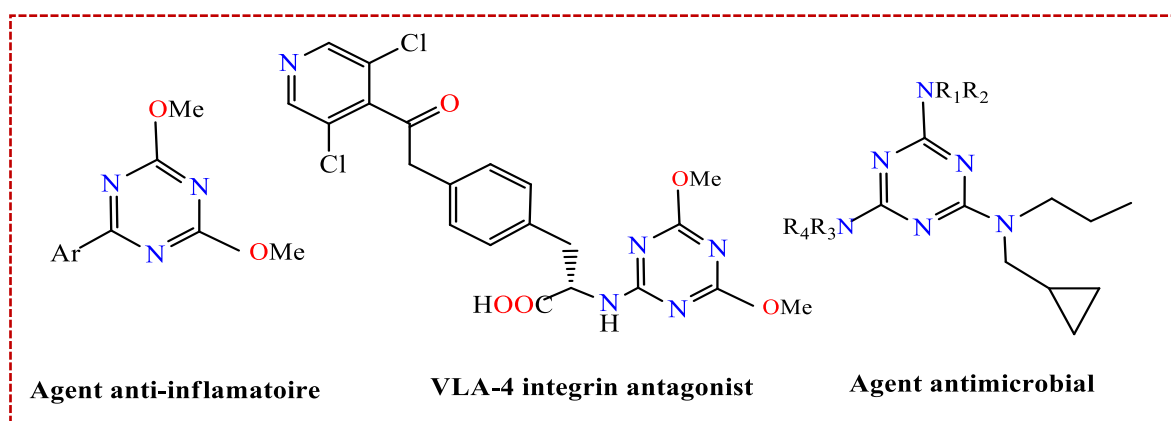


Figure I.6 : Diverses activités biologiques des 1,3,5-triazines.

De nombreux autres agents thérapeutiques ont fusionné les 1,3,5-triazines dans leurs structures chimiques. Dans les années 1980, la 7-méthyl-pyrazolo [1,5-a] -1,3,5-triazine-2,4-diamine a été mise au point comme nouveau composé bronchodilatateur et anti-allergique[35]. Les intérêts de recherche sur les pyrazolo [1,5-a] -1,3,5-triazines (**Figure I.6**) ont été axés sur l'activité de blocage des récepteurs du facteur de libération de la corticotropine (CRF).[36,37]

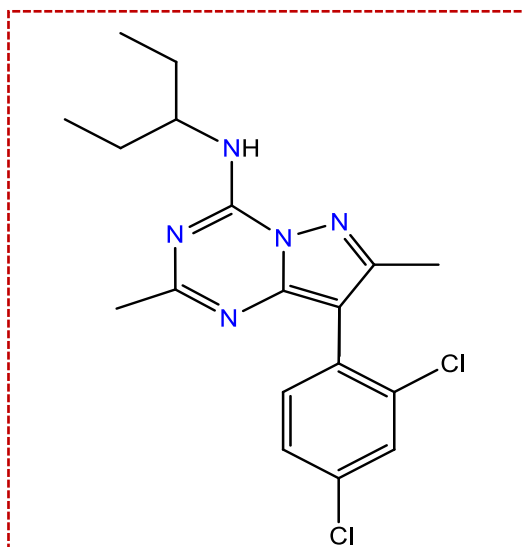


Figure I.7 : Structure de pyrazolo [1,5-a] -1,3,5-triazines

I.5. Le paludisme (ou malaria) et les inhibiteurs de *PfdHFR* pour le traitement du paludisme :

I.5.1. Le paludisme :

I.5.1.1. Généralité sur le paludisme :

Le paludisme ou malaria est une maladie infectieuse (parasitaire potentiellement mortelle). C'est l'une des plus vieilles maladies que l'humanité ait connue. Elle est provoquée par un hématozoaire particulier, le plasmodium, inoculé par la piqûre de femelles de moustiques appartenant à diverses variétés d'anophèles.[38,39] Deux espèces parmi les cinq qui infectent l'homme, *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*, ont un impact majeur en santé publique. *P. falciparum* provoque une infection aiguë, potentiellement mortelle chez les sujets peu ou non immuns. *P. vivax*, longtemps considéré comme provoquant des infections bénignes, est maintenant reconnu comme un pathogène susceptible de provoquer

des complications graves, responsables de décès [40]. Il est endémique dans les régions chaudes.

Dans le monde le paludisme menace environ 40% des individus ; il est l'une des premières causes de mortalité. La situation s'aggrave actuellement car le plasmodium est devenu résistant à la quinine et aux antipaludéens de synthèse qui constituaient la base de traitement comme de la chimioprophylaxie. Le renversement de cette situation dépendra de la création de médicaments nouveaux et surtout de la mise au point d'un vaccin. [38,39]

I.5.1.2. Symptômes et conséquences du paludisme :

Ils sont énumérés sur la *Figure I.8*.

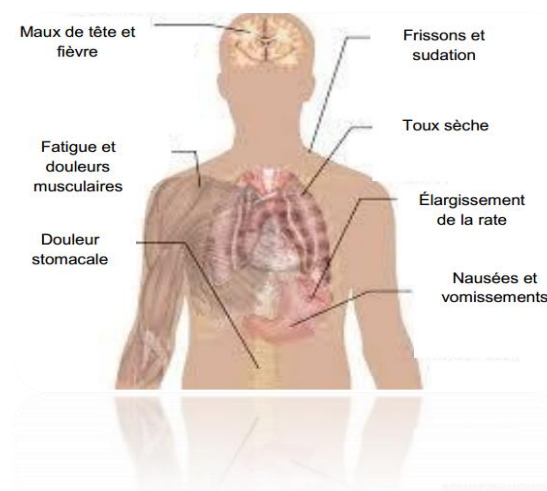


Figure I.8: Symptômes cliniques de la malaria [41]

Les symptômes du paludisme peuvent être classés en deux groupes :

- Paludisme simple : Les principaux signes du paludisme sous sa forme simple sont la fièvre, l'asthénie, les troubles digestifs, les céphalées et l'anémie.
- Accès pernicieux ou paludisme grave : Il se manifeste par des troubles digestifs, des troubles neurologiques, des troubles de la micro-circulation, la température s'élève et dépasse 40°. [42]

I.5.2. Protéine dihydrofolate réductase DHFR :

I.5.2.1. Généralité sur les folates :

Les folates (ptéroylglutamates), basés sur la structure de l'acide folique, appartiennent à une famille de vitamines B (Figure 3) et sont des composants essentiels à la croissance et à la prolifération cellulaires. Les membres de cette famille diffèrent les uns des autres de plusieurs

manières, à savoir l'état rédox du noyau pyrazine (X), la substitution en positions N5 et N10 (Y) et la présence de résidus de glutamate additionnels liés au groupe γ -carboxyle. du seul radical glutamate intrinsèque à la structure des folates (Z) .[43, 44]

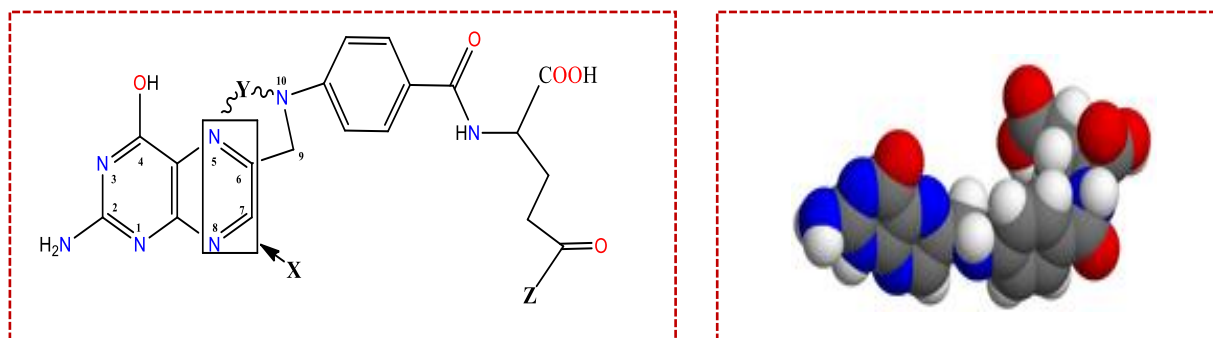


Figure 1.9 : Structures chimiques de la famille des folates [43, 44]

I.5.2.2. Protéine dihydrofolate réductase de *Plasmodium falciparum* (pfDHFR) :

Parmi les membres de la famille de folate, il existe la dihydrofolate réductase DHFR de *Pf*, est l'une des cibles thérapeutiques bien établies chez *P. falciparum* connue du paludisme. C'est une enzyme bifonctionnelle connue sous le nom de dihydrofolate réductase-thymidylate synthase (DHFR-TS). [45]

Elle est une enzyme essentielle et omniprésente aussi dans la plupart des organismes vivants.[46] En effet, c'est une enzyme clé responsable du cycle de reproduction du parasite *Plasmodium* [47,48].

La première étude portant sur l'enzyme bifonctionnelle PfDHFR-TS a eu lieu en 1984. [49] Cette étude a démontré que la protéine PfDHFR-TS est une enzyme bifonctionnelle avait un dimère composé de deux sous-unités de taille identique étant la DHFR et la TS. Par la suite, Bzik [50], utilisant le clonage et l'isolement du gène du pfDHFR-TS, a effectué l'analyse séquentielle de cette protéine. Il a été montré la composition résiduelle de chaque monomère qui était reliés par une chaîne de jonction polypeptidique. Dans laquelle DHFR et TS existent dans une chaîne unique de *p.falciparum* alors qu'ils sont séparés chez l'homme [51].

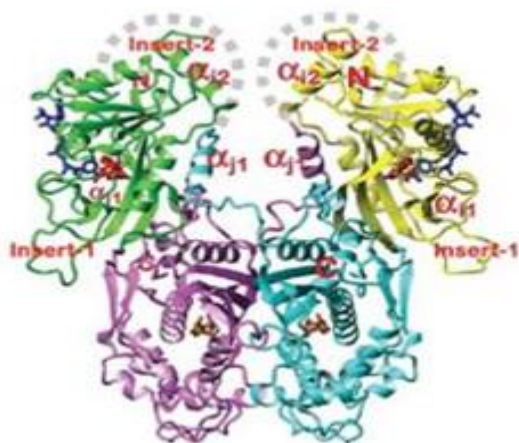


Figure I.10 : Structure de l'enzyme PfDHFR

Il catalyse la réduction dépendante du NADPH du 7,8-dihydrofolate (DHF) en 5,6,7,8-tétrahydrofolate (THF) en utilisant le NADPH comme cofacteur qui joue un rôle crucial dans de nombreux processus biochimiques tels que le métabolisme du folate et la synthèse de l'ADN. Ainsi, l'inhibition de la DHFR provoque une interruption de la formation de l'ADN, qui finit par entraîner la mort des cellules parasitaires. [45]



I.5.3. Les inhibiteurs de la protéine PfDHFR comme des agents antipludiques :

Des efforts soutenus sont déployés pour la conception et le développement du puissant inhibiteur du PfDHFR dans le contrôle du paludisme. Il est donc intéressant de dépister le PfDHFR avec les dérivés de,1,3,5-triazine.[52]

Les approches thérapeutiques actuelles pour traiter l'infection par le paludisme comprennent un certain nombre de médicaments antipaludiques différents tels que les antifolates[53] dérivés de 4,6-diamino-2,2-diméthyl-1,2-dihydro-1,3,5-triazine (Baker triazines).

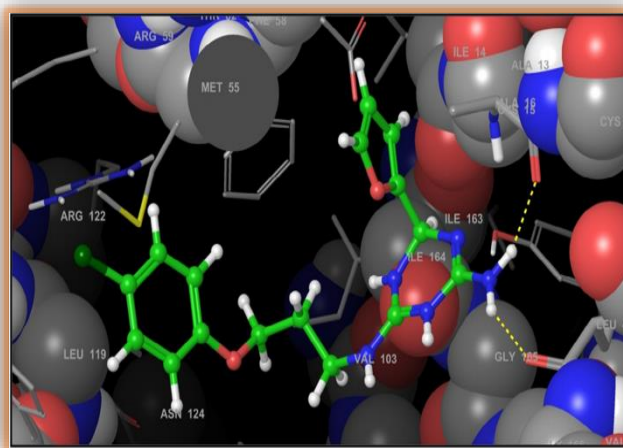


Figure I.11 : Modèle d'un composé dérivés de 1,3,5-triazine ancré dans le site de liaison du PfDHFR.

Ses dérivés prennent de plus en plus d'importance en tant que produits pharmaceutiques. Beaucoup de ces composés sont des inhibiteurs de la P. falciprumdihydrofolate réductase. Baker triazineantifol faisait actuellement l'objet d'essais cliniques en tant que médicament destiné à la chimiothérapie anticancéreuse. [54,55]

La résistance aux inhibiteurs DHFR est conférée par des mutations uniques du gène codant pour l'enzyme respective, entraînant des substitutions dans la chaîne d'acides aminés [56].

Mais les nouveaux traitements antipaludiques devraient présenter de nouveaux mécanismes d'action efficaces contre les souches multirésistantes déjà existantes. De plus, l'interruption de la transmission du parasite, susceptible de contribuer à l'éradication du paludisme, devrait être exploitée par la prochaine génération d'antipaludiques [57].

Ces inhibiteurs de la PfDHFR ont été reconnus pour leur valeur thérapeutique en tant qu'agents antiprotozoaires.

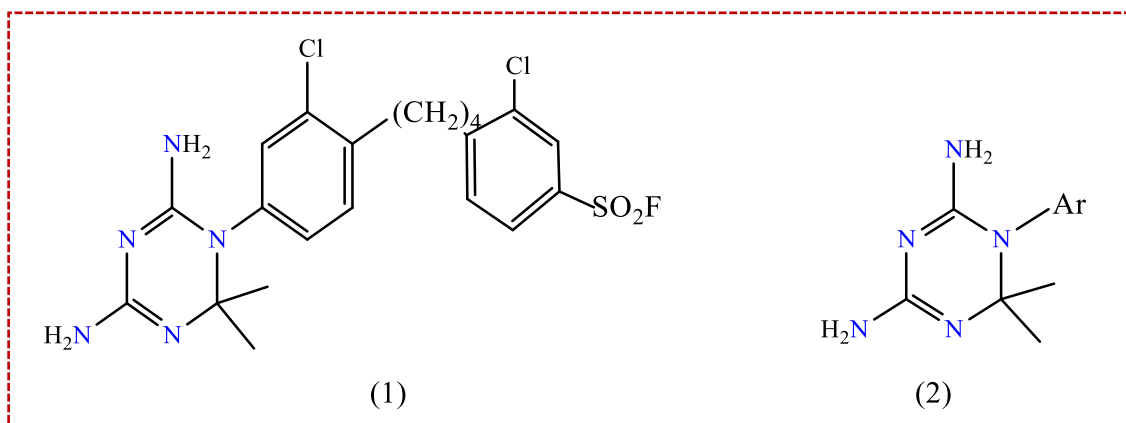


Figure I.12 : Structure de dérivés de 4,6-diamino-2,2-diméthyl-1,2-dihydro-1,3,5-triazine (*Baker triazines*).

I.6. Conclusion :

Dans ce chapitre on a consacré à une mise au point bibliographique sur des hétérocycles azotés à six chaînons étudiées, les 1,3,5-triazines et leurs activités biologiques en particulier, l'activité antimalarique. D'une part, nous avons souligné quelques points sur les 1,3,5-triazines en exposant leur réactivité et leurs possibilités aux transformations cycliques qui permettent la synthèse d'une large gamme de systèmes hétérocycliques ainsi que les conditions de quelques méthodes de synthèse à partir de divers composés et réactifs. Quelques applications de ces hétérocycles montrant leur réactivité dans différentes réactions chimiques ont été aussi développées. Et d'autre part, présenter un descriptif détaillé de la cible de notre intérêt, l'enzyme pfDHFR. Nous présenterons également dans ce premier chapitre un état de l'art sur les différents puissants inhibiteurs à base de sym-triazine de pfDHFR déjà connus ou encore en phase d'essais cliniques.

Références bibliographiques

- [1] :H. EL GHAYATI, Thèse de Doctorat, Université Mohammed V – Agdal, **2012**.
- [2] : A. AMIRA, Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar Annaba, **2015**.
- [3]: J. M. Blaney, C. Hansch, C. Silipo, A. Vittoria, Chem. Rev., **1984**; 84: 333-407.
- [4]: E. Daniel, C.A. Nagy, Pat. 2481526 (USA), **1950**, 44: 5906.
- [5]: G. Metz, M. –C. A. Specker, Pat. 226311 (GFR). 2., **1974**, 81: 105580.
- [6]: L. Merckel, Pat. 13846845 (Brit). C.a-**1976**; 84: 180-302.
- [7]: D. Lipkind, J.S. Chickos, Struct. Chem., **2009**, 20: 49-58.
- [8]: C. Courme, N. Gresh, M. Vidal, C. Lenoir, C. Garbay, J.C. Florent, E. Bertounesque, Eur. J. Med. Chem, **2010**; 45: 244-255.
- [9]: A. Kumar, S. K. Menon, Eur. J. Med. Chem., **2009**; 44: 2178-2183.
- [10]: R. J. Mattson, D. J. Denhart, J. D. Catt, M. F. Dee, J. A. Deskus, J. L. Ditta, J. Epperson, H. Dalton King, A. Gao, Michael A. Poss, A. Purandare, D. Tortolani, Y. Zhao, H. Yang, S. Yeola, J. Palmer, J. Torrente, A. Stark, G. Johnson, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2004**; 14: 4245-4248.
- [11]: G. Yu, C. Liu, J. Wang, C. Chu, X. Jian, Polymer Degradation and Stability, **2009**; 94: 2065-2071.
- [12]: B. Verheyde, W. Maes, W. Dehaen, Materials Science and Engineering, **2001**, C 18: 243-245.
- [13]: P. Gamez, P. Hoog, M. Lutz, A. L. Spek, J. Reedijk, Inorg. Chim. Acta., **2003**; 351: 319-325.
- [14]: M. Garmouna, H. Blanchoud, M.-J. Teil, M. Blanchard, M. Chevreuil, Water, Air, Soil Pollut., **2001**; 132: 1.
- [15]: N. M. Anstey, B. Russell, T. W. Yeo, R. N. Price. The pathophysiology of vivax malaria. Trends Parasitol, **2009**; 25: 220-227.

- [16]: S. Cascioferro, B. Parrino, V. Spanò, A. Carbone, A. Montalbano, P. Barraja, P. Diana, G. Cirrincione, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**; 142: 523-549.
- [17]: P. Singla, V. Luxami, K. Paul, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**; 102: 39-57.
- [18]: S. Raw, Wilfred, R. Taylor, J. K. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**; 2: 788.
- [19]: A. De la Hoz, Ana M. Sánchez-Migallón. *Green Synthesis of 1,3,5-Triazines with Applications in Supramolecular and Materials Chemistry*. University of Castilla-La Mancha, Avda. Camilo José Cela 10, 13071 Ciudad Real, Spain, **2016**.
- [20]: P. Rapta, K.R. Idzik, V. Lukeš, R. Beckert, L. Dunsch. *Electrochem. Commun.*, **2010**; 12: 513-6.
- [21]: S-Y. Shiau, C-H. Chang, W-J Chen, H-J. Wang, R-J. Jeng, R-H. Lee, *Dye Pigment*, **2015**; 115: 35-49.
- [22]: E. Beltrán, J.L. Serrano, T. Sierra, R. Giménez, *J. Mater. Chem.*, **2012**; 22:7797-805.
- [23]: A. M. Prokhorov, D. N. Kozhevnikov, *cours sur la chimie hétérocyclique*, **2014**.
- [24]: Spaltenstein, A.; Almond, M. R.; Bock, W. J.; Cleary, D. G.; Furfine, E. S.; Hazen, R. J.; Kazmierski, W. M.; Salituro, F. G.; Tung, R. D.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10:1159.25.
- [25]: A. Sabri, *Mémoire de magister, Université M'hamed Bougara de Boumerdes*, **2006**.
- [26]: Hayashi S., FuruKawa M., Fujino Y., Yoshimatsu., *chem.Pharma.Bull.*, **1969**;17: 329-334.
- [27]: W. Oldhan, C. A Pat.2447176(USA), **1949**; 43: 1814. C.
- [28]: W. Hep Worth, G.J.C.A. Stacey, Birtwells, Pat.2830052(USA), **1959**; 53:15109.g.
- [29]: A. de la Hoz, A. Díaz -Ortiz, J. Elguero, L. J. Martínez, A. Moreno, A. Sánchez-Migallón, *Tetrahedron*, **2001**, 57: 4397-4403.
- [30]: Fr. H. Case, L. Kennon, *J. Heterocycl. Chem.*, **1967**; 4: 483-485.
- [31]: B.L. Mylari, G. J. Withbroe, D. A. Beebe, N. S. Brackett, E. L. Conn, J. B. Coutcher, P. J. Oates, W. Zembrowski., *J. Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11: 4179-4188.
- [32]: D. Gravestock, A. L. Rousseau, A. C. U. Lourens, S. S. Moleele, R. L. van Zyl et P. A. Steenkamp., *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**; 46: 2022-2030.

- [33]: B. J. Foster, B. J. Harding, B. Leyland-Jones, Hoth D. Cancer Treat. Rev., **1986**, 38: 197-217.
- [34]: M. Xiang, Thèse de doctorat, Université nationale de Singapour, **2006**.
- [35]: M. Guillaume, C. Lakatos, Prostaglandins Series, **1983**, 3: 332-7.
- [36]: P. J. Gilligan, D. W. Robertson, R. Zaczek, J. Med. Chem., **2000**, 43 : 1641-1660.
- [37]: P. J. Gilligan, B. K. Folmer, R. A. Hartz, S. Koch, K. K. Nanda, S. Andreuski, L. Fitzgerald, K. Miller, W. Marshall, J. Bioorg. Med. Chem., **2003**, 11: 4093-4102.
- [38]: G. de Lamare, Dictionnaire des termes de médecine, 26 ème édition **2000**.
- [39]: M. Gentilini. Médecine tropicale, Flammarion, France, 5ème édition, **1993**.
- [40]: M. Njoroge, N. M. Njuguna, P. Mutai, D. S. B. Ongarora, P. W. Smith, K. Chibale, Chem. Rev., **2014**; 114: 11138.
- [41]: <https://fr.wikipedia.org/wiki>.
- [42]: C.O. Bakary, Contrôle de qualité de deux antipaludiques : la chloroquine et l'association sulfadoxine/pyriméthamine au Laboratoire National de la Santé. Thèse de Pharmacie, Bamako, **2002**.
- [43]: C. M. Baugh, C.L. Krumdieck, Ann. N. Y. Acad. Sci., **1971**; 186: 7.
- [44]: J. McGuire, J. Curr. Pharm. Des., **2003** ; 9 : 2593-2613.
- [45]: D. C. Wazhurst. Resistance to antifolates in *P. falciparum*, the causative agent of tropical malaria. Sci. prog., **2002**; 85: 89-111.
- [46]: R. L. Blakley, (Blakley, R.L. and Benkovic, S.J. eds.), John Wiley & Sons, Inc. USA, **1984**; 1: 191-253.
- [47]: Y. Yuthavong, T. Vilaivan, N. Chareonsethakul, S. Kamchonwongpaisan, W. Sirawaraporn, R. Quarrell, G. Lowe, J. Med. Chem., **2000**, 43, 2738-2744.
- [48]: J. Vanichtanankul, S. Taweechai, C. Uttamapinant, P. Chitnumsub, T. Vilaivan, Y. Yuthavong, S. Kamchonwongpaisan, Antimicrob. Agents Chemother., **2012**; 56: 3928-3935.
- [49]: C. E. Garrett, J. A. Coderre, T. D. Meek, E. P. Garvey, D. M. Claman, S. M. Beverley, D. V. Santi, Mol. Biochem. Parasitol. **1984**; 11: 257-265.

- [50]: D. J. Li, W. Bzik, T. Horii, Inselburg, J.; Proc. Natl. Acad. Sci.,**1987**; 84: 8360-8364.
- [51]: R. Delfino, O. Santos-filho, J. Figueroa-Villar, J. Braz. Chem. Soc.,**2002**; 13:727-741.
- [52] Molecular Docking Analysis of Pyrimethamine Derivatives with Plasmodium falciparum Dihydrofolate Reductase, I.V. Singh and S. Mishra, Bioinformation, **2018**; 14(5): 232–235.
- [53]: M. Saifi, T. Beg, A. Harrath, F. Altayalan, and S. Al Quraishy, African J. Pharm. Pharmacol., **2013**; 7: 148-156.
- [54]: B. R. Baker, W. T. Ashton, J. Med. Chem.,**1973**; 16: 209-214.
- [55]: K. H. Kim, S. W. Dietrich, C. Hansch, B. J. Dolnick, J. R. Bertino, J. Med. Chem., **1980**, 23, 1248-1251.
- [56]: J. F. Cortese, C.V. Plowe, Mol. Biochem. Parasitol. **1998**; 94: 205-214.
- [56]: O. A. Talisuna, P. Bloland, U D'Alessandro, History, dynamics and public health importance malaria parasite. Clin. Microbiol. Rev. **2004**; 17:235-54.
- [57]: Y. D. Sharma, Genetic alteration in drug resistance markers of P. falciparum. Ind. J. Med. Res. **2005**; 121:13-22.

Chapitre II

Les méthodes utilisées dans la modélisation moléculaire et les méthodes de sélection de candidats médicaments.



II.1. Introduction :

Pendant longtemps, la recherche a surtout reposé sur l'expérience en laboratoire avec, comme limitation, la difficulté de comprendre l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent en seulement une fraction de milliseconde dans le tube à essai. Mais la puissance de la modélisation moléculaire à l'aide des outils informatiques est en train de changer la donne.[1]

Avec l'arrivée de méthodes théoriques de calcul de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la chimie informatique computationnelle est maintenant devenue un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique [2]. La voie informatique présente une bonne alternative aux limites expérimentales : la recherche *in silico* est actuellement extrêmement active, son essor laisse présager son importance et son caractère incontournable dans les années à venir [3].

Le développement important des moyens informatiques (mémoire plus importante, infographie plus conviviale, superordinateurs plus puissants, échange d'information grâce à l'internet, etc.) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire "la Modélisation Moléculaire".[4]

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calculs théoriques avec différentes approches sont envisageables (**mécanique moléculaire, mécanique quantique *ab initio*, DFT ou semi-empirique, ...**) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, elle est donc complémentaire à l'expérience.[5] L'ambition d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou réinterpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et son champ d'application. [6].

L'objectif de cette partie est d'abord de dresser un panorama succinct des différentes méthodes de la modélisation moléculaire utilisées durant cette étude.

II.2. Méthodes de calculs de la modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire est une application des **méthodes théoriques** et **de calcul** pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [7]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un superordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [8].

Après cette introduction, nous présentons dans ce chapitre un rappel sur les méthodes de la modélisation moléculaire les plus répandues et les plus utilisées peuvent être rangées en trois catégories:

- ☞ La mécanique moléculaire(MM),
- ☞ Les méthodes semi-empiriques,
- ☞ les méthodes quantiques (QM).

II.2.1. Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est apparue en 1930 par Andrews, mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs.[9] La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, en se basant sur la mécanique classique de Newton [10]. La MM est une méthode empirique où les atomes (noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces (*Figure II.1*) [11].

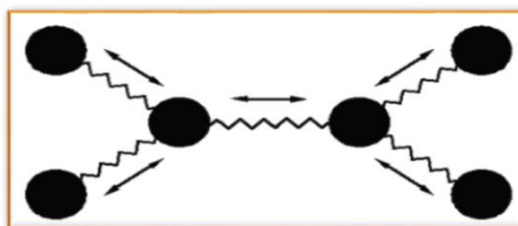


Figure II.1 : Représentation mécanique d'une structure moléculaire.

Les valeurs de ces forces proviennent de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des RX ou de valeurs obtenues par les méthodes ab-initio. Le calcul de l'ensemble de ces forces, selon les règles établies pour les oscillateurs harmoniques, permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer la structure tridimensionnelle. Aujourd'hui, la MM est utilisée pour interpréter les données de RMN [11].

La mécanique moléculaire calcule l'énergie d'une molécule, puis ajuste celle-ci en fonction des changements de longueurs et d'angles des liaisons pour obtenir la structure d'énergie minimale. Les modèles de mécanique moléculaire sont utiles pour étudier les structures, les énergies conformationnelles et d'autres propriétés moléculaires, notamment les fréquences vibratoires, les entropies conformationnelles et les moments dipolaires, etc. [12, 13]

L'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du *champ de force* ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands, comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques. En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants. [10, 14]

II.2.1.1. Champ de force de Mécanique Moléculaire :

Un **champ de force** est un modèle mathématique basé sur les principes fondamentaux de la spectroscopie vibrationnelle; l'énergie potentielle y est qualifiée d'énergie stérique; pour une molécule donnée, sa valeur dépend du champ de force adopté.

$$E_{\text{totale}} = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}}}_{E_{\text{liée}}} + \underbrace{E_{\text{VDW}} + E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{pont-H}}}_{E_{\text{non-liée}}} \quad (\text{II.1})$$

Cette énergie est exprimée sous la forme d'une somme de contributions bidimensionnelles, associées aux écarts de la structure par rapport aux paramètres de références (longueur de liaison, angle de valence,..) et d'une somme de contributions 3D caractéristiques d'une énergie stérique (énergie de Van der Waals, énergie coulombienne,).L'énergie

stérique minimale calculée est la somme des contributions apportées par les énergies d'élongation, de flexion, de torsion, de Van der Waals, électrostatique,.... [15]

Le problème a donc consisté à choisir une fonction potentielle(ou **champ de force**) analytiquement simple qui représente les coordonnées des n atomes de la molécule ($3n$ variables). Cette fonction doit être simple, pour pouvoir être calculée rapidement, et suffisamment précise pour simuler de façon acceptable les propriétés structurales et thermodynamiques des macromolécules.[16]

Par conséquent, le champ de force est un modèle du système réel que l'on veut étudier. De sa qualité descriptive dépend la qualité du résultat des simulations numériques par comparaison avec les valeurs expérimentales. L'amélioration des champs de forces, modèles de système réel, représente un enjeu majeur pour le succès des techniques de la simulation moléculaire à prédire avec précision les propriétés et le comportement de systèmes toujours plus nombreux et plus complexes. [17]

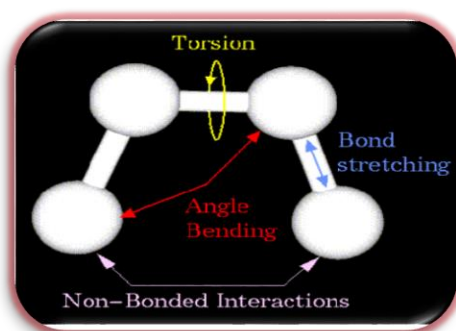


Figure II.2 : *Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.*

II.2.1.2.1. Energie d'interaction entre atomes liés :

Les potentiels utilisés sont du même type que ceux utilisés en analyse vibrationnelle. La déformation du squelette est décrite par l'élongation des liaisons et distorsion des angles de valence.

Ces déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes" [18].

a. Energie d'élongation

Définit l'énergie mise en jeu par les variations de la longueur r des liaisons après extension et compression de ressort, à partir de leurs valeurs d'équilibre [19] (*Figure II.3*).

La variation d'énergie potentielle résultante de l'élongation des liaisons a la forme d'une fonction de Hooke [20] : cette déformation est régie en première approximation par loi de "Hooke" d'élongation des ressorts. On peut ainsi lui associer une énergie d'élongation de la forme:[21]

$$E(L) = 1/2 [k_1(L - L_0)^2] \quad (\text{II.2})$$



Figure II.3 : Energie de déformation des liaisons.

Où : K_i : est la constante d'élongation ou la constante de Hook,

L_0 : la longueur de la liaison de référence (à l'équilibre),

L : la longueur de la liaison dans le modèle.

b. Énergie de flexion angulaire (inflexion)

La fluctuation des atomes autour de leur position d'équilibre engendre une déformation des angles de valence (*Figure II.3*).

Ce phénomène est régi par une énergie de flexion qui peut s'exprimer sous les mêmes formes que précédemment à savoir, pour la plus simple :

$$E(\theta) = 1/2 [K_f(\theta - \theta_0)^2] \quad (\text{II.3})$$

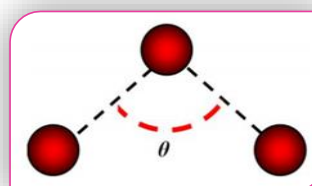


Figure II.3 : Déformation des angles de valence.

Où : K_f : constante de flexion

Θ_0 : angle de référence de liaison.

Θ : angle de liaison. [21]

c. Énergie de torsion

Elle concerne l'angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4. Elle rend notamment compte de la structure 3D de la molécule (*Figure II.5*).

L'évaluation de cette énergie $E(\Phi)$ se fait par une fonction développée en série de Fourier.

$$E(\Phi) = 1/2[V_1(1 + \cos \Phi) + V_2(1 - \cos 2\Phi) + V_3(1 + \cos 3\Phi)] \quad (\text{II.4})$$

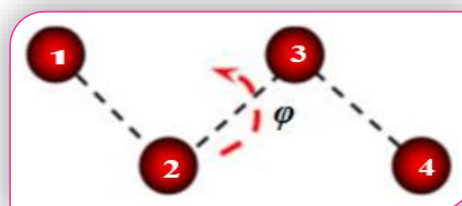


Figure II.5 : Énergie de torsion.

Où : L'angle dièdre (Φ) définit la torsion autour de la liaison 2-3

V_1 , V_2 , V_3 sont les constantes du potentiel de l'énergie de torsion.[21]

II.2.1.2.2. Énergie d'interaction entre atomes non liés

Toutes ces interactions entre atomes non liés sont responsables de l'encombrement stérique qui joue un rôle important dans la géométrie d'une molécule. Pour qu'un champ de force soit transférable d'une molécule à une autre, la MM tient compte des interactions entre atomes plus éloignés c'est -à-dire séparés par un nombre de liaisons supérieur à deux [20].

a. Énergie d'interaction de Van der Waals (VDW)

Le quatrième terme de la fonction d'énergie est le potentiel de Lennard-Jones qui traduit les interactions de van der Waals (*Figure II.6*).

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (\text{II.5})$$

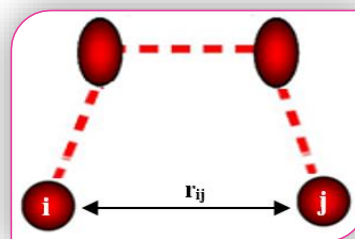


Figure II.6 : Energie d'interaction de VDW.

Où : r_{ij} : La distance entre les deux atomes.

A_{ij} et B_{ij} : constantes de Van Der Waals.

Il est constitué d'un terme répulsif en r_{ij}^{-12} représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance. Il contient également un terme attractif en r_{ij}^{-6} représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de London). [22]

b. Energie d'interactions électrostatiques :

Les interactions électrostatiques peuvent, dans certains cas, prendre une importance considérable, en particulier dans le cas des molécules comportant deux ou plusieurs hétéroatomes Meyer et al [23] ont proposé d'introduire un terme électrostatique même pour les hydrocarbures. IL peut s'exprimer à partir des charges atomiques ou des moments dipolaires de chaque liaison [21].

$$U_{\text{coulomb}}(r) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r} \quad (\text{II.6})$$

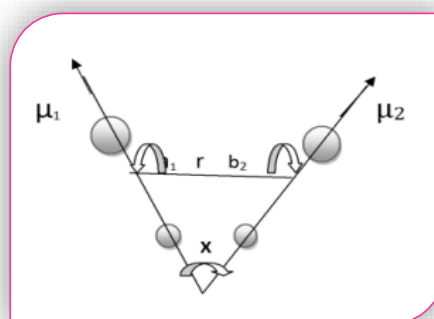


Figure II.7 : Interaction électrostatique entre deux atomes et non liés

Où : q_i et q_j sont les charges partielles de deux atomes et ϵ_0 est la permittivité de l'espace libre.

c. Énergie de liaison hydrogène :

La présence d'hétéroatomes dans une molécule peut entraîner la formation d'une liaison hydrogène XH—Y. Le traitement de ce type d'interaction est indispensable dans l'étude de molécules biologiques par exemple (ADN, ARN, protéines, ...), où la conformation la plus stable de la molécule est en grande partie liée à la présence de liaisons hydrogène.[24]

Le modèle électrostatique, lorsque la distance A-B est grande, n'est pas suffisant pour décrire ces interactions particulières. A plus courte distance, les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été développés pour tenir compte de la directivité de la liaison hydrogène. Actuellement, les fonctions les plus utilisées permettant d'exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont souvent simplifiées [20].

$$\text{La fonction} \quad E_H = A/r_{ij}^{12} - B/r_{ij}^{10} \text{ (II.7)}$$

$$\text{La fonction} \quad E_H = A'/r_{ij}^{12} - B'/r_{ij}^6 \text{ (II.8)}$$

II.2.1.3. Paramètres et fonctions utilisés en mécanique moléculaire :

Il existe un grand nombre de champs de force, développés par des chercheurs et commercialisés ou disponibles gracieusement. C'est N.L. Allinger qui a développé le premier logiciel de calcul par mécanique moléculaire (**MM1**, 1973). Cette première ébauche appliquée aux alcanes a été suivie de plusieurs versions améliorées traitant les hétéroatomes : **MM2** (1977), **MM3** (1989) et **MM4** (2003). Depuis cette époque, de nombreux champs de force ont été développés, soit dans l'objectif de la modélisation de systèmes chimiques variés, soit dans l'optique de traiter spécifiquement une famille de composés. On peut citer par exemple **UFF** [25-26] parmi les premiers. Plusieurs champs de force ont été développés pour la simulation de molécules biologiques (ADN, ARN, protéines, . . .) et de leur interaction avec le solvant ou des ligands (petites molécules organiques). On peut citer par exemple **Amber/GAFF**, [27,28] **CHARMM**,[29]... Différents champs de force sont également disponibles pour représenter les molécules d'eau dans le traitement de molécules solvatées (**TIP3P**, **TIP4P**, . . .).[30] Les fonctions peuvent varier en expression et en nombre d'un champ de force à l'autre ; néanmoins, on retrouve dans chaque champ de force les principales fonctions comme décrites ci-dessus.

II.2.1.4. Choix du champ de force

Même si les principales formes fonctionnelles des potentiels (élongation, torsion, Van der Waals, Coulomb) sont présentes dans tous les champs de force cités, le choix doit être fait en connaissant le type de données expérimentales qui ont été utilisées pour régresser les paramètres de Lennard-Jones et la façon dont sont calculées et attribuées les charges ponctuelles. [24]

Un autre débat est la prise en compte explicite de la liaison hydrogène ou implicite en l'incluant dans l'énergie de Van der Waals. Cela a des conséquences dans le choix d'un champ de force. Celui-ci comportera forcément des paramètres semi-empiriques tels que les paramètres de Lennard-Jones σ et ϵ . Il faut éviter de mélanger les paramètres de Van der Waals de champs de force qui différencieraient dans la prise en compte ou non de certains termes tels que la liaison hydrogène ou une extension du terme répulsif. Les plus anciens des champs de force (OPLS ou AMBER par exemple) ont été développés en ne tenant que des données relatives à la phase liquide dans des conditions proches de la température ambiante, et non à l'équilibre liquide – vapeur sur une large gamme de température. Actuellement, un effort considérable est en cours au niveau mondial pour étendre les domaines d'applications des champs de force isolés afin de les harmoniser. [24]

II.2.2. Les méthodes semi-empiriques :

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes *ab initio*, les méthodes semi-empiriques utilisent des données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. La longueur et la difficulté des calculs sont en grande partie dûes aux intégrales bi-électroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution. Plus rapide que les méthodes *ab initio*, elles permettent de modéliser les gros systèmes moléculaires grâce à deux approximations. La première consiste à ne prendre en compte que la couche de valence. La seconde consiste à négliger la plupart des intégrales de répulsion électronique. [31]

Elles ont tendance à conduire à d'importantes erreurs dans le calcul des énergies totales des molécules. Toutefois, on peut supposer que ces erreurs sont du même ordre de grandeur lors de la comparaison de molécules de structures voisines ou analogues ce qui fait

que son intérêt est plus comparatif que quantitatif.[31] Selon la nature des approximations utilisées, on distingue plusieurs variantes :

- **CNDO** : (Complete Neglect of Differential Overlap) Première méthode semi-empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Cette méthode [32] repose sur des hypothèses simplificatrices beaucoup plus sévères. Elle tire son nom du fait que toutes les intégrales biélectroniques qui dépendent du recouvrement et densités de charge entre des atomes différents sont nulles.
- **INDO**: (Intermediate Neglect of Differential Overlap) Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.[33]
- **MNDO**: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977 [34]. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) [35] qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **AM1** : (Austin Model 1)[36] Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM 3** : (Parametric Method 3) PM3 est la troisième paramétrisation de MNDO, et le modèle PM3 contient essentiellement tous les mêmes termes que AM1. Les paramètres pour PM3 ont été dérivés par J. J. P. Stewart [37].
- **SAM1** : (Semi-ab-initio Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique.[33]

II.2.3. Méthodes de la mécanique quantique :

II.2.3.1. Base de la mécanique quantique

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli [38]. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

Les méthodes de la mécanique quantique (**ab initio** et **DFT**), qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. [39]

Elle définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [40]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [41]:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (\text{II.10})$$

Où- \hat{H} est l'opérateur hamiltonien,

- Ψ est la fonction d'onde associée, décrivant de manière exacte le comportement des électrons,
- E est l'énergie totale du système.

L'hamiltonien d'un système moléculaire non relativiste est composé d'un opérateur d'énergie cinétique (T) et d'un opérateur d'énergie potentielle (V). Avec des notations usuelles, l'hamiltonien moléculaire s'écrit donc de la façon suivante:

$$H = T_e + V_{ee} + V_{eN} + V_{NN} + T_N \quad (\text{II.11})$$

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes mono-électroniques. La description des systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations [42].

Le but principal de la chimie théorique quantique est de décrire la structure électronique d'un système (i.e. de décrire les électrons), donc de trouver la fonction d'onde (il existe une autre façon de procéder, dont nous ne parlerons pas, qui consiste à regarder non plus la fonction d'onde ψ mais la densité électronique). [43]

II.2.3.2. Les méthodes ab initio

Le but ultime en chimie quantique est de pouvoir résoudre l'équation de Schrödinger, ce qui revient à chercher les énergies. Les méthodes ab-initio sont des méthodes non empiriques, il n'y'a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA [44]. Dans les méthodes ab-initio, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement.

Elles ne font appel à aucun paramètre ajusté à l'expérience. Les calculs sont généralement plus complexes mais cette complexité ne signifie pas que les résultats soient exacts et non critiquables. En effet, ces méthodes utilisent toutes des approximations. Cette méthode permet d'obtenir des résultats fiables et précis pour des molécules de petite taille. Cependant il est également possible d'obtenir de bons résultats à partir de méthodes quantiques moins exigeantes en moyens informatiques : Les calculs ab initio proviennent soit des méthodes d'Hartree Fock (et post Hartree Fock) soit de celles de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). [45]

Ces deux approches diffèrent dans la résolution de l'équation de Schrödinger. Contrairement à la méthode d'Hartree Fock, la description du système quantique dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité est basée non pas sur la fonction d'onde mais sur la densité électronique.[45]

II.2.3.3. Méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Cette méthode constitue une bonne alternative aux méthodes ab initio. L'idée de base est d'utiliser la densité électronique (mesurable par rayons X par exemple) de notre système comme point de départ afin de retrouver l'énergie exacte du système, et donc la fonction d'onde associée. Les premiers théorèmes ont été développés par Kohn et Hohenberg [46]. Ils ont réussi à démontrer que :

- Pour un potentiel externe donné V_{ext} , un système à particules interactives possédera une seule et unique densité électronique.
- Une fonctionnelle universelle de l'énergie peut être définie en terme de densité. L'énergie exacte d'un système correspond au minimum global de la fonctionnelle de densité.

En 1965, Kohn et Sham [47] développent les équations auto-cohérentes pour décrire l'énergie d'un système en fonction de sa densité, en présence d'un potentiel externe.

Différents types de fonctionnelles ont été développés afin de représenter au mieux les contributions d'échange et de corrélation. Nous pouvons citer : les fonctionnelles **B3LYP**, **LDA**, **GGA**, **méta-GGA**, **hybrides méta-GGA**. Dont la plus connue est **B3LYP** sont les plus robustes et les plus fiables. Notamment, de nouvelles fonctionnelles de ce type ont été développées par Zhao et Truhlar[48] et montrent une grande précision dans le calcul de l'énergie. Le principal avantage de la DFT est l'économie du temps de calcul [45].

II.2.4. Limitation de la modélisation moléculaire :

La Modélisation Moléculaire s'adresse surtout à des organiciens intéressés par des problèmes de réactivité et de structure de molécules comportant déjà un nombre significatif d'atomes, elle s'adresse aussi au biochimistes et pharmaciens préoccupés par la relation structure activité et la conception des médicaments [49] Si l'on veut exploiter intelligemment les programmes disponibles pour le calcul des la visualisation, certains principes de base doivent être retenus, il est nécessaire de connaître les origines de la méthode, ses potentialités et ses limites.

Cette méthode empirique, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Plus on sophistique le champ de force de la mécanique moléculaire ($MM_2 \rightarrow MM_3$) plus on a besoin de paramètres ; il est spécifiques, sur les hydrocarbures conjugués [50], les protéines, les peptides [51] et les polymères,... etc. Enfin il faut toujours valider une étude en Modélisation Moléculaire par confrontation avec l'expérience (RX, RMN, IR....) sur des molécules types.

II.3. Méthodes chimio-métriques de la sélection des médicaments "screening virtuel and drug-likeness" :

L'identification et la découverte, aussi tôt et de manière aussi fiable que possible, de nouvelles molécules susceptibles de devenir des médicaments, représente un objectif principal dans le domaine de la recherche pharmaceutique, elle constitue un enjeu majeur pour les années à venir.[52]

Actuellement, les méthodes spécifiques de la chimoinformatique indispensables pour aider à rationaliser la recherche et le développement de nouveaux composés à viser thérapeutique.[53]

Dans le processus de découverte d'un médicament, l'identification de nouvelles entités chimiques (NCE) actives passe aujourd'hui par le criblage virtuel d'un nombre très important de molécules disponibles dans des chimiothèques (techniques de QSAR, de docking et de pharmacophores) ou banques de produits publiques ou privées. En amont des techniques expérimentales de criblage à haut débit (HTS), les approches de criblage virtuel et l'utilisation des outils de chémo- informatique ont pris une place importante dans le processus de sélection des molécules à tester, l'objectif étant de focaliser, très tôt et à chaque étape clé d'un projet, sur les molécules les plus prometteuses. [54]

II.3.1. Le criblage virtuel :

Le terme criblage virtuel ou « Virtual Screening» regroupe un ensemble de techniques computationnelles ayant pour objectif l'exploration de bases de composés à la recherche de nouvelles molécules. Une analogie souvent utilisée compare ces techniques à des filtres qui permettraient de constituer des ensembles de molécules partageant certaines propriétés et de sélectionner les plus susceptibles d'interagir avec une cible donnée [55].

Le criblage virtuel a été historiquement essentiellement basé sur la connaissance de la structure tridimensionnelle de la cible (structure based virtual screening, SBVS). Dans ce cas, les molécules à évaluer sont d'abord arrimées (docking) artificiellement dans le site actif de la cible. L'interaction est ensuite quantifiée (scoring) pour conduire à la sélection de nouvelles entités chimiques potentiellement actives [56, 57].

Elle repose sur l'utilisation des descripteurs moléculaires (de topologie, de géométrie, d'interactions électroniques et/ou lipophiles, de propriétés quantiques ou graphes moléculaires), véritable carte d'identité d'une molécule. Il existe plus de 3 000 descripteurs différents recensés, mais nombre de ces descripteurs contiennent le même type d'information.

- **Simple filtrage via des descripteurs chimiques**

Ces descripteurs sont utilisés pour filtrer des bases de structures chimiques permettant d'éliminer des composés dont les caractéristiques sont trop éloignées de celles d'un

médicament. Les règles dites de Lipinski utilisent, par exemple, une combinaison de propriétés physicochimiques essentielles dans l'absorption orale. [58, 59]

II.3.2. Multi-Parameter Optimization (MPO):

Le processus de la découverte de drogue implique l'optimisation de beaucoup de propriétés composées dans la recherche d'une drogue réussie. On l'identifie maintenant largement qu'il n'est pas suffisant pour qu'un composé progresser pouvoir contre une cible thérapeutique valide dans la découverte de drogue. [60]

Les méthodes d'optimisation multi-paramètres (MPO) guident l'optimisation simultanée de plusieurs facteurs pour cibler rapidement les composés avec les plus grandes chances de succès en aval. MPO peut être combiné à des méthodes de «conception de novo» pour générer et évaluer automatiquement un grand nombre de structures diverses et identifier des stratégies permettant d'optimiser l'équilibre global des propriétés d'un composé.[61]

Même d'une partie, un composé doit également montrer physico-chimique acceptable, absorption, distribution, propriétés de métabolisme et d'élimination (ADME) et aussi bas un risque comme possible de causer des effets toxiques. Finalement, un candidat de développement avec une chance élevée d'atteindre le marché doit satisfaire multiple, souvent le conflit, les critères concernant l'efficacité, la pharmacocinétique et la sécurité. [60]

Dans la recherche sur les besoins d'une méthode MPO idéale dans la découverte de médicaments, les facteurs suivants devraient être pris en compte :

- ★ **Interprétation:** les critères de propriété et leur impact sur la priorité composée devraient être faciles à comprendre.
- ★ **Flexibilité:** chaque projet aura un ensemble différent de critères de propriété selon les objectifs thérapeutiques du projet, la voie d'administration prévue et les conditions concurrentielles sur le marché. L'équipe du projet devrait pouvoir définir des critères appropriés en fonction de leur expérience ou de leurs preuves historiques.
- ★ **Pondération:** l'équipe du projet devrait pouvoir affecter différents poids à chaque critère de propriété, car différents critères auront différents degrés d'importance pour le résultat du projet.

- ✦ **Incertitude:** il est important d'éviter de rejeter des composés potentiellement précieux en fonction d'une valeur de propriété qui ne satisfait pas à un critère si cette valeur présente un degré élevé d'incertitude. [62]

II.3.3. Méthodes qualitatives (SAR/SPR) :

a. Introduction et définition :

Les méthodes de chimie computationnelle (SAR/SPR) jouent un rôle important dans l'obtention des géométries moléculaires et de la prédiction de diverses propriétés, dont les chercheurs ne sont pas capables d'obtenir autrement [63].

SAR (structure-activity relationship) est le principe du postulat de base pour les hypothèses sur des objets chimiques est que des objets similaires ont des activités similaires, le problème sous-jacent est donc la définition d'une petite différence sur un niveau moléculaire, chaque type d'activité, comme la réaction chimique, la biotransformation, la solubilité, l'activité de cible et d'autres encore, peuvent dépendre d'une autre différence [64].

Une nouvelle stratégie introduite dans la découverte de médicaments est les relations structure-propriété (SPR). Ceci est complémentaire à la SAR. Les propriétés moléculaires sont codées par la structure moléculaire. Les composés ayant des structures similaires ont souvent tendance à avoir une activité pharmacologique similaire. Cependant, ils présentent habituellement des différences de puissance, des effets secondaires indésirables et, dans certains cas, des affinités de liaison différentes. Ces différences structurelles sont communément appelées SAR. [65-67]

Les RSA qualitatives (qualitative SAR) sont dérivées de données non continues, comme par exemple la présence ou l'absence d'une propriété ou d'une activité d'intérêt. [68]

b. Descripteurs caractérisant la structure moléculaire

Les principaux paramètres entrent en jeu dans l'activité d'une molécule sont :

✦ Le poids moléculaire

Noté **MW** (appelé aussi le poids de formule), mesuré en daltons (Da). Le descripteur de poids moléculaire a été utilisé comme descripteur dans des systèmes tels que des études

de transport où la diffusion est le mode de fonctionnement. Il s'agit d'une variable importante dans les études QSAR concernant la résistance croisée de divers médicaments dans des lignées cellulaires multirésistantes. [69] Le poids moléculaire est corrélé avec la taille de la molécule. [70]

✦ Volume moléculaire

Le volume moléculaire est une fonction de MM et de structure et tient compte de toutes les conformations accessibles disponibles à la molécule dans des conditions physiologiques. Ceci se rapporte réellement aux liens rotatifs et au nombre d'anneaux dans la molécule.

Le volume est défini par la relation :
$$V = \frac{MM}{d} \quad (\text{II.16})$$

Où : MM : la masse moléculaire.

d: la densité [71].

✦ L'énergie d'hydratation

L'énergie d'hydratation est la propriété physico-chimique qui a été calculée pour chaque molécule, est un facteur clé déterminant de la stabilité de différentes conformations moléculaires. En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent de molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogène entre une molécule d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène.

Il a été montré que l'hydratation représente jusqu'à 50% de l'affinité et de la spécificité dans les mécanismes de reconnaissance moléculaire. L'association entre une protéine et un ligand (ou principe actif) est généralement accompagnée par un départ de molécules d'eau. Celui-ci fournit une contribution à la fois entropique et enthalpique à l'énergie qui provient de la différence d'activité de l'eau entre la solution et la sphère d'hydratation de la protéine et du ligand. Par conséquent un changement de l'activité de l'eau peut modifier les propriétés de la liaison. Ces mécanismes ont un impact important dans la conception de principes actifs qui doivent posséder une affinité importante et spécifique pour cible thérapeutique donnée. [72]

✦ La polarisabilité

La polarisabilité désigne un phénomène causé par le moment des charges électriques de l'atome. Une molécule placée dans un champ électrique E subit une déformation et acquiert un moment électrique dipolaire induit proportionnel au champ E [73]. La polarisabilité atomique augmente avec la taille des atomes.

$$\mathbf{P}(e) = \epsilon_0 \alpha \mathbf{E} \quad (\text{II.16})$$

Où : \mathbf{P} : dipôle qui est créé.

α : polarisabilité.

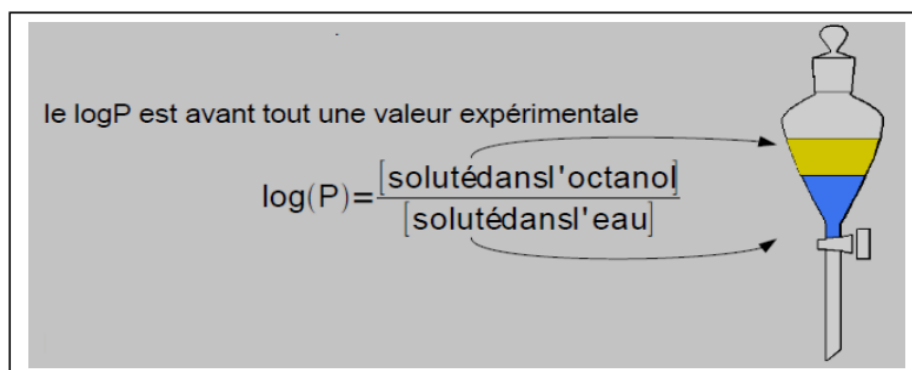
\mathbf{E} : champ électrique

✦ L'hydrophobicité

Le caractère hydrophobe d'une drogue est crucial en ce qui concerne la facilité avec laquelle elle traverse les membranes cellulaires et peut également être un facteur important lors de ses interactions avec le récepteur, il est donc important de pouvoir le quantifier [74].

✦ Le coefficient de partage Octanol/Eau $\log P$:

Le transport, le passage à travers les membranes et l'activité pharmacologique d'une molécule peuvent être conditionnés par son partage entre une phase lipidique et une phase aqueuse, c'est-à-dire son caractère hydrophile. Celui-ci peut être quantifié par le coefficient de partage Octanol-Eau, noté ($\log P$), qui mesure la solubilité différentielle d'un soluté dans ces deux solvants non miscibles [75]. C'est une mesure importante pour l'identification de la similarité médicamenteuse, selon la règle de Lipinski, les médicaments délivrés par voie orale doivent avoir des valeurs de $\log P$ supérieures ou égales à -2 et inférieures ou égales à 5) [76]. Il est défini par la formule suivante :



$$\text{Log P} = \frac{[\text{concentration de la drogue}]_{\text{Octanol}}}{[\text{concentration de la drogue}]_{\text{Eau}}}$$

Permet d'estimer la biodisponibilité d'une molécule

- $0 < \text{Log P} < 3$: Activité biologique optimale (perméabilité, solubilité).
- $\text{Log P} < 0$: Composés trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique).
- $\text{Log P} > 3$: Composés trop lipophiles (mauvaise solubilité aqueuse) [77].

✦ La réfractivité moléculaire :

La réfractivité moléculaire notée (MR), en m^3/mol , est le volume de la substance absorbée par mole de cette substance. Elle est définie par Lorentz-Lorenz [78] par la formule suivante :

$$MR = \frac{n^2-1}{n^2+2} \times \frac{Mw}{\rho} \quad (\text{II.15})$$

Où : n : l'indice de réfraction.

MW : la masse moléculaire.

d : la densité.

MW/ρ : le volume.

$(n^2-1)/(n^2+2)$: Facteur de correction.

✦ L'énergie HOMO :

Notée E_{HOMO} , mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus élevé dans la molécule qui contient des électrons, il est directement lié au potentiel d'ionisation. Lorsqu'une molécule agit comme une base de Lewis (un doublet d'électrons donneur) dans la formation d'une

liaison, les électrons sont alimentés à partir de cette orbite. Il mesure la nucléophilie d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles [79].

✦ L'énergie LUMO :

Notée E_{LUMO} , mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus bas dans la molécule qui ne contient pas d'électrons, il est directement lié à l'affinité d'électron. Lorsqu'une molécule agit comme un acide de Lewis (un doublet d'électrons accepteur) dans la formation de liaisons, des doublets d'électrons entrants sont reçus dans cette orbite. Il mesure l'électrophilicité d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par les nucléophiles [79].

II.3.4. Les méthodes statistiques

Toutes les caractéristiques d'une molécule ne sont pas liées à son activité biologique. Les descripteurs chimiques sont souvent corrélés entre eux et donnent la même information.

Les méthodes statistiques sont des méthodes chimiométriques développées et appliquées pour extraire un maximum d'informations de mesures chimiques. La première société de chimiométrie fut fondée à Seattle en 1974. Les premières approches s'appuyaient sur des modèles de reconnaissance non supervisés pour résoudre des problèmes multivariés et ce bien avant l'invention de l'ordinateur et des modèles de prédiction [80].

L'objectif de l'analyse statistique est justement de « démêler » ces descripteurs et d'identifier ceux qui sont corrélés à la variable cible, qui produisent du signal, de ceux qui ne le sont pas, qui produisent du bruit. L'analyse statistique permet également d'identifier les descripteurs qui sont corrélés entre eux pour ne garder que les principaux et réduire ainsi la redondance d'informations [81].

Dans la terminologie des statistiques, la propriété étudiée est appelée variable cible ou variable dépendante ou encore variable Y. C'est la caractéristique que l'on cherche à expliquer et à optimiser.

Les descripteurs, en l'occurrence chimiques, sont appelés variables explicatives, variables indépendantes ou encore variables X.

L'analyse statistique détermine et quantifie les corrélations entre les descripteurs et la variable cible. Elle indique également la contribution relative de chaque descripteur dans l'explication globale de l'activité. Le modèle statistique est une équation donnant la valeur de la variable cible en fonction de la somme des valeurs pondérées des descripteurs.

Les principaux outils statistiques pour obtenir un modèle sont :

- la régression linéaire multivariée (Multivariate Linear Regression - MLR) ;
- la régression en composante principale (Principale Component Regression - PCR) ;
- la régression des moindres carrés partiels (Partial Least Squares - PLS);
- les réseaux de neurones artificiels (Artificial Neural Network - ANN).

Le choix de la méthode dépend principalement de la question qui est posée et de la nature des données à traiter.

La MLR est d'un usage assez restrictif et peu adaptée au QSAR [82] : elle requiert un jeu de données très complet où toutes les combinaisons de substituants ont été testées. En d'autres termes, il faut faire autant d'expériences que de variations possibles, ce qui est rarement le cas en pratique.

La PLS est une variante de la MLR, plus souple et plus robuste. Elle permet d'étudier des jeux de données où l'on a plus de variables explicatives que d'expériences. C'est la méthode la plus adaptée aux études QSAR.

La PCR est un outil de simplification qui permet d'identifier les dimensions essentielles d'un problème multivarié et de transposer les données dans ces dimensions principales.

Les réseaux neuronaux ANN ont un fonctionnement particulier. L'un de leurs principes fondamentaux est l'approximation fonctionnelle : ils apprennent une fonction en regardant des exemples de la dite fonction. Le réseau neuronal peut être considéré comme une boîte noire qui utilise les mêmes variables en entrée et en sortie que la fonction à imiter.[83]

II.3.5. Méthodes de relations quantitatives structures activités/propriétés QSAR/QSPR:

II.3.5.1. Définition

Par définition, Une **QSAR/QSPR** est un modèle mathématique qui associe un ou plusieurs paramètres quantitatifs dérivés de la structure chimique, à une mesure quantitative d'une propriété ou d'une activité.

Maintenant, les méthodes **QSAR/QSPR** sont basées sur l'hypothèse que l'activité ou la propriété d'un composé chimique est liée à sa structure, plus précisément cette approche affirme que l'activité (ou la propriété) et la structure d'un composé chimique sont liées d'un certain algorithme mathématique, cela est basé sur le postulat de base « **les composés chimiques similaires ont des activités similaires** ». De plus, lorsque les paramètres moléculaires sont exprimés par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou relation quantitative structure activité/propriété, entre les deux. [52]

II.3.5.2. Modèle de corrélation quantitative (QSAR) :

Le modèle QSAR (quantitative structure-activité Relationship) étudie corrélation basé sur un calcul statistique, des paramètres structuraux avec l'activité biologique [84].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis de établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association de variation de l'activité aux paramètres permis d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donné et pour une activité définie, une équation de corrélation.

L'intérêt essentielle de cette équation est quelle doit permettre de déterminer la valeur des paramètres qui correspondent à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [85].

Les équations QSAR prennent la forme générale suivante :

$$\text{Biological activity} = f \left(\text{Molecular descriptors} \right) \quad (\text{II.12})$$

La validité d'un modèle QSAR dépendra donc des choix que l'on aura faits sur les paramètres. Il est ainsi judicieux d'identifier et d'évaluer quantitativement les paramètres les plus pertinents à utiliser en fonction de l'activité et de molécule sélectionnées.

Dans l'équation (II.12), l'activité biologique est exprimée comme $\log[1/(\text{symbole de concentration})]$, où C est généralement la concentration minimum requise pour causer une réponse biologique définie [86].

II.3.5.4. Les applications de l'étude QSAR/QSPR :

Certaines études QSAR semblent être un peu plus d'études universitaires, il existe un grand nombre d'applications de ces modèles tels que [87]:

- L'optimisation de l'activité pharmacologique.
- La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des produits chimique fins.
- L'identification des composés dangereux dans les premiers stades de développement de produits ou la projection des stocks de composés existants.
- La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.
- La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que ce soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.
- La prédiction d'une variété de propriétés physico-chimique des molécules.
- La prédiction du devenir des molécules qui sont libérées dans l'environnement.
- La prédiction des effets conjugués de molécules, que ce soit dans des mélanges ou des formulations.

II.4. Programmes utilisées et matériels :

Le travail de ce mémoire a été effectué au sein de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique du laboratoire LMCE (Laboratoire de chimie moléculaire et environnement) à l'université de Biskra.

Les calculs des propriétés électroniques et structurales de 1,3,5-triazine et ses dérivés ont été réalisés par la modélisation moléculaire (MM+, Ab-initio, PM3 et QSAR), en utilisant le logiciel HyperChem (8.0.7) et le logiciel Gaussian (09) dans une station (HP Micro-processeur Intel® Xeon® CPU E5-2620 0 @ 8GO DE RAM) et dans un PC (TOSHIBA Micro-processeur Intel® Core™ i7-3770 CPU @ 3.40 GHz ,8Go de RAM).

L'étude qualitative a été faite en utilisant les Logiciels HyperChem, Gaussian (09) et MarvinSketch dans des produits ChemAxon.

L'étude de la régression multilinéaire (MLR), a été établie en utilisant logiciel SPSS 21.

De plus, Nous avons utilisés d'autres logiciels comme : GaussView (5.0), ChemDraw 3D.

Références Bibliographiques

- [1]: R . Lavery, "La modélisation moléculaire: un outil pour étudier les macromolécules biologiques et leurs interactions." De la matière au vivant: les systèmes moléculaires organisés, **1994**, 199-204.
- [2]: A. R. Leach, Molecular Modelling. Principles and Applications, Longman, New York, **1996**.
- [3]: S. K. Niazi. Preformulation Handbook of Chemical, Pharmaceutical Scientist Inc.,USA, **2007**.
- [4]: W.F.V Gunsteren, H.J. C. Berendsen. Chem. Int. ED. Engl.**1990**; 29: 992-1023.
- [5]: S. K. Niazi, Preformulation Handbook of Chemical, Pharmaceutical Scientist Inc.,USA, **2007**.
- [6]: A. Hamdouch, & M. Depret. La dynamique d'émergence et de développement des clusters et réseaux d'innovation dans les nouvelles technologies et les nouveaux services liés à l'environnement. In 3e Forum «L'esprit de l'innovation»-Colloque international «Services, innovation et développement durable, **2008**.
- [7]: D. Liotta, ed. Advances in Molecular Modeling, JAI Press Inc, London 1, **1988**.
- [8]: H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Librairie de l'Université de Montréal, Montréal, **1996**.
- [9]: D. H. Andrews, Phys Rev. **1930**; 3: 36-544.
- [10]: P. Chaquin, Manuel de chimie théorique, application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire, **2000**.
- [11]: N. L. Allinger. J. Am. Chem. Soc. **1977**; 99: 8127-8134.
- [12]: W. D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly, I.R. Gould, K.M. Merz Jr, D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J.W. Caldwell, P.A. Kollman, J. Am. Chem. Soc. **1995**; 117: 5179-5197.
- [13]: T.A. Halgren, J. Comput. Chem. **1999**; 20: 730-748.
- [14]: M. Born, J. R. Oppenheimer, Ann. Physik. **1927**; 389: 457-484.

- [15]: N.L. Allinger, X. Zhou, J. Bergsma, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1994**; 312: 69-83.
- [16]: B. Stawarz, Thèse de Doctorat. Université de Orléans, **1990**.
- [17]: J. S. Lomas, *L'actualité chimique*. **1986**; 5: 7-22.
- [18]: A. R. Leach, Addison Wesley Longman Ltd., Harlow, New York, **1996**.
- [19]: S. ZIRAH. Thèse de doctorat. L'Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, **2004**.
- [20]: F. Bo-tao, Z. Rui –sheng, *Introduction to computer chemistry*, Lanzhou University Press, **1999**.
- [21]: S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, **2002**.
- [22]: U. Burkert, N. L. Allinger. *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, **1982**.
- [23]: A. Y. Meyer, R. F. Forrest, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**; 103: 4664-4673.
- [24]: A. Gaudel-Siri. Habilitation à Diriger les Recherches, Université d'Aix-Marseille, **2015**.
- [25]: A. K. Rappé, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A., Goddard, III ; W. M. Skiff. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**; 114: 10024-10035.
- [26]: C. J. Casewit, K. S. Colwell, A. K. Rappé. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**; 114, 10046-10035.
- [27]: J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case. *J. Comput. Chem.* **2004**; 25: 1157-1174.
- [28]: Wang, J., Wang, W., Kollman P. A. ; Case, D. A. *J. Mol. Graph. Model.* **2006**; 25: 247-260.
- [29]: B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Olafson, D.J. States, S. Swaminathan, Ma. Karplus, *J. Comput. Chem* **1983**; 4: 187-217.
- [30]: W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, M. L. Klein. *J. Chem. Phys* **1983**; 79: 926-935.
- [31]: H .J. Berendsen, W.F. Van Gunsteren .*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**; 29: 992-1023.
- [32]: J. A Pople, D. A. Santry & G. A. Segal. *J. Chem. Phys.* **1965**; 43: 5129-5136.

- [33]: N, Melkmi. Thèse de doctorat, Université Med Khider Biskra, **2013**.
- [34]: M. J. S. Dewar, W. Thiel. J. Am. Chem. Soc. **1977**; 99: 4899-4907.
- [35]: J. A. Pople, G. A. Segal. J. Chem. Phys. **1966**; 44: 3289-3296.
- [36]: M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. **1985**; 107: 3902-3909.
- [37]: W.P. Anderson, T. Cundari, R. Dargo, M.C. Zerner. Inorg. Chem. **1990** ; 29, 1-3.
- [38]: M. Mellaoui, S. Belaidi, D. Bouzidi, N. Gherraf. Quantum Matter. **2014**; 3: 435-441.
- [39]: H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 3, introduction aux méthodes de minimisation d'énergie ,4^{ème} édition, Librairie de l'Université de Montréal, **1996**.
- [40]: B. Donald, K. Boyd, B. Lipkowitz. J. Chem. Educ. **1982**; 59: 269.
- [41]: E. Schrödinger. Ann. Phys. Leipzig. **1926**; 79: 361, 489, 734.
- [42]: E. Derety. J. Mol. Structr. (Theochem), 1999; 459: 273.
- [43]: Nicolas Chéron, Rappels de chimie théorique. Ecole Normale Supérieure de Lyon, **2011**.
- [44]: G. Boucekkine. Méthodes de la chimie quantique, Techn. Ing., **2007**.
- [45]: P. Delphine. Thèse de Doctorat. Département de chimie de l'école polytechnique France, **2008**.
- [46]: P. Hohenberg & W. Kohn. Phys. Rev. **1964**; 136(3B): B864-B871.
- [47]: W. Kohn & L.J. Sham. Phys. Rev. **1965**; 140: A1133-A1138.
- [48]: Y. Zhao, D. Truhlar. Theor. Chem. Acc., **2008**; 120: 215-241.
- [49]: R. Scott, H. Schéraga. J. Chem. Phys., **1966**; 44: 3054-3069.
- [50]: R. Boys. J. Chem. Phys., **1968**; 49: 2574-2583.
- [51]: H. Allcock. Rational design and synthesis of new polymeric material. Science, **1992**; 225: 1106-1112.

- [52]: S. CHTITA. Thèse de doctorat, Université Moulay Ismail **2017**.
- [53]: R. Djemil. Cours de la chimie informatique Master 2. **2016**.
- [54]: P. Vayer, A. Arrault, B. Lesur, M. B. Walther. Apports de la chémo-informatique dans la recherche et l'optimisation des molécules d'intérêt thérapeutique. *Medecine /Science*, **2009** ; 25: 871-877.
- [55]: B. T. Quang, T. T. Doan, H. Q. Nguyen. Criblage virtuel sur grille de composés isolés au Vietnam, In *Rencontres Scientifiques France Grilles*, **2011**.
- [56]: W. P. Walters, M. T. Stahl, M. A. Murcko. A virtual screening: an overview. *Drug Discov Today*. **1998**; 3: 160-78.
- [57]: B. K. Shoichet. Virtual screening of chemical libraries. *Nature*, **2004**; 432: 862-5.
- [58]: D. P. Hristozov, T. I. Oprea, J. Gasteiger. *J. Comput. Aided Mol. Descov.* **2007**; 21: 617-40.
- [59]: C. A. Lipinsky. Lead to drug like compounds. *Drug Discov Today*. **2004** ; 1: 337-41.
- [60]: C. A. Nicolaou, N. Brown. Multi-objective optimization in drug design, *Drug Discov Today*, **2013**; 10: e427-e435.
- [61]: MD. Segall. Advances in multiparameter optimization methods for de novo drug design. *Expert opinion on drug discovery*, **2014**; 9: 803-817.
- [62]: MD. Segall, Multi-Parameter Optimization: Identifying high quality compounds with a balance of properties. *Curr. Pharm. Des.* **2012**; 18: 1292-1310.
- [63]: W. Hehere. *Practical Strategies for Electronic structure calculation, Wave functions*, Inc, Irvine California, **1995**.
- [64]: G. A. Patani, E. J. LaVoie, *Chem. Rev.* **1996**, 96: 3147-3176.
- [65]: S. Durdagi, C. T. Supuran, A. T. Strom, N. Doostdar, M. K. Kumar, A. R. Barron, T. Mavromoustakos, M.G. Papadopoulos, *J. Chem. Inf. Model.* **2009**; 49, 1139 -1143.
- [66]: G.L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 2nd edition, Oxford University Press Inc., New York, **2001**.

- [67]: G. Thomas, Medicinal Chemistry: An Introduction, John Wiley & Sons Ltd, **2000**.
- [68]: Frédéric HASDENTEUFEL. Thèse de doctorat, Université HENRI POINCARÉ **2011**.
- [69]: Y. Madhu , Bioinformation. **2011**; 7, 388-392.
- [70]: H. Edward Kerns and Li Di., Elsevier Science. **2008**;1-552.
- [71]: M. Saoula, « ETUDE DE LA RELATION STRUCTURE-ACTIVITE DANS DES PYRROLES ANTITUBERCULEUX » ; mémoire de Master ; Université Med Khider Biskra ; **2013**.
- [72]: Y. Cohen, ‘‘Pharmacologie moléculaire’’, Masson, Paris ,**1978**.
- [73]: TAMMO (Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization) Editions CRC, Press: Boca Raton, Florida, USA; **1995**.
- [74]: B. Ehresmann, B. Martin, A. H. C. Horns, T. Clark, J. Mol. Mod., **2003**; 9: 342- 347.
- [75]: C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, and P.J. Feeney, ‘‘Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings’’, Advanced Drug Delivery Reviews, **1997**; 6: 3-25.
- [76]: P.J. Taylor, ‘‘Hydrophobic Properties of Drugs, In Quantitative Drug Design’’, Pergamon Press, Oxford (UK), **1990**; 4: 241-294.
- [77]: F. Louafi « Etude de la relation structure-activité dans la molécule du furane et ses dérivés » ; mémoire de Master ; Université Med Khider Biskra ; **2013**, P 63-PP 53
- [78]: H.A. Lorentz, ‘‘Über die Beziehung zwischen der Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Lichtes und der Körperdichte’’, Wied Ann. Phys., **1880**; 245: 641-665.
- [79]: P.W. Atkins and J. de Paula, ‘‘Atkins' Physical Chemistry’’, 7th ed., Oxford University Press, Oxford, **2002**.
- [80]: R. Kowalski Bruce, Chemometrics: Theory and Application, Preface, in, American Chemical Society, **1977**.
- [81]: A. Fortuné, Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier – Grenoble I, **2006**.

[82]: W.J. Dunn III, Quantitative structure-activity relationships (QSAR).Chem. and Int. Lab. Syst., **1989** ; 6: 181-190.

[83]: S. Medjahed. Thèse de doctorat, Université Med Boudhif Oran, **2017**.

[84]: V. N. Viswanadhan, M. R. Reddy, R. J. Bacquet et M. D. Erion , J. Comp. Chem, **1993**; 14: 1019-1026.

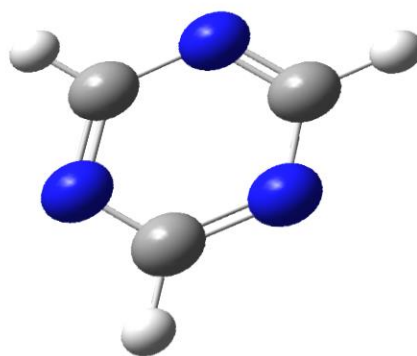
[85]: V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose et J. N. Weinstein, biochimica et biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology, **1990**; 1039: 356-366.

[86]: G. Thomas. Fundamentals of medicinal chemistry. The SAR and QSAR approach to drug design. John Wiley & Sons, Ltd ; **2003**.

[87]: J. Leszczynski, Challenges and advances in computational chemistry and physics, université Jackson state, U.S.A, **2010**.

Chapitre III

**Étude structurale, électronique et
MESP sur le noyau de base : 1,3,5-triazine,
en utilisant plusieurs méthodes de calcul
quantiques.**



III.1. Introduction :

Les recherches de nouveaux composés chimiques ou biochimiques hétérocycliques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire[1] (*Figure III.1*), d'entre ils sont les 1,3,5-triazines. Ces dernières forme une classe importante d'hétérocycles qui ont attiré beaucoup d'attention en raison de leur vaste gamme d'activités biologiques telles que les anticancéreux [2,3], antipaludique [4], antiviral [5], antiprotozoaire [6],...etc.

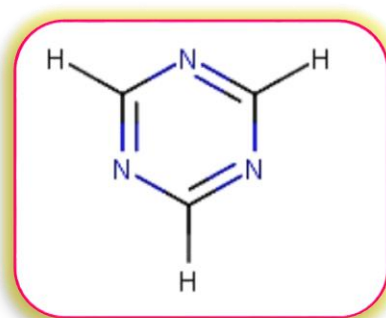


Figure III.1 : Structure de base de 1,3,5-triazine (Marvinsketch)

Le développement énorme de l'informatique depuis la fin du vingtième siècle jusqu'à nos jours et l'essor du calcul intensif ont fait de la modélisation moléculaire un véritable enjeu [1]. La modélisation moléculaire est devenue un outil incontournable pour tout développement en chimie médicinale et en biologie structurale [7].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théorique (mécanique moléculaire, mécanique quantique et semi empirique) permettant de déterminer la géométrie d'une molécule et évaluer les propriétés physico-chimiques associées [8].

La modélisation moléculaire s'avère indispensable pour l'interprétation et la compréhension des observations expérimentales. Dans le domaine moléculaire, toutes les propriétés sont liées à la nature et la forme de la molécule. Pouvoir optimiser la géométrie d'une molécule par un modèle théorique (méthodes de chimie quantique) c'est approcher sa conformation moléculaire observée expérimentalement [9,10].

Il existe de nombreuses méthodes de chimie théorique ayant pour but de déterminer des propriétés physiques ou chimiques de molécules isolées, que ce soient des propriétés

thermodynamiques comme des enthalpies de liaison, des énergies relatives de différents conformères, ou des simulations de spectres infrarouge, Raman ou électronique. On peut différencier deux grandes classes de méthodes de simulation : d'une part les méthodes de chimie quantique qui permettent de déterminer avec précision les propriétés électroniques des molécules [11], et jouent un rôle important dans l'obtention des géométries moléculaires et prévoir diverses propriétés [12], d'autre part les méthodes de mécanique moléculaire qui sont basées sur des paramètres empiriques qui permettent notamment de déterminer les paramètres structurales. [11]

Le concept « orbital », qui a été créé et développé par de nombreux scientifiques, tels que Pauling, Slater, Mulliken, Roothaan, Löwdin, Hückel, Parr et ainsi de suite, avait jusqu'alors été utilisé pour construire la fonction d'onde d'une molécule, par laquelle des propriétés moléculaires ont été habituellement interprétées. Il semblait que la distribution des électrons dans une orbitale a été directement lié aux observations chimiques.

Il y a deux orbitales particulières, qui agissent comme la part essentielle dans une vaste gamme de réactions chimiques de divers composés, saturées ou insaturées, ont été mentionnées sous le terme général des « orbitales frontières », et fréquemment abrégées par HOMO (orbite moléculaire la plus haute occupée) et LUMO (orbite moléculaire la plus basse vacante). Si on est intéressé par la propriété locale de l'interaction, cependant, on peut identifier la distinction claire entre les rôles des deux types d'interactions orbitales.

De cette façon, il s'est avéré au cours du temps que la délocalisation électronique entre HOMO et LUMO est généralement devenue le facteur principal déterminant la facilité d'une réaction chimique et de le chemin stéréo-sélective, indépendamment des processus intra- et intermoléculaires.[13]

Nous nous sommes intéressés dans ce chapitre à une étude structurale du noyau de base 1,3,5-triazine.

III.2. Étude des propriétés structurales et électroniques de noyau de base de 1,3,5-triazine :

Nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques de la conformation privilégiée pour un exemple type de la molécule 1,3,5-triazine qui a la structure suivante (*Figure III.1*) elle représente le noyau de base de 1,3,5-triazine:

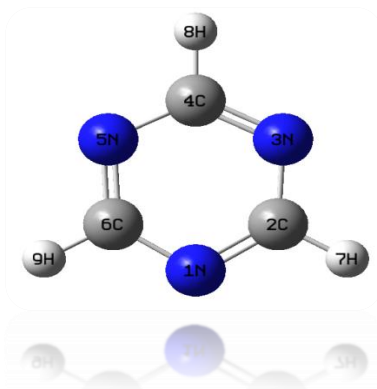


Figure III.2 : Structure de base de 1,3,5-triazine (Gaussian09)

Le but de notre étude est de calculer les caractéristiques structurales et électroniques avec des différentes méthodes de calcul et d'obtenir une éventuelle similitude entre les résultats obtenus qui sont énumérées dans les tableaux suivants.

❖ Matériels et méthodes :

Dans notre travail, le processus d'optimisation (la condition d'énergie minimale globale) a été appliqué en utilisant la méthode de calcul la mécanique moléculaire, champ de force MM+ à l'aide de l'algorithme Polak-Ribière a pour critère une racine du carré moyen du gradient égale à $0,1 \text{ kcal. mol}^{-1}$ [14]. La structure obtenue a été ré-optimisé en utilisant la méthode PM3 [15].

Ensuite dans l'étape suivante, une étude parallèle a été faite en utilisant le logiciel Gaussian 09 [16], nous avons effectué des calculs d'optimisation de géométrie de 1,3,5-triazine. Nous nous sommes basés sur la méthode ab initio de type Hartree-Fock (HF) [17] et la théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais : DFT / Density Functional Theory) avec la fonctionnelle B3LYP [18] en utilisant les deux bases 6-31G++ (d,p) et 6-311G++ (d,p). Cette investigation conduira à définir la meilleure méthode ainsi que la base adéquate pour ces systèmes.

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- Les longueurs des liaisons, Les angles de valence formée par trois atomes liés. (**Tableau III.1**)
- Les charges nettes atomiques de 1,3,5-triazine (**Tableau III.2**).

Tableau III.1 : Valeurs calculées de longueur de liaison, les angles de valence de
1,3,5-triazine.

	Paramètres	PM3	Ab initio/HF		DFT/B3LYP		EXP [19]
			6-31G++ (d,p)	6-311G++ (d,p)	6-31G++ (d,p)	6-311G++ (d,p)	
Longueur de la liaison (Angstrom)	N1-C2	1.357	1.318	1.317	1.337	1.334	1.338
	N1-C6	1.357	1.318	1.317	1.337	1.334	1.338
	C2-N3	1.357	1.318	1.317	1.337	1.334	1.338
	C2-H7	1.098	1.074	1.075	1.087	1.086	1.084
	N3-C4	1.357	1.318	1.317	1.337	1.334	1.338
	C4-N5	1.357	1.318	1.317	1.337	1.334	1.338
	C4-H8	1.098	1.074	1.075	1.087	1.086	1.084
	N5-C6	1.357	1.318	1.317	1.337	1.334	1.338
	C6-H9	1.098	1.074	1.075	1.087	1.086	1.084
Angle de valence (°)	C2-N1-C6	118.433	114.536	114.475	114.245	114.278	113
	N1-C2-N3	121.567	125.463	125.524	125.755	125.723	127
	C2-N3-C4	118.433	114.536	114.475	114.242	114.275	113
	N3-C4-N5	121.567	125.463	125.524	125.756	125.723	127
	C4-N5-C6	118.433	114.536	114.475	114.245	114.278	113
	N1-C6-N5	121.567	125.463	125.524	125.753	125.721	127
	C2-N1-C6	118.433	114.536	114.475	114.245	114.278	113

- PM3 (HyperChem)
- Ab initio/HF et DFT (Gaussian 09)

Tableau III.2 : Charges nettes atomiques de *1,3,5-triazine*

Atomes	Ab initio/HF		DFT/B3LYP	
	6-31G++(d,p)	6-311G++(d,p)	6-31G++(d,p)	6-311G++(d,p)
N1	-0.593	-0.592	-0.492	-0.492
C2	0.381	0.426	0.268	0.308
N3	-0.593	-0.592	-0.492	-0.492
C4	0.381	0.426	0.268	0.308

N5	-0.593	-0.592	-0.492	-0.492
C6	0.381	0.426	0.268	0.308

Ab initio/HF et DFT (Gaussian09)

❖ Interprétations des résultats obtenus

A partir des résultats obtenus, on peut noter une bonne corrélation entre les valeurs calculées (par PM3, ab initio et le DFT) et expérimentales pour les paramètres géométriques. Les valeurs des charges atomiques calculées par la méthode ab-initio sont approximativement similaires à celles calculées par la méthode DFT.

L'efficacité des méthodes théoriques utilisées dans les calculs peut être évaluée par comparaison des résultats obtenus avec les résultats expérimentaux [20].

Les résultats théoriques qu'on a obtenus par les différentes méthodes de calcul PM3, HF et DFT et avec les différentes bases sont illustrées comme suit :

↪ Pour les distances atomiques :

- l'écart varie de [0.014Å à 0.019Å] entre les résultats obtenus par la méthode **PM3** et les valeurs expérimentales.
- et il varie de [0.009Å à 0.021Å] entre les résultats obtenus par les deux bases de la même la méthode **Ab initio** et les valeurs expérimentales.
- l'écart varie de [0.001Å à 0.004Å] entre les résultats obtenus par les deux bases de la même par la méthode **DFT** et les valeurs expérimentales.

↪ Pour les angles de valence :

L'écart varie de 1.54° et 5.43° et entre les résultats obtenus par les méthodes **PM3**, **DFT** et **HF** et les valeurs expérimentales.

D'après les résultats obtenus, on conclut qu'il y a une **similitude** entre les résultats de calcul par les différentes méthodes et les résultats expérimentaux. Mais les résultats obtenus par la méthode DFT sont les plus proches aux résultats expérimentaux.

↪ Pour les charges nettes :

- l'écart varie de 0.02 à 0.3 entre les résultats obtenus par la méthode Ab-initio et DFT pour la base 6-31G++ (d,p).
- l'écart varie de 0.005 à 0.1 entre les résultats obtenus par la méthode Ab-initio et DFT pour la base 6-311G++ (d,p).

Concernant les charges, l'écart varie de 0.005 à 0.3 entre les résultats obtenus par DFT et Ab-initio.

Selon le *tableau III.4* les atomes N1, N3 et N5 ont des charges négatives ce qui privilège l'attaque électrophile, tandis que l'atome C2, C4 et C6 ont des charges positives ce qui privilège l'attaque nucléophile.

Tableau III.3 : Charges de Mulliken par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-31G++(d,p).

Atomes	DFT/B3LYP
	6-31G++(d,p)
N1	-0.492
C2	0.268
N3	-0.492
C4	0.268
N5	-0.492
C6	0.268

La théorie des orbitales frontières a permis de faire beaucoup de progrès dans la rationalisation de la réactivité chimique.[21] Les orbitales moléculaires frontières les plus hautes occupées et les plus basses vacantes (HOMO et LUMO), au lieu de penser à la densité électronique totale dans un nucléophile, nous devrions penser à la localisation de l'orbitale HOMO parce que les électrons de cette orbitale sont plus libres de frontières prédit qu'un site où la plus électrophile.[22]

Dont ces orbitales HOMO et LUMO de l'état fondamental du 1,3,5-triazine sont clairement représentées dans la *figure III.3*.

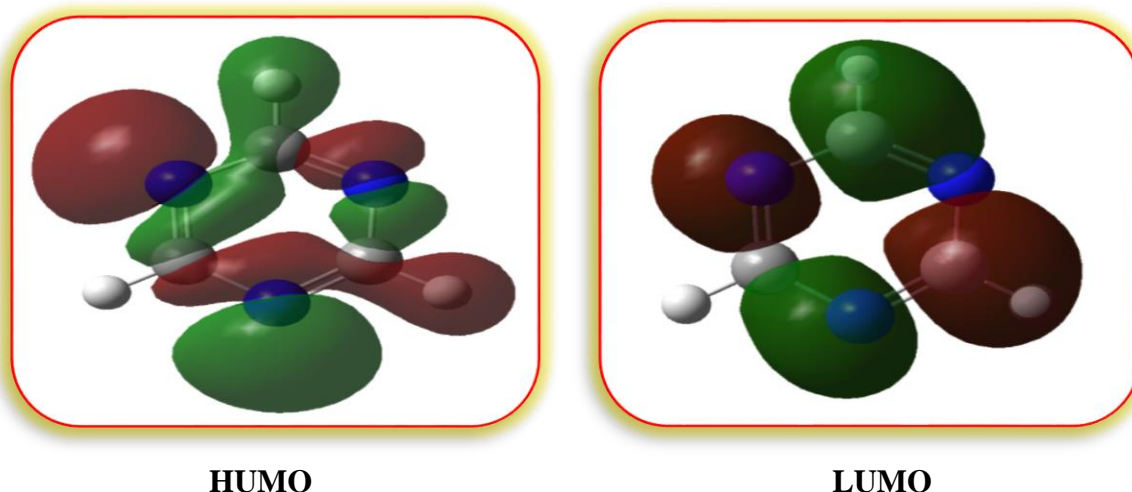


Figure III.3 : Orbitales frontières HOMO et LUMO du 1,3,5-triazine (Gaussian09).

On peut constater que, l'attaque électrophile sur le noyau 1,3,5-triazine sont extrêmement difficiles à l'atome de carbone a une charge positive (0.268) qui conduit à une attaque préférentielle de site à nucléophile en raison de la densité électronique relativement faible par contre elle est importante sur l'atome d'azote ont des charges négatives (-0,492) qui conduisent à une substitution électrophile et qui peut être attribuée à l'effet de retrait des électrons de l'atome de carbone.

III.3. Étude de la surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEPS) sur le squelette de noyau de base 1,3,5-triazine :

Le potentiel électrostatique moléculaire est l'énergie potentielle d'un proton à un emplacement particulier à près d'une molécule [23]. Tout système chimique crée un potentiel électrostatique autour de lui-même.[24]

Le MEPS est un facteur essentiellement utilisé pour distinguer les régions sur la surface qui sont riches en électrons (soumis à une attaque électrophile) de celles qui sont pauvres en électrons (soumis à une attaque nucléophile) et il a été trouvé pour être un outil très pratique dans l'exploration de corrélation entre la structure moléculaire et la relation de propriété physico-chimique des molécules, y compris des biomolécules et des médicaments. [25,26]

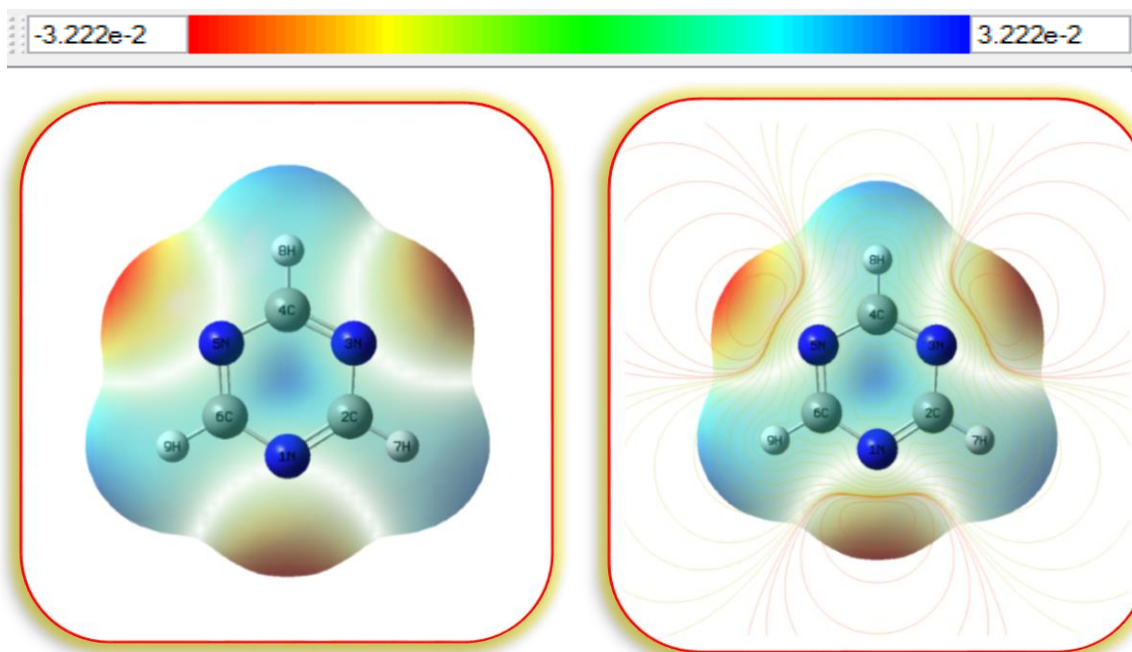


Figure III.4 : Représentation 2D et 3D de la carte MEPS. (Gaussian09)

La carte MEPS de 1,3,5-triazine (**Figure III.4**) suggère qu'il existe trois régions riches en électrons (jaune vers rouge) autour l'atome d'azote N1, N3 et N5 du cycle hétérocyclique. Les atomes d'azote reflètent la région la plus électronégatif et ont un excès de charge négative qui se réfèrent à un potentiel négatif qui accepte l'attaque électrophile, la couleur bleue autour les trois atomes de carbone caractérise une région neutre. Les hydrogènes H qui sont attachés aux atomes des carbones contiennent le maximum de charge positive (bleu foncé).

III.4. Conclusion

On a réalisé une comparaison structurale et électronique pour des exemples types en employant des différentes méthodes théoriques (PM3, ab initio, DFT) et on a trouvé une similitude entre leurs résultats.

Pour faire et approfondir des calculs futures sur les dérives de noyau de base 1,3,5-triazine, on a fait une comparaison totale entre les résultats théoriques de toutes ces méthodes et on a trouvé que les résultats obtenus par la méthode **DFT** sont **plus proche** aux **résultats expérimentaux** donc c'est la méthode la plus appropriée pour notre étude.

- ✦ Il y a une symétrie D_{3h} dans la structure du noyau de base 1,3,5-triazine.
- ✦ La 1,3,5-triazine a une structure plane parfaite.

Références bibliographiques

- [1] : P. Bultinck, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Dekker, New York, **2004**.
- [2] : M. Baba, Z. Debyser, S. Shigeta et E. De Clercq, Drugs of the Future, **1992**; 17: 891-897.
- [3] : E. De Clercq, Eur.J.Pharm. Sci., **1994**; 2: 4-6.
- [4] : E. De Clercq, J.Med.Chem., **1995**; 8: 2491-2517.
- [5] : S. Alcaro, A.Artese,F.Ceccherini, Silberstein, F.Ortuso,C.F. Perno,T. Sing et V., Svicher, J. Chem. Inf. Model., **2009**, 49: 1751-1761.
- [6] : E.De Clercq, J. Med. Chem., **2005**; 48: 1297-1313.
- [7] : W. L. Jorgensen, The many roles of computation in drug discovery. Science **2004**; 303:1813-1818.
- [8] : HyperChem 8.0.3(Molecular Modelling System) HyperChem, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA, **2002**.
- [9] : F. Maseras, K. Morokuma, J. Comput. Chem., **1995**; 16: 1170-1179.
- [10] : S. Humbel, S. Sieber, K. Morokuma, J. Chem. Phys., **1996**; 105 : 1959.
- [11] : N. Melkemi, Thèse de Doctorat, Université de Biskra, **2013**.
- [12] : E. R. Davidson, Chem. Rev., **1991**; 91: 649.
- [13] : K. Kenichi, the role of frontier orbitals in Chemical reactions , Department of Hydrocarbon Chemistry, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, Japan, **1981**.
- [14] : J. Smith; M. Karplus, J. Amer. Chem. Soc.,**1992**; 114: 801-812.
- [15] : J. Stewart, J. Comput. Chem., **1989**; 10: 221-264.
- [16] : M.J. Frisch; G.W. Trucks; H.B. Schlegel; G.E. Scuseria; M.A. Robb; J.R. Cheeseman; G. Scalmani; V. Barone; B. Mennucci; G.A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Caricato; X. Li; H.P. Hratchian; A.F. Izmaylov; J. Bloino; G. Zheng; J.L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J.A. Montgomery; J.J.E. Peralta; F. Ogliaro; M. Bearpark; J.J. Heyd; E. Brothers; K.N. Kudin; V.N. Staroverov; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. Rendell; J.C.

Burant; S.S. Iyengar; J. Tomasi; M. Cossi; N. Rega; J.M. Millam; M. Klene; J.E. Knox; J.B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R.E. Stratmann; O. Yazyev; A.J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J.W. Ochterski; R.L. Martin; K. Morokuma; V.G. Zakrzewski; G.A. Voth; P. Salvador; J.J. Dannenberg; S. Dapprich; A.D. Daniels; Ö. Farkas; J.B. Foresman; J.V. Ortiz; J. Cioslowski. D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

[17] : G. Boucekkine, Méthodes de la chimie quantique, Techn. Ing., AF6050, **2007**.

[18] : F. Jensen; J. Wiley, Introduction to Computational Chemistry, Chichester., Angleterre, **1999**.

[19] : J. E. Lancaster, B. P. Stoicheff, Can. J. Phys. **1956**; 34: 1016- 1021.

[20] : C.H. Wei, Acta Crystallogr., **1985** ; C41 : 1768.

[21] : M. J. S. Dewar, J. Mol. Struct. (THEOCHEM) **1989**; 59: 301-323.

[22]: F. L. Yu, C. H. Schwalbe and D. J. Watkinb , Acta Crystallogr Sect. , **2004**; 60: 714.

[23] : A. Kerassa, Thèse de doctorat, Université de Biskra, **2015**.

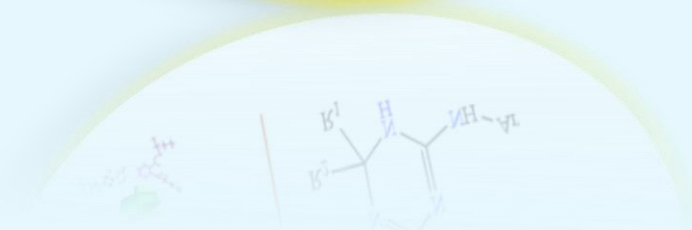
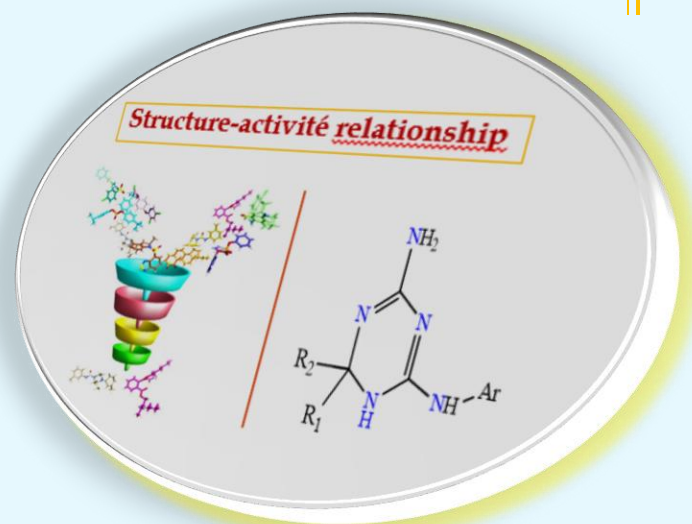
[24]: J. S. Murray and K. Sen, Molecular Electrostatic Potentials, Concepts and Applications. Elsevier, Amsterdam, **1996**.

[25] : I. Alkorta, J. J. Perez, Inter. J. Quant. Chem., **1996**; 57: 123-135.

[26] : S. R. Gadre, I. H. Shrivastava, J. Chem. Phys., **1991**, 94: 4384-4390.

Chapitre IV

Étude qualitative de la relation structure-activité d'une série de dérivés de 1,3,5-triazine.



IV.1. Introduction :

La nécessité de trouver des tests alternatifs non-animaux pour évaluer l'activité pharmacologique ou toxicologique des nouvelles entités chimiques a conduit à un regain d'intérêt pour les méthodes qualitatives RSA [1,2] et les méthodes quantitatives QSAR.

Donc la méthode plus simple de la relation structure-activité (RS), qui relie qualitativement une (sous) structure à une activité, est étroitement liée à la QSAR [3]. Ensemble, les SAR et les QSAR sont désignés sous le nom de (Q) SAR. Ensemble, ces approches non expérimentales reposent sur le principe de similarité structurale, c'est-à-dire l'hypothèse selon laquelle des produits chimiques structurellement similaires présentent un comportement similaire (dans des organismes vivants), et sont utilisés pour faciliter l'évaluation des propriétés des produits chimiques en étendant les informations existantes [4]

Par conséquent, (SAR) représentante le lien entre la structure moléculaire et l'activité biologique ou les propriétés physicochimiques des composés qui sont souvent classés ensemble, car ils ont en commun des caractéristiques structurales telles que la forme, la taille, la disposition stéréochimique et la répartition des groupes fonctionnels. La structure moléculaire et l'activité biologique sont corrélées en observant les résultats de la modification structurale systématique sur des paramètres biologiques définis. [5]

La similarité de drogue est un concept qualitatif utilisé dans la conception de drogue, qui est estimé à partir de la structure moléculaire avant même que la substance ne soit synthétisée et testée. Le calcul de la propriété médicamenteuse peut nous donner une meilleure hypothèse de l'activité biologique de certaines molécules. Le calcul théorique de certaines propriétés d'une molécule peut remplir les paramètres indispensables pour démontrer une certaine activité biologique [6].

Ainsi, les propriétés de la drogue comme sont devenus importants pour la découverte de la recherche biologique [7,8]. La sélection d'un médicament donne l'idée que certaines propriétés des composés sont plus avantageuses par rapport à d'autres pour avoir des produits de Lipinski et ses collègues [7]. Leurs travaux ont examiné les propriétés structurales qui influent sur les propriétés physicochimiques de la solubilité et de la perméabilité et leur effet sur l'absorption orale du médicament. Le terme propriété drug-like est lié à toutes les propriétés qui affectent l'ADME / Tox.

IV.2. Étude des propriétés QSAR de la série des dérivés de 1,3,5-triazine :

IV.2.1. Structures chimiques des dérivés de 1,3,5-triazine :

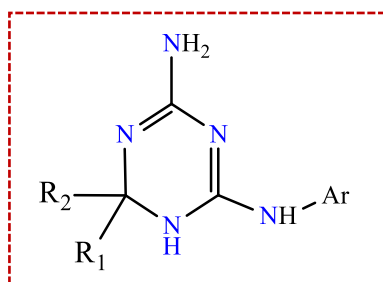
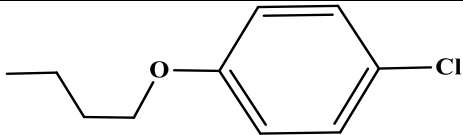
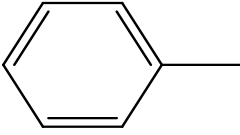
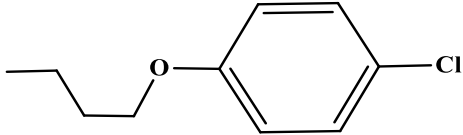
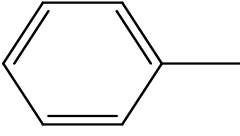
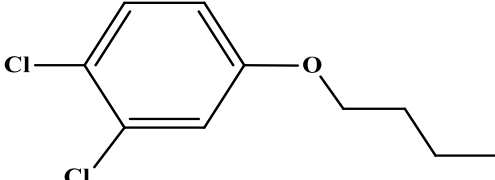
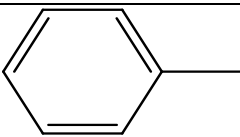
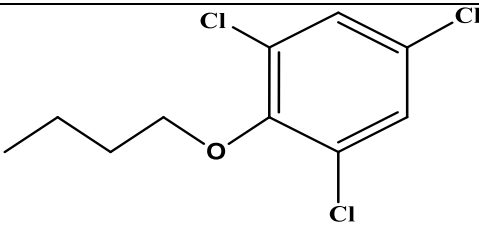
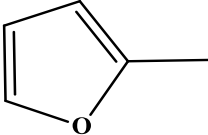
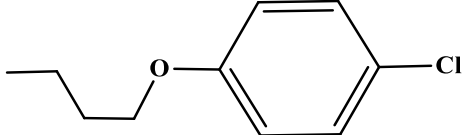
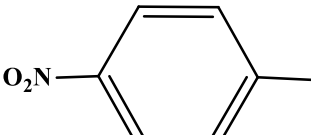
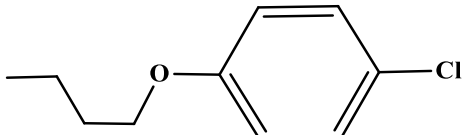
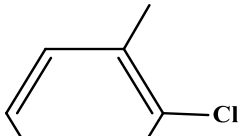
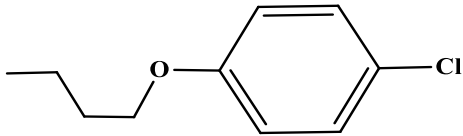
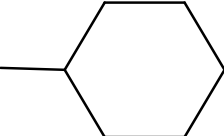
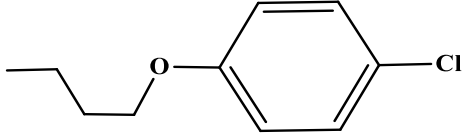
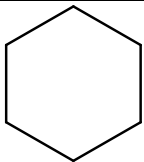
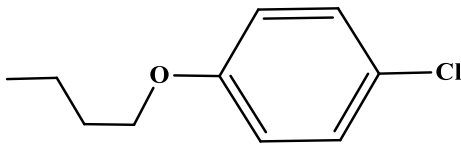
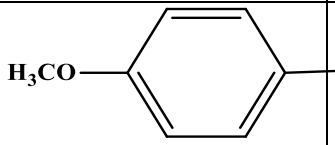
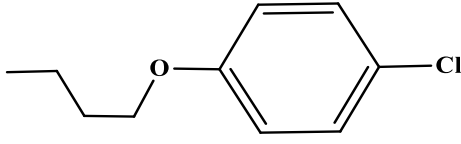
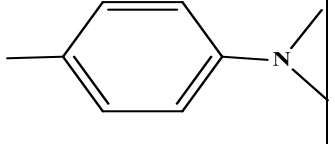
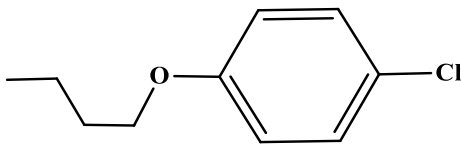
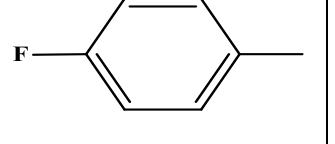
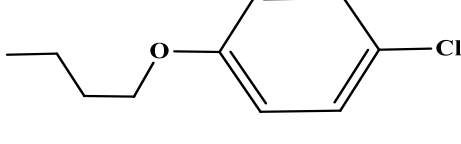
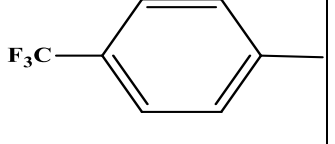
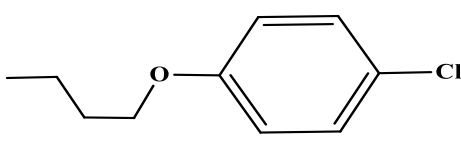
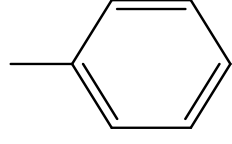
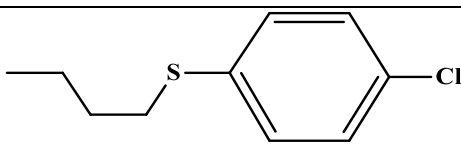
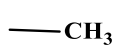
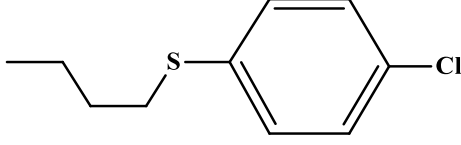
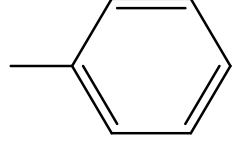
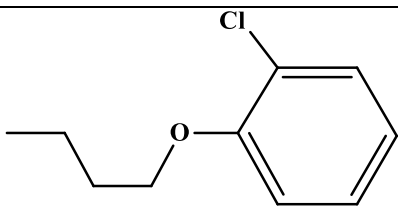


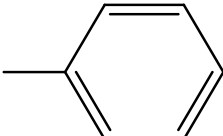
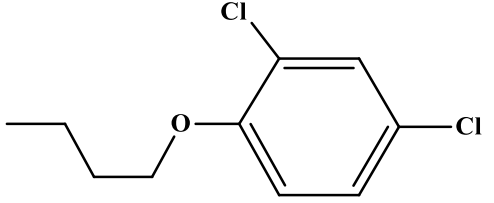
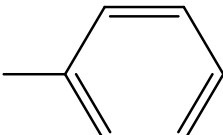
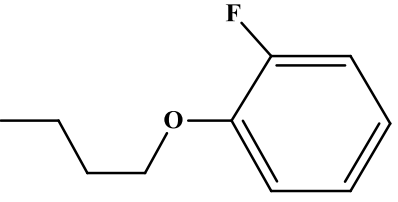
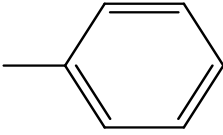
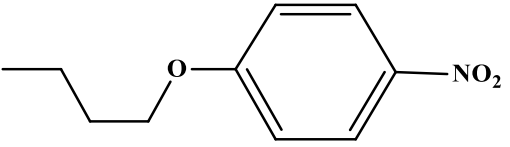
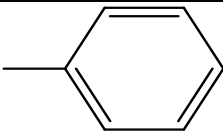
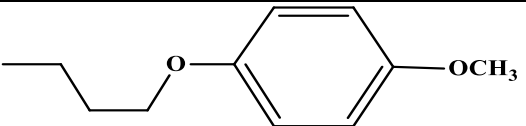
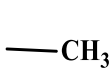
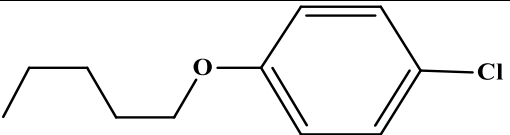
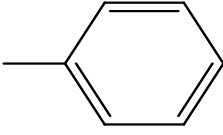
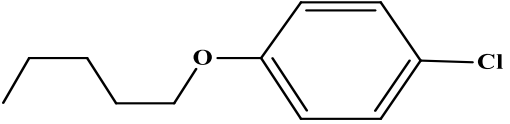
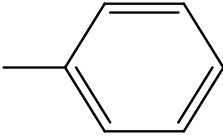
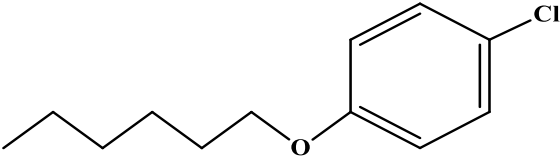
Figure IV.1 : Structure générale de dérivés de 1,3,5-triazine

Tableau IV.1 : Comparaison structurales des dérivés 1,3,5-triazine étudiés [9].

Composés	R ₁	R ₂	R ₃
1	—CH ₃	—CH ₃	
2			
3	—CH ₃	—CH ₃	
4	—H		
5	—H		

6	—CH ₃	—CH ₃	
7	—H		
8	—H		
9	—H		
10	—H		
11	—H		
12	—H		
13	—H		

14			
15	—H		
16	—H		
17	—H		
18	—H		
19	—H		
20	—CH ₃		
21	—H		

22	—H		
23	—H		
24	—H		
25	—H		
26	—CH ₃		
27	—H		
28	—H		

IV.2.2. Étude des paramètres amphiphiliques de la série de 1,3,5-triazine :

Dans cette partie nous avons étudié sept propriétés physico-chimiques d'une série de vingt-huit de dérivés de 1,3,5-triazine à l'aide du logiciel HyperChem 8.03 [10].

Les propriétés concernées sont les suivantes: Surface (SAG), volume molaire (V), énergie d'hydratation (HE), coefficient de partage octanol / eau (logP), réfractivité molaire (MR), polarisabilité (Pol) et poids moléculaire (MW).

Tableau IV.2 : Paramètres QSAR des dérivés de 1,3,5-triazine.

Composé	Surface moléculaire (Å ²)	Volume moléculaire (Å ³)	Masse moléculaire (uma)	Polarisabilité (Å ³)	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Réfractivité (Å ³)	Log P
1	466.85	754.17	231.3	26.59	-10.42	71.77	2.18
2	515.28	857.05	271.37	31.32	-9.35	83.5	3.21
3	496.03	829.67	279.77	30.35	-9.61	81.24	2.21
4	638.62	1065.49	407.26	40.11	-17.87	110.99	1.52
5	549.64	957.83	380.25	38.18	-10.81	104.9	1.74
6	579.57	942.1	309.8	32.83	-11.68	87.96	1.42
7	640.12	1052.25	357.84	38.82	-13.67	106.77	1.77
8	659.73	1091.16	392.29	40.74	-13.29	111.49	1.55
9	641.27	1100.46	426.73	42.67	-12.22	116.21	1.33
10	618.27	1004.31	347.8	35.98	-16.32	97.63	0.04
11	679.61	1113.79	402.84	40.66	-19.47	112.99	0.96
12	657.67	1086.32	392.29	40.74	-13.33	111.49	1.55
13	655.43	1092.23	363.89	39.39	-10.45	103.82	2.56
14	629.39	1045.97	349.86	37.56	-10.39	99.69	2.45
15	683.7	1127.47	387.87	41.29	-15.29	113.15	0.78
16	664.18	1149.57	400.91	43.84	-10.17	120.39	0.82
17	644.27	1060.41	375.83	38.73	-13.3	106.9	1.17
18	688.44	1131.64	425.84	40.38	-13	111.99	2.34
19	651.65	1075.32	373.9	41.18	-12.86	113.22	2.12
20	567.76	943.8	325.86	35.19	-10.48	94.4	1.77
21	630.25	1047.15	357.84	38.82	-13.25	106.77	1.77
22	610.6	1054.93	392.29	40.74	-10.12	111.49	1.55
23	622.97	1018.74	341.39	36.8	-13.55	102.19	1.39
24	653.64	1075.56	368.4	38.73	-21.07	108.28	1.18
25	661.06	1086.09	353.42	39.36	-15.88	108.43	1

26	605.14	987.64	323.83	34.66	-11.86	92.6	1.87
27	668.04	1098.64	371.87	40.65	-13.9	111.42	2.22
28	695.85	1154.33	385.9	42.49	-13.63	116.02	2.62

Grande valeur : **en rouge**

Petite valeur : **en bleu**

Interprétation des résultats :

A lumière de ces résultats, on remarque que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes.

Presque toutes les valeurs de la polarisabilité et de la réfractivité molaire augmentent relativement avec la taille et le poids moléculaire des 1,3,5-triazines étudiés. Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre la polarisabilité, la réfractivité molaire et la taille moléculaire [11,12].

Comme on voit, le composé **16** substitué par un radical volumineux a une grande valeur de polarisation (43.84 \AA^3) et de réfractivité molaire (120.39 \AA^3). En revanche, le composé **1** est une petite molécule dans la série étudiée ci-dessus; Elle a de petites valeurs de polarisabilité (26.59 \AA^3) et de réfractivité molaire (71.77 \AA^3).

En plus, la valeur importante de la réfractivité et la polarisabilité correspondant au composé **28**, il a aussi les valeurs importantes de volume et la surface (1154.33 \AA^3 , 695.85 \AA^2) respectivement.

L'énergie d'hydratation la plus importante en valeur absolue est celle du composé **24** (21.07 kcal / mol) et la plus faible est celle du composé **2** (9.35 kcal / mol) comme indiqué dans le (*tableau IV.2*). En effet, dans les milieux biologiques, les molécules polaires sont entourées de molécules d'eau, ce sont des liaisons hydrogène établies entre elles.

La lipophilie et le nombre de donneurs de liaisons hydrogène semblent être des propriétés clés, car elles sont restées essentiellement constantes dans les médicaments par voie orale au fil du temps. [13-17]

Pour tous les composés de la série ont le même nombre de sites donneurs du proton qu'il est égale à 3 mais possèdent des nombres différents de sites accepteurs. Dans notre structure des composés étudiés l'azote joue deux rôles accepteurs et donneurs simultanément.

On prend le composé **16** comme exemple a trois site donneur du proton (N et NH) et huit sites accepteurs du proton (O et Cl), mais, dans les atomes d'oxygène O, L'effet accepteur est fortement réduit, en raison de l'effet mésomère. (*Figure IV.2*)

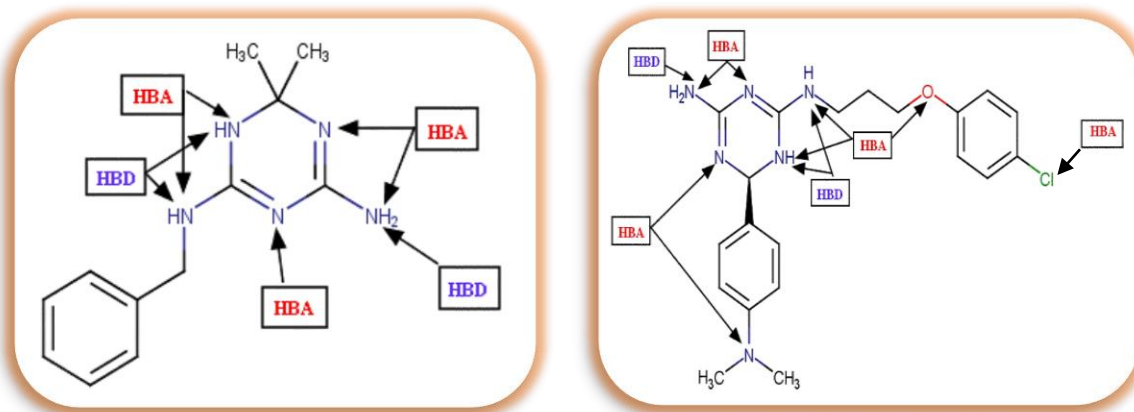


Figure IV.2 : Sites donneur et accepteur du composé 1 et 16

La lipophilie est une propriété qui a un effet majeur sur la solubilité, l'absorption, la distribution, le métabolisme et les propriétés d'excrétion, ainsi que l'activité pharmacologique. Hansch et Leo ont expliqué que des molécules hautement lipophiles seront distribuées dans l'intérieur lipidique des membranes et y seront retenues [18]. Pour une bonne biodisponibilité orale, et optimale le $\log P$ doit être ($0 < \log P < 3$). Pour $\log P$ trop élevé, le médicament a une faible solubilité et pour un $\log P$ trop faible; Le médicament a des difficultés à pénétrer les membranes lipidiques. [19].

D'après les résultats (*Tableau IV.1*), La majorité des composés étudiés présentent des valeurs optimales de $\log P$, qui varient entre $0.04 \leq \log P \leq 3.21$, il n'existe pas des valeurs négatives. Ces molécules ont une bonne absorption intestinale dû à une bonne balance entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive. En fait, le métabolisme est minimisé à cause de la faible fixation avec les enzymes métaboliques. Le seul composé n°2 présente la valeur supérieure de $\log P$ égale à 3.2, indique que ce composé a une bonne biodisponibilité orale, et la capacité à dépendre de protéines plasmiques.

IV.3. QSAR optimisation théorique et multi-paramètres (MPO) :

Pour prédire un médicament de haute qualité qu'il doit concilier de nombreuses propriétés, notamment la puissance, l'ADME et sécurité. Les méthodes d'optimisation multi-paramètres (MPO) permettent de mieux utiliser ces données pour cibler rapidement des composés présentant un bon équilibre de propriétés, mais ils ont tous leurs forces et leurs faiblesses [20]. Nous pouvons donc utiliser les méthodes d'optimisation multi-paramètres (MPO) pour prédire le meilleur équilibre des propriétés.

Parmi ces méthodes, nous appliquons des règles empiriques et des métriques calculées. Les règles empiriques sont l'approche la plus couramment utilisée pour examiner la qualité des composés par rapport à des critères au-delà de la puissance étant les règles de Lipinski et de Veber [21,22] ainsi que la règle de Ghose et al. D'autre part, les méthodes métriques visent à combiner la puissance avec d'autres paramètres en une seule métrique pouvant être surveillée lors de l'optimisation étant les méthodes anciennes l'efficacité du ligand (LE) et l'efficacité lipophile de ligand (LipE) [20], Ainsi pour les méthodes modernes on trouve le Triangle d'or (Golden triangle). [23]

IV.3.1. Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski :

Le terme “Drug-likeness” apparaitre comme un coefficient pour étudier en basant sur les propriétés moléculaires d'un composé qui influent sa pharmacodynamique et pharmacocinétique et permettre d'optimiser son absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME) dans le corps humain autant que médicament [21 ,24].

Les conditions empiriques pour satisfaire la règle de Lipinski et manifester une bonne biodisponibilité orale impliquent un équilibre entre la solubilité aqueuse d'un composé et sa capacité à diffuser passivement à travers les différentes barrières biologiques. Ces paramètres permettent à en tant que certain la perméabilité orale d'absorption ou de membrane qui se produit quand la molécule évaluée suit la règle de Lipinski.[25]

Cette règle est un contributeur majeur dans le domaine de la caractérisation et l'identification des composés drug-like. D'après cette règle, les composés ne validant pas au moins deux des critères suivants ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité, à savoir:[7]

- ☞ masse moléculaire ≤ 500 Da
- ☞ $\log P \leq 5$
- ☞ accepteurs de liaisons H ≤ 10
- ☞ donneurs de liaisons H ≤ 5

Les divers paramètres des composés isolés n (1-28) se trouvent dans le tableau **IV.3**

Les molécules qui ne réalisent pas une de ces conditions présentent des violations et peuvent y avoir des problèmes de biodisponibilité orale. [26]

Tableau IV.3 : Règles de Lipinski des dérivés de 1,3,5-triazine.

Composé	MW ≤ 500 Da	Log P ≤ 5	HBD ≤ 5	HBA ≤ 10	N° de violation
1	231.3	2.18	3	5	0
2	271.37	3.21	3	5	0
3	279.77	2.21	3	6	0
4	407.26	1.52	3	9	0
5	380.25	1.74	3	8	0
6	309.8	1.42	3	7	0
7	357.84	1.77	3	7	0
8	392.29	1.55	3	8	0
9	426.73	1.33	3	9	0
10	347.8	0.04	3	7	0
11	402.84	0.96	3	9	0
12	392.29	1.55	3	8	0
13	363.89	2.56	3	7	0
14	349.86	2.45	3	7	0
15	387.87	0.78	3	8	0
16	400.91	0.82	3	8	0
17	375.83	1.17	3	8	0
18	425.84	2.34	3	10	0
19	373.9	2.12	3	6	0
20	325.86	1.77	3	6	0
21	357.84	1.77	3	7	0
22	392.29	1.55	3	8	0
23	341.39	1.39	3	7	0
24	368.4	1.18	3	8	0
25	353.42	1	3	7	0
26	323.83	1.87	3	7	0
27	371.87	2.22	3	7	0
28	385.9	2.62	3	7	0

Interprétation des résultats :

Pour identifier les biomolécules étudiées qui posent des problèmes d'absorption et de perméabilité, nous avons appliqué les règles de Lipinski, si ces composés ne valident pas au moins deux de ses règles.

Toutes les valeurs pour log P sont positives indique que les composés sont trop lipophiles. Ainsi, il a une bonne perméabilité à travers la membrane biologique, une meilleure

liaison aux protéines plasmatiques, l'élimination par le métabolisme, mais une faible solubilité et une mauvaise tolérance gastrique [27].

On peut voir à travers le **tableau IV.3** tous les composés de notre série étudiée de 1 à 28 ont des valeurs moins de 5 pour la lipophilie, allant de 0.04 à 3.21 donc ces composés sont mieux solubilisés dans des solutions lipidiques.

On peut également voir dans le **tableau IV.3 ci-dessus** que tous ces composés ont des nombre accepteurs d'hydrogène inférieurs à 10 (O, S, F, Cl) et nombre donneurs d'hydrogène inférieurs à 5 (OH, NH). Le composé 24 possède trois donneur de liaison hydrogène HBD (NH) et huit accepteurs de liaison hydrogène HBA (trois azote cyclique, NH, O), résulte en une augmentation de l'énergie d'hydratation et une faible perméabilité. Car les HBA qui sont d'un grand nombre conduit à une faible perméabilité à travers une membrane bicouche. Le plus petit nombre conduit à une meilleure perméabilité. [26]

Et pour les poids moléculaire de tous les composés de la série étudiée ont des valeurs inférieures à 500 Da, donc ils sont facilement traverser les membranes cellulaires, la valeur maximale de MW est de 426.73 (Da) pour le composé 9.

Par conséquent, pour le nombre de violation on remarque que tous les composés ont une violation nulle pour la règle de Lipinski.

Tous ces résultats présentent tous les composés répondent aux règles de Lipinski (règles des cinq), et suggérant que ces composés théoriquement n'auraient pas de problèmes avec la biodisponibilité orale.

IV.3.2. Les règles de Veber :

Des règles supplémentaires ont été proposées par Veber et col. Dont deux autres critères introduits par Veber et al, la flexibilité moléculaire et la surface polaire (PSA : Polar Surface area) qui sont souvent employés en complément de la règle des 5 de Lipinski.[22,28]

La réduction de la flexibilité moléculaire (mesurée par le nombre de liaisons rotatives) et la faible surface polaire sont des prédicateurs importants de la bonne biodisponibilité orale. [29]

Pour une biodisponibilité orale idéale, il existe deux descripteurs identifiés [23]:

- Les liaisons rotatives sont inférieures à 10.
- La surface polaire est inférieure à 140 \AA^2

Ces limites ont été établies à partir de mesures de la biodisponibilité orale de candidats médicament.[28]

Le nombre de liaisons rotatives (NRB) a été défini comme une simple liaison, non pas dans un cycle, liée à un atome non terminal (c'est-à-dire non hydrogène). Sont exclues du compte les liaisons amide C-N en raison de leur barrière à l'énergie de rotation élevée.[22]

D'autre part, la surface polaire (PSA) qui est formée par des atomes polaires d'une molécule. C'est un descripteur qui montre une bonne corrélation avec le transport moléculaire passif à travers les membranes, et permet donc d'estimer les propriétés de transport des médicaments.

Egalement, le PSA a été utilisé pour calculer le pourcentage d'absorption (% ABS) selon l'équation: $\% \text{ ABS} = 109 \pm 0,345 \times \text{PSA}$.[29]

Tableau IV.4 : Règles de Veber des dérivés de 1,3,5-triazine.

Composé	NRB ≤ 10	PSA (\AA^2) $\leq 140 \text{\AA}^2$	Veber score	%ABS
1	2	74.8	2	83.194
2	2	74.8	2	83.194
3	3	74.8	2	83.194
4	5	117.94	2	68.311
5	4	74.8	2	83.194
6	5	84.03	2	80.01
7	6	84.03	2	80.01
8	6	84.03	2	80.01
9	6	84.03	2	80.01
10	6	97.17	2	75.476
11	5	117.94	2	68.311
12	6	84.03	2	80.01
13	6	84.03	2	80.01
14	5	84.03	2	80.01
15	7	93.26	2	76.825
16	7	87.27	2	78.892
17	6	84.03	2	80.01
18	7	84.03	2	80.01
19	6	100.1	2	74.465
20	5	100.1	2	74.465
21	6	84.03	2	80.01
22	6	84.03	2	80.01

23	6	84.03	2	80.01
24	7	127.17	2	65.126
25	7	93.26	2	76.825
26	6	84.03	2	80.01
27	7	84.03	2	80.01
28	8	84.03	2	80.01

Note : En utilisant Logiciel MarvinSketch 17.1.9 pour calculer le NRB et le PSA.

Interprétation des résultats :

A partir des résultats du *tableau IV.4* ci-dessus on remarque que les valeurs de nombre de liaison rotative (NBR) des composés 28 de la série étudiée sont toutes inférieures à 10. Le faible nombre de liaisons rotatives (flexibilité réduite) dans les composés étudiés indique que ces ligands lors de la liaison à une protéine ne changent que légèrement leur conformation.

Pour les résultats de PSA on remarque que tous les composés de la série étudiés ont des valeurs inférieures à 140 \AA^2 ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes biologique.

Donc on conclut que tous les composés étudiés sont en accord avec la règle de Veber.

Pour les valeurs de pourcentage d'absorption (%ABS) On peut évidemment observer que tous les composés présentaient un grand % d'ABS allant de 65.126% à 83.194%, ce qui indique que ces composés devraient avoir une bonne perméabilité membranaire cellulaire (*Tableau VI.4*).

IV.3.3. Les règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski :

Une analyse antérieure [30] de médicaments connus concernait des structures moléculaires et utilisait des méthodes de description de forme pour dresser une liste de formes de médicaments courantes. Une autre analyse [31] de médicaments connus (base de données de la Chimie Médicale Complète CMC) et d'autres bases de données telles que l'Annuaire des produits chimiques disponibles (ACD) a été consacrée à l'identification de critères à utiliser pour la sélection de composés à soumettre à un dépistage.

Ghose-Viswanadhan-Wendoloski a proposé un groupe de huit indices semblables à des médicaments. Analyse de la répartition de certaines propriétés physicochimiques (logP, AMR, MW, nAT) et de constitutions chimiques de molécules médicamenteuses disponibles dans le

cadre du programme ‘‘ Medicinal Comprehensive ‘‘était proposé par Ghose-Viswanadhan-Wendoloski Chimie (CMC) [32].

Ce filtre définit les contraintes de ressemblance médicale comme suit :

- ☉ $-0,4 \leq \log P \leq 5,6$
- ☉ $160 \leq \text{masse} \leq 480$
- ☉ $20 \leq \text{nombre d'atomes} \leq 70$
- ☉ $40 \leq \text{réfractivité} \leq 130$

Bien que le filtre ne contienne que quatre propriétés, chaque propriété doit être incluse deux fois car deux conditions sont appliquées pour chaque propriété.[32]

En outre, le composé doit être une combinaison de certains des groupes fonctionnels suivants: un cycle benzène. Un cycle hétérocyclique (à la fois aliphatique et aromatique), une amine aliphatique, un groupe carboxamide, un groupe hydroxyle alcoolique, un ester carboxylique et un groupe céto. En prenant l'exemple, selon l'indice CMC-80. Un composé organique est une molécule ressemblant à un médicament si: l'ALOGP calculé est compris entre -0,4 et 5,6, la réfractivité molaire de AMR entre 40 et 130, le poids moléculaire entre 160 et 480. Le nombre total d'atomes compris entre 20 et 70, et il comprend au moins l'un des groupes fonctionnels mentionnés ci-dessus [33].

TableauIV.5 : Règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski des dérivés de 1,3,5-triazine.

Composé	Log P	MW	Réfractivité molaire	Nombre d'atomes	Score de Ghose et al
1	2.18	231.3	71.77	34	4
2	3.21	271.37	83.5	37	4
3	2.21	279.77	81.24	37	4
4	1.52	407.26	110.99	42	4
5	1.74	380.25	104.9	41	4
6	1.42	309.8	87.96	41	4
7	1.77	357.84	106.77	45	4
8	1.55	392.29	111.49	45	4
9	1.33	426.73	116.21	45	4
10	0.04	347.8	97.63	42	4
11	0.96	402.84	112.99	47	4
12	1.55	392.29	111.49	45	4

13	2.56	363.89	103.82	51	4
14	2.45	349.86	99.69	48	4
15	0.78	387.87	113.15	49	4
16	0.82	400.91	120.39	53	4
17	1.17	375.83	106.9	45	4
18	2.34	425.84	111.99	48	4
19	2.12	373.9	113.22	45	4
20	1.77	325.86	94.4	41	4
21	1.77	357.84	106.77	45	4
22	1.55	392.29	111.49	45	4
23	1.39	341.39	102.19	45	4
24	1.18	368.4	108.28	47	4
25	1	353.42	108.43	49	4
26	1.87	323.83	92.6	44	4
27	2.22	371.87	111.42	48	4
28	2.62	385.9	116.02	51	4

Interprétation des résultats :

D'après les résultats de *tableau IV.5* on obtient des valeurs de log P entre 0.04 et 3.21 et avec une valeur moyenne de 1.68, pour les masses moléculaires les valeurs sont comprises entre 231.3 et 426.73 avec une valeur moyenne de 360.66.

Aussi pour les valeurs de réfractivité molaire qui sont entre 71.77 et 120.39 et valeur moyenne 104.2 et enfin pour les nombres d'atome appartient à une gamme allant de 34 à 53 et prend une valeur moyenne 44.82.

Donc on peut remarquer que la majorité des composés suivent et valident les règles de GVW, et la plupart de ces composés ont une score 4.

Puisque les valeurs de Log P, la masse molaire, la réfractivité molaire ainsi que le nombre d'atome appartient à la gamme de GVW et on prend comme exemple le composé **3** qui porte les valeurs de log P, MW, réfractivité molaire et le nombre d'atome respectivement (2.21, 279.77 u.m.a, 81.24 Å³, 37), donc ces composés peuvent être classés comme des médicaments (une molécule drug-like), aussi ces composés présentent une combinaison de

différents groupes fonctionnels tel que : le noyau benzénique , un hétérocycle azoté ainsi que des groupes amines aliphatiques .

IV.3.4. Efficacité de ligand « LE » :

L'efficacité de ligand est considérée comme une méthode de notation utilisée pour exprimer drug likeness en fonction de la puissance et les propriétés physico-chimiques.[32] Elle permet de quantifier l'affinité de liaison d'un ligand à son partenaire de liaison, tel qu'un récepteur ou une enzyme, sous forme une énergie, qui implique l'efficacité de ligand. [26, 34]

À pour objectif d'atténuer la tendance à trop mettre l'accent sur l'optimisation de l'activité au détriment d'autres propriétés nécessaires. Le plus petit composé tend à avoir les meilleures propriétés physico-chimiques et un bon ADME en ce qui concerne l'efficacité du ligand [13, 35], par contre les composés de plus grande taille ont des propriétés physicochimiques et ADME plus faibles [33,35]

Dans cette partie on a étudié l'efficacité de ligand pour pénaliser les grands composés sur de petits composés ayant une puissance similaire[33,35]

L'efficacité du ligand (LE) est le plus souvent définie comme le rapport de l'affinité d'un ligand divisé par le nombre d'atomes lourds (non hydrogène) dans la molécule.

$$LE = \frac{\Delta G}{HAC} = \frac{RT \ln K}{NH}$$

Ce rapport a été décrit pour la première fois en 1999 [26] et a gagné une popularité répandue dans les cercles de découverte de médicaments peu de temps après [35].

Dans les unités plus communes, cela peut être exprimé comme suit:

$$LE = 1.4pIC50/NH$$

Où: NH est le nombre d'atomes lourds

$$pIC50 = -\log (IC50)$$

Tableau IV.6 : Efficacité de ligand des dérivés de 1,3,5-triazine.

Composé	NH	pIC50 [9]	LE
1	17	4.3032	0.3544
2	20	5.0048	0.3503

3	19	4.7812	0.3523
4	27	4.9539	0.2569
5	25	5.0752	0.2842
6	21	4.9469	0.3297
7	25	5.1481	0.2883
8	26	5.1720	0.2785
9	27	5.3645	0.2782
10	24	6.0044	0.3503
11	28	5.1314	0.2566
12	26	5.1765	0.2787
13	25	5.3382	0.2989
14	24	5.1002	0.2975
15	27	5.1765	0.2684
16	28	4.3492	0.2175
17	26	5.2069	0.2804
18	29	5.2565	0.2538
19	25	5.8861	0.3296
20	21	5.1057	0.3404
21	25	5.3439	0.2993
22	26	5.3449	0.2878
23	25	4.9646	0.2780
24	27	5.4123	0.2806
25	26	4.9097	0.2644
26	22	5.1427	0.3273
27	26	5.5670	0.2998
28	27	5.8665	0.3042

Interprétation des résultats:

D'après les résultats du *tableau IV.6* on remarque que les valeurs de l'efficacité de ligand (LE) diminue avec le nombre croissant d'atomes lourds autrement dit l'obtention d'une efficacité de ligand élevé nécessite des composés avec des atomes lourds faibles et ça peut être expliqué par la corrélation qui existe entre la taille du composé et leur propriétés physicochimiques.

Il a été suggéré qu'un facteur contribuant à la chute typiquement observée pour le LE dans les ligands plus grands pourrait être dû à des entropies de liaison moins favorables pour des ligands plus grands et plus flexibles [36]. Et ça voit clairement dans le *tableau IV.6* comme par exemple pour les composés (1, 2, 3, 6, 20) ayant les petites valeurs d'atomes lourds prennent respectivement l'efficacité (0.3544, 0.3503, 0.3523, 0.3297, 0.3404), tandis que les deux composés (11 et 16) qui ont la plus grande valeur d'atome lourd 28 correspondant à des petites valeurs d'efficacité de ligand 0.2566 et 0.2175 respectivement, cela peut avoir des mauvaises propriétés physico-chimiques et ADME. Par contre, l'efficacité varie proportionnellement avec les valeurs de pIC50.

IV.3.5. Efficacité lipophile de ligand : (LLE)

La LLE est un paramètre qui permet d'évaluer l'affinité d'un composé vis-à-vis de sa lipophilicité [13], il combine à la fois l'activité et le caractère lipophile [37].

D'autre part nous allons étudier l'efficacité lipophile (LipE) de ligand, puisqu'il est bien établi que la lipophilicité d'une molécule joue un rôle crucial dans la détermination de son aptitude à être un candidat-médicament [13,38-41] pour maximiser la puissance tout en maintenant la lipophilie aussi faible que possible, en raison de l'association entre une lipophilie élevée et plusieurs problèmes, y compris une faible solubilité, perméabilité membranaire, stabilité métabolique, etc. [39,42]

Plus récemment, de plus en plus de preuves émergent suggérant qu'une lipophilie élevée augmente les chances que des composés présentent des résultats toxicologiques néfastes en plus d'un ADME médiocre et que ces chances augmentent considérablement, bien en dessous de la limite de logP de 5. [13, 38-41]

Pour faciliter l'optimisation de l'affinité vis-à-vis de la lipophilie, Leeson et Springthorpe [13] ont défini l'efficacité du ligand-lipophilie (ELL), également connu sous le nom d'efficacité lipophile (Lipophilic Efficiency) (LipE):

$$\text{LLE} = \text{pIC50} - \log P$$

ELL élevé favorise les composés qui gagnent beaucoup de leur affinité grâce à des interactions dirigées rendant ainsi l'interaction avec le récepteur plus spécifique.

Tableau IV.7 : Efficacité lipophylique de ligand pour les dérivés de 1,3,5-triazine

Composé	pIC50 [9]	LogP	LLE
1	4.3032	2.18	2.1232
2	5.0048	3.21	1.7948
3	4.7812	2.21	2.5712
4	4.9539	1.52	3.4339
5	5.0752	1.74	3.3352
6	4.9469	1.42	3.5258
7	5.1481	1.77	3.3781
8	5.1720	1.55	3.6220
9	5.3645	1.33	4.0345
10	6.0044	0.04	5.9644
11	5.1314	0.96	4.1714
12	5.1765	1.55	3.6265
13	5.3382	2.56	2.7782
14	5.1002	2.45	2.6502
15	5.1765	0.78	4.3965
16	4.3492	0.82	3.5292
17	5.2069	1.17	4.0369
18	5.2565	2.34	2.9165
19	5.8861	2.12	3.7661
20	5.1057	1.77	3.3357
21	5.3439	1.77	3.5739
22	5.3449	1.55	3.7949
23	4.9646	1.39	3.5746
24	5.4123	1.18	4.2323
25	4.9097	1	3.9097
26	5.1427	1.87	3.2727
27	5.5670	2.22	3.3470
28	5.8665	2.62	3.2465

Interprétation des résultats :

ELL fournit un moyen d'évaluer l'affinité d'un composé par rapport à sa lipophilie. Le défi consiste à augmenter la puissance sans augmenter la lipophilie en même temps. Comme la lipophilie est le principal facteur de promiscuité des composés, les composés ELL optimisés devraient être plus sélectifs. Il est suggéré de cibler un ELL dans une gamme de 5-7 ou même plus élevé [35]. Si LipE est entre 5 et 7 ou plus de 7, les composés optimisés sont plus sélectifs [43].

D'après les valeurs d'efficacité de ligand lipophile obtenues dans le *tableau IV.7* on voit que la LLE change de valeur 1.7948 à 5.9644. Et on prend le seul composé de numéro 10 atteint une LLE de 5.9644 qui est appartient à la gamme 5-7 cela indique que ce composé a été optimisés avec succès.

Par contre les valeurs de l'efficacité lipophile de ligand pour les autres composés tels que (1, 15, 26) sont respectivement (2.1232, 4.3965, 3.2727), on observe qu'aucun des composés n'atteignent un ELL supérieur à 5. Dans ces cas, le gain d'affinité s'accompagne d'une augmentation de la lipophilie. A cet égard, l'optimisation n'était pas aussi optimale que dans le premier exemple.

IV.3.6. Triangle d'or (Golden triangle):

Le triangle d'or est un outil de visualisation développé par Pfizer à partir de données de perméabilité, de clairance in vitro et de calculs in vitro, conçu pour aider les chimistes à obtenir des candidats médicaments métaboliquement stables, perméables et puissants. [45]

Le classement des composés comme perméables et stables et la courbe de masse moléculaire (MW) en fonction de l'octanol: tampon (pH 7,4) (logD) ou du coefficient estimé d'octanol: tampon (pH 7,4) (logD) révèlent des tendances utiles. L'analyse d'au moins deux tendances orthogonales, telles que la perméabilité et la clairance, peut s'avérer extrêmement efficace pour équilibrer et optimiser plusieurs propriétés. De plus, des calculs de poids moléculaire et de puissance-efficacité logD impact permettant d'optimiser simultanément la puissance, la clairance et la perméabilité [44].

La lipophilie (LogD) et poids moléculaire (MW) ont été identifiés en tant que propriétés montrant la corrélation avec les données de perméabilité et de stabilité disponibles pour de grands ensembles de données. Toutes les tendances combinées conduisent à observer que la

polarité et la perméabilité du poids moléculaire in vitro et les composés à faible clairance sont concentrés avec une ligne de base de $\log D = -2,0$ à $\log D = 5,0$ à $MW = 200$ et un sommet de $\log D = 1,0$ à $2,0$ et $MW = 450$. Ces tendances conduisent à une zone en forme connue sous le nom de Triangle d'or et de molécules dans cette zone qui: sont de faibles clairance et perméables devraient obéir à la règle du triangle d'or.

Tableau IV.8: Coefficients de distribution de 1,3,5-triazine.

Composé	MW (Da)	LogD (PH = 7.4)
1	231.3	-1.03
2	271.37	0.24
3	279.77	-0.11
4	407.26	2.22
5	380.25	2.36
6	309.8	-0.35
7	357.84	1.25
8	392.29	1.94
9	426.73	2.62
10	347.8	0.61
11	402.84	1.31
12	392.29	1.94
13	363.89	1.32
14	349.86	0.89
15	387.87	1.14
16	400.91	1.39
17	375.83	1.46
18	425.84	2.26
19	373.9	1.92
20	325.86	0.33
21	357.84	1.24
22	392.29	1.94
23	341.39	0.75
24	368.4	0.55
25	353.42	0.44

26	323.83	0.12
27	371.87	1.71
28	385.9	2.15

Note : En utilisant Logiciel MarvinSketch 17.1.9 pour calculer de log D

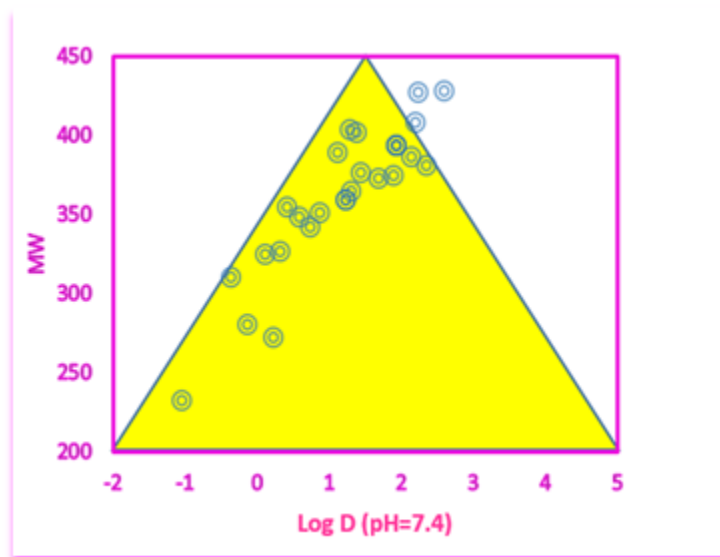


Figure IV.3: *Triangle d'or (Golden triangle)*

Interprétation des résultats:

Johnson et ses collaborateurs ont indiqué que le poids moléculaire et la lipophilie (LogD à pH 7,4) remplacent de nombreux descripteurs moléculaires et ont été utilisés pour développer un outil de visualisation utile du triangle d'or.

Les composés qui résident dans le triangle d'or sont plus susceptibles d'être à la fois métaboliquement stables et de posséder une bonne perméabilité membranaire que ceux qui se trouvent à l'extérieur.

Le triangle d'or (**Figure IV.3**) montre que la plupart des composés étudiés se situent à l'intérieur du triangle et que ces dérivés ont une bonne perméabilité et une bonne clairance. En outre, les autres composés sont l'inverse [45] qui sont trois composés 4, 9 et 18.

En général, les molécules de log D inférieures et les molécules de poids moléculaire élevé échouent à cause d'une faible perméabilité, tandis que les composés de log D supérieur et de poids moléculaire plus élevé échouent à cause d'une clairance in vitro élevée [46].

IV.4. Conclusion:

La présente étude offre une comparaison structurale entre les vingt-huit composés dérivés de 1,3,5-triazine. Elle fournit également une discussion de nombreuses approximations qualitatives de la structure relation activité / propriété.

Les valeurs de polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs volumes et surfaces et à la réfractivité. Le composé 16 prend les valeurs importantes pour la polarisabilité $43,84 \text{ \AA}^3$ et la réfractivité $120,39 \text{ \AA}^3$, ainsi que les valeurs de volume et de surface qui sont respectivement de $1149,6 \text{ \AA}^3$, $664,18 \text{ \AA}^2$.

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante étant celle du composé 24 (21,07 kcal / mol). Il est donc la meilleure distribution dans les tissus.

Dans cette étude, tous les composés dont le log P est inférieur à 5 et supérieur à 0, sont trop lipophiles et sont donc perméables à travers la membrane biologique. Ainsi, ils ont une meilleure liaison aux protéines plasmatiques et leur élimination par voie métabolique. En effet, le composé 10 a le plus faible coefficient de partage (Log P) (0,04), cette molécule est le produit le plus lipophile. Elle a donc la capacité de dépendre de protéines plasmatiques.

L'application des règles de Lipinski aux dérivés de 1,3,5-triazine étudiés montre que les composés étudiés ne présentent théoriquement aucun problème de biodisponibilité orale.

Autre étude à base des règles de Veber montre que les composés de la série étudiée sont tous en corrélation avec cette règle c'est-à-dire que le nombre de liaison rotative inférieure à 10 à tous les composés, et les valeurs de PSA sont tous inférieure à 140 \AA^2 . Aussi les composés (1, 2, 3 et 5) ayant les plus grandes valeurs de %ABS (83.194%) donc ils présentent une meilleure perméabilité membranaire.

L'application des règles de GVW montre que tous les composés étudiés dans cette série correspondent aux critères associés.

Pour l'étude de l'efficacité de ligand on trouve que le composé 1 a la plus grande valeur de LE qui est 0.3544 cela le permet des bonnes propriétés physico-chimiques et ADME.

Le composé 10 présentait la valeur LipE la plus élevée de l'ensemble de données qui correspond à 5.9644 et était considéré comme le composé le plus optimal.

Les composés (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27 et 28) se situent à l'intérieur du triangle d'or, de sorte que ces dérivés ont une bonne perméabilité et un bonne clairance.

Références bibliographiques

- [1]: J.P. Lepoittevin. Cell. Biol. Toxicol. **1999**; 15:47-55.
- [2]: A.T. Karlberg, M.A. Bergström, A. Börje, K. Luthman, J.L.G. Nilsson. Chem. Res. Toxicol. **2008**; 21:53-69.
- [3]: R. Judson, R. Kavlock, M. Martin, D. Reif, K. Houck, T. Knudsen, A. Richard, R.R. Tice, M. Whelan, M. Xia, R. Huang, C. Austin, G. Daston, T. Hartung, J.R. Fowle III, W. Wooge, W. Tong, D. Dix, Perspectives on validation of high-throughput assays supporting 21st century toxicity testing, ALTEX. **2013**; 30: 51-56.
- [4]: S.A. Rosenberg, M. Xia, R. Huang, N.G. Nikolov, E.B. Wedebye, M. Dybdahl, Comput. Toxicol. **2017**; 1: 39-48.
- [5]: N. Nikolova, J. Jaworska SAR applicability domain. **2005**; 33: 461.
- [6]: M. Mellaoui, S. Belaidi, D. Bouzidi, N. Gherraf, Quantum Matter, **2014**; 3: 435-441.
- [7]: C. Lipinski, F. Lombardo, B. Dominy, P. Feeney. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Deliv. Rev., **2001**; 46: 3-26.
- [8]: R. Borchardt, E. Kerns, C. Lipinski, D. Thakker, B. Wang. Scientific, educational and communication issues associated with integrating and applying drug-like properties in drug discovery. **2004**; 451-466.
- [9]: P. N. Dube, S. Mokale, P. Datar, Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University, **2014**; 52(1), 125-134.
- [10]: HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115 MV 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA, **2007**, <http://www.hyperchem.com/>.
- [11]: N. I. Zhokhova, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, A. N. Zefirov, N. S. Zefirov, Russ. Chem. **2003**; 52: 1061-1065.
- [12]: R. Mignani, A. Petrucci, F. Cardone, Quantum Matter. **2003**; 3: 219.
- [13]: P. D. Leeson, B. Springthorpe, Nature Rev. Drug Discov. **2007**; 6: 881-890.
- [14]: P. D. Leeson, A. M. Davis, Time-related differences in the physical property profiles of oral drugs. J. Med. Chem. **2004**; 47: 6338-48.

- [15]: J. R. Proudfoot, The evolution of synthetic oral drug properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**; 15: 1087–1090.
- [16]: P. D. Leeson, S. A. St-Gallay, M. C. Wenlock, Impact of ion class and time on oral drug molecular properties *Med. Chem. Comm.* **2011**; 2: 91-105.
- [17]: W. P. Walters, J. Green, J. R. Weiss, M. A. Murcko, What do medicinal chemists actually make? A 50-year retrospective. *J. Med. Chem.* **2011**; 54, 6405-16.
- [18]: A. K. Ghose, G. M. Crippen, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1987**; 27: 21-35.
- [19]: G. Burgot, N. Bona, M. V. Christen, J. L. Burgot, *Int. J. Pharm.* **1996**; 129: 295-299.
- [20]: D. M. Segall, *J. Curr. Pharm. Des.* **2012**; 18(9): 1292-1310.
- [21]: C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, *J. Adv. Drug Delivery Rev.* **2012**; 64: 4-17.
- [22]: D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, and K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* **2002**; 45: 2615–2623.
- [23]: T.W. Johnson et al. Using the Golden Triangle to optimize clearance and oral absorption. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**; 19: 5560-5564.
- [24]: G. Vistoli, A. Pedretti, B. Testa, *Drug. Discov. Today.* **2008**; 13: 285-294.
- [25]: I. D. Kuntz, et al. "The maximal affinity of ligands." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96. **1999**; 18: 9997-10002.
- [26]: C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **1997**; 23: 3-25.
- [27]: S. Schultes, C. Graaf, E. Haaksma, J. P. Iwan, O. Kramer, *J. Drug Discovery Today: Technologies*, **2010**; 7: 157.
- [28]: P. Zhou, G. X. Pan, R. Spaccin, A. Piccdo. *Eur. J. S. Scien.*, **2010**, 6: 213.
- [29]: M. Remko, M. Swart, F. M. Bickelhaupt, *J. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1715-1728.
- [30]: G. W. Bemis, M. A. Murcko, The Properties of Known Drugs. I. Molecular Frameworks. *J. Med. Chem.* **1996**; 37: 2887-2893.

- [31]: M. J. McGregor, P. V. Pallai, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1997**; 37: 443-448.
- [32]: A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999** ; 1: 55-68.
- [33]: TODESCHINI, Roberto et CONSONNI, Viviana. *Molecular descriptors for chemoinformatics*, volume 41 (2 volume set). John Wiley & Sons, **2009**.
- [34]: Molegro, A. P. S. "MVD 5.0 Molegro Virtual Docker." DK-8000 Aarhus C, Denmark, **2011**.
- [35]: A. L. Hopkins, C. R. Groom, A. Alexander, *J. Drug. Discov. T.*, **2004**; 9:430.
- [36]: K. Loving, I. Alberts, W. Sherman, *Computational approaches for fragment-based and de novo design.* *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**; 10: 14-32.
- [37]: T, Salah, et al. "Molecular Geometry, Electronic Properties, MPO Methods and Structure Activity/Property Relationship Studies of 1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives by Theoretical Calculations." *Reviews in Theoretical Science.* **2015**; 3: 355-364.
- [38]: M. C. Wenlock, R. P. Austin, P. Barton, A. M. Davis, P. D. Leeson, *J. Med. Chem.* **2003**, 46: 1250-1256.
- [39]: J. D. Hughes, J. Blagg, D. A. Price, S. Bailey, G. A. Decrescenzo, R. V. Devraj, E. Ellsworth, Y. M. Fobian, M. E. Gibbs, R. W. Gilles, Greene, N.; Huang, E.; T. Krieger-Burke, J. Loesel, T. Wager, L. Whiteley, Y. Zhang, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**; 18: 4872-4875.
- [40]: M. J. Waring, C. Johnstone, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1759-1764.
- [41]: M. P. Gleeson, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 817-834.
- [42]: M. P. Edwards and D. Price, *Annu. Rep. Med. Chem.* 2010; 45: 380-391.
- [43]: V. Pliska, B. Testa, H. van de Waterbeemd, R. Mannhold, H. Kubinyi, H. Timmerman *Lipophilicity in Drug Action and Toxicology*, Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, **1996**.
- [44]: T. W. Johnson, et al. Using the Golden Triangle to optimize clearance and oral absorption. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**; 19: 5560-5564.
- [45]: J. M. Beale, J. Block, and R. Hill, *Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, New York, **2010**.

[46]: T. W. Johnson, K. R. Dress, and M. Edwards, *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2009**; 19: 5560-5564.

Chapitre V

**Étude quantitative de la relation
structure-activité d'une série
de dérivés de 1,3,5-triazine.**



V.1. Introduction :

L'utilisation de méthodes alternatives à l'expérimentation, parmi lesquelles les relations quantitatives structure-activité/propriété sont devenues d'un grand intérêt et sont même recommandées dans les nouvelles réglementations [1,2]. La méthode QSAR est un outil prédictif d'évaluation préliminaire de l'activité de composés chimiques à l'aide de modèles assistés par ordinateur [3-6].

L'analyse quantitative des relations existantes entre les structures d'un ensemble de composés et leurs activités permet d'identifier et d'évaluer l'impact des propriétés influençant l'activité biologique. Cette relation peut être décrite par une équation qui corrèle mathématiquement les influences réciproques des paramètres concernés. L'extrapolation de ces résultats peut servir de base à la prédiction de l'activité de nouveaux composés. [7]

La quantification de la relation entre variable dépendante et une ou plusieurs variables indépendantes est déterminée par la méthode d'analyse statistique de la régression multilinéaire (RML), qu'elle a été utilisée pour développer des modèles QSAR (*figure V.1*), [8] et toutes les variables qui ont été incluses dans le modèle sont significatifs. [9]

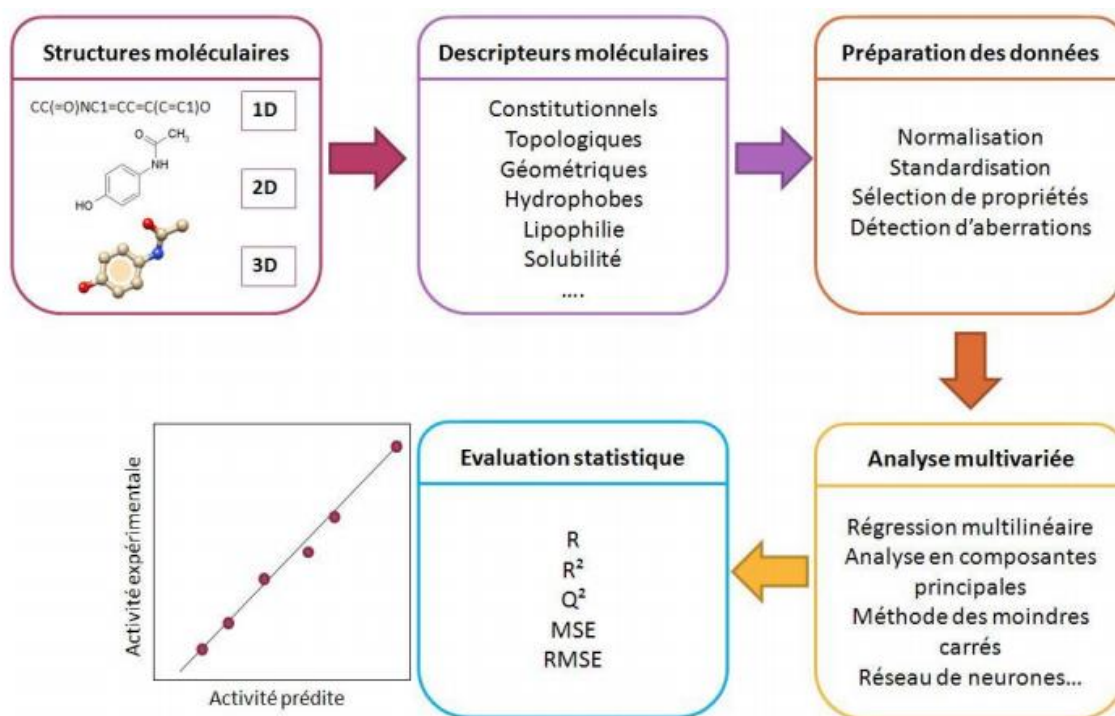


Figure V.1 : Schéma général des différentes étapes d'une étude QSAR [10]

Dans ce travail, nous avons tenté de dépeindre les études de relation structure-propriété/activité sur les sym-triazines et de développer le meilleur modèle QSAR sur ces composés par rapport à leurs activités inhibitrices de la protéine dihydrofolate réductase. Suite à notre intérêt dans ce domaine, on a met le choix d'une série représentative de vingt-huit dérivés de 1,3,5-triazine a été étudiée par la méthode QSAR avec des différents descripteurs physico-chimiques et électroniques.

V.2. Outils et techniques de QSAR :

V.2.1. Paramètres biologiques :

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse. Les logarithmes inverses de l'activité ($\log 1/C$) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le *tableau V.1.* [11]

Tableau V.1 : Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR

Source d'activité	Paramètres biologiques
1. Récepteurs isolés	
Constante de vitesse	$\text{Log } k$
Constante de Michaelis-Menten	$\text{Log } 1/K_m$
Constante d'inhibition	$\text{Log } 1/K_i$
2. Systèmes cellulaires	
Constante d'inhibition	$\text{Log } 1/IC_{50}$
Résistance croisée	$\text{Log } CR$
Données biologiques <i>in vitro</i>	$\text{Log } 1/C$
Mutation de gène	$\text{Log } TA_{98}$
3. Systèmes <i>in vivo</i>	
Facteur de bioconcentration	$\text{Log } BCF$
Vitesses de la réaction <i>in vivo</i>	$\text{Log } I$ (induction)
Vitesses pharmacodynamiques	$\text{Log } T$ (clairance totale)

V.2.2. Descripteurs moléculaires :

Le point crucial de l'approche QSPR est une description appropriée des structures moléculaires. Les descripteurs chimiques tiennent compte des différents aspects de la Chimiques. Le descripteur moléculaire exprime l'information chimique transformée et codée à partir d'une molécule et résout efficacement les problèmes chimiques, pharmaceutiques et toxicologiques. L'avantage des descripteurs moléculaires théoriques réside dans le développement de composés qui n'ont jamais été synthétisés ou explorés expérimentalement. Les descripteurs moléculaires sont bien connus pour leur capacité à établir des relations de régression linéaire avec des propriétés physico-chimiques et biologiques. [12]

V.2.3 Régression multi-linéaire:

La régression multilinéaire (MLR) est une méthode statistique pour étudier la relation entre une variable dépendante et deux variables indépendantes ou plus. Dans cette méthode, une variable dépendante Y est décrite en termes d'une série de variables explicatives X_1, \dots, X_n , tel que donné dans l'équation V.1:

$$Y = Y_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_n X_n \quad (\text{V.1})$$

On suppose que toutes les variables explicatives sont indépendantes l'une de l'autre [13]

a. Description de la méthode:

L'analyse de la régression linéaire multiple (MLR) est une méthode statistique qui examine les relations de cause à effet entre les variables dépendantes et indépendantes, dans MLR, la relation entre la variable d'entrée plus d'une (x_1, x_2, \dots, x_n) et une variable dépendante) Est examiné [14].

Si l'on suppose que la relation est bien représentée par un modèle linéaire dans les variables régressées, un modèle approprié peut être [15]:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 \dots + e \quad (\text{V.2})$$

Dans l'équation V.2, les b sont des constantes inconnues appelées coefficients de régression et l'objectif de l'analyse de régression est d'estimer ces constantes, le modèle algébrique MLR est défini dans l'équation V.3 et en notation matricielle. [16]:

$$y = X \beta + \varepsilon \quad (\text{V.3})$$

La matrice X est appelée la matrice de conception:

$$Y = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_n \end{bmatrix} X = \begin{bmatrix} 1X_1 \\ 1X_2 \\ \vdots \\ 1X_n \end{bmatrix} \beta = \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_n \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad \varepsilon = \begin{bmatrix} \varepsilon_0 \\ \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_n \end{bmatrix}$$

Des techniques de régression linéaire multiple (MLR) basées sur des procédures à moindres carrés sont très utilisées pour estimer les coefficients impliqués dans l'équation du modèle [16,17].

b. Test de la signification globale de la régression:

Le meilleur modèle de régression linéaire multiple est celui qui a des valeurs R (le coefficient de corrélation de Bravais Pearson entre \hat{Y}_i et Y, sa valeur variée entre 0 et ± 1) et F (test Fischer) élevées, une faible erreur-type, le moins de variables et une capacité de prédiction élevée [18].

F peut s'écrire comme suit : $F = \frac{ESS}{P} = \frac{n-p-1}{RSS}$

Où : Somme des carrés expliqués : $ESS = \sum(Y_i, \text{cal} - \bar{Y})^2$

Ainsi, le sur ajustement et la chance corrélation, en raison de l'excès de nombre de descripteurs, peut être détectée par une valeur Q, qui doit être positive.

Q (Le facteur de qualité) : $Q = \frac{r}{s}$

Où r est la variance et S est l'écart type : $S = \sqrt{\frac{RSS}{n-p-1}}$

Pour tester la validité de la puissance prédictive du modèle, nous utilisons certaines techniques:

La validation croisée LOO (leave-one-out) est une technique de validation de modèle permettant d'évaluer comment les résultats d'une analyse statistique se généraliseront à un ensemble de données indépendantes, dans lequel nous utiliserons ces paramètres statistiques:

PRESSE (somme résiduelle prédite des carrés) $PRESS = \sum(Y_{\text{obs}} - Y_{\text{calc}})^2$

TSS (somme totale des carrés) $SSY = \sum(Y_{\text{obs}} - Y_{\text{mean}})^2$

R²_{adj}(ajusté R-carré) $r^2_{\text{adj}} = ([1 - (r^2)] \left(\frac{n-1}{n-p-1}\right))$

R²_{cv} (coefficient de corrélation validé de façon croisée) $r^2_{\text{cv}} = 1 - \frac{PRESS}{SSY}$

SPRESS (validation standard des erreurs de prédiction) $S_{\text{PRESS}} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}}$

PE (erreur de prédiction) **PE = 0.6745 (1 - r²)/√n**

Avec : n est le nombre des observations (les molécules) ; p est le nombre de variables indépendantes (les descripteurs).

La statistique PRESS (somme résiduelle prédite des carrés) semble être le paramètre le plus important pour une bonne estimation de l'erreur prédictive réelle des modèles. Sa petite valeur indique que le modèle prédit mieux que le hasard et peut être considéré comme statistiquement significatif. [15]

V.3. Études quantitatives sur les relations structure-activité :

Dans cette partie de notre étude, on a étudié l'inhibition de la protéine **dihydrofolate réductase PfdHFR**, par un groupe de 28 dérivés de 1,3,5-triazine pour prédire un modèle QSAR en utilisant des descripteurs moléculaires.

Pour cet effet, à partir des résultats obtenus dans le chapitre précédent, de la préoptimisation des structures moléculaires et de leurs minimisations par la méthode **DFT** avec la base **6-31G⁺⁺ (d,p)**, nous avons mis en évidence tous les descripteurs moléculaires possibles. Ces derniers sont les différentes propriétés physiques et chimiques, connues sous le nom de descripteurs physico-chimiques de même que les paramètre de Lipinski ,Veber, par l'utilisation du module "propriétés QSAR" de l'HyperChem 8,07 et MarvinSketch 17.1.9 et les propriétés électroniques au moyen de logiciel Gaussien 09, ont été utilisées comme variables indépendantes et ont été corrélées avec des activités biologiques de dérivés de sym-triazine pour engendrer les modèles QSAR par des analyses de régressions linéaires multiples (MLR).

Tableau V.2 : Valeurs des descripteurs moléculaires utilisés dans l'analyse de régression

Composé	PIC50 [19]	Surface Moléculaire (Å ²)	Volume Moléculaire (Å ³)	Énergie d'hydratation (Kcal/mol)	log p	Réfractivité (Å ³)	Polarisabilité (Å ³)	Masse Moléculaire (uma)	HBA	log D	NRB	PSA	E _{LUMO}	E _{HOMO}
1	4.3032	466.85	754.17	-10.42	2.18	71.77	26.59	231.3	5	-1.03	2	74.8	-0.026	-0.209
2	5.0048	515.28	857.05	-9.35	3.21	83.5	31.32	271.37	5	0.24	2	74.8	-0.026	-0.208
3	4.7812	496.03	829.67	-9.61	2.21	81.24	30.35	279.77	6	-0.11	3	74.8	-0.034	-0.214
4	4.9539	638.62	1065.49	-17.87	1.52	110.99	40.11	407.26	9	2.22	5	117.94	-0.105	-0.229
5	5.0752	549.64	957.83	-10.81	1.74	104.9	38.18	380.25	8	2.36	4	74.8	-0.045	-0.220
6	4.9469	579.57	942.1	-11.68	1.42	87.96	32.83	309.8	7	-0.35	5	84.03	-0.029	-0.210
7	5.1481	640.12	1052.25	-13.67	1.77	106.77	38.82	357.84	7	1.25	6	84.03	-0.029	-0.213
8	5.1720	659.73	1091.16	-13.29	1.55	111.49	40.74	392.29	8	1.94	6	84.03	-0.024	-0.203
9	5.3645	641.27	1100.46	-12.22	1.33	116.21	42.67	426.73	9	2.62	6	84.03	-0.050	-0.212
10	6.0044	618.27	1004.31	-16.32	0.04	97.63	35.98	347.8	7	0.61	6	97.17	-0.028	-0.218
11	5.1314	679.61	1113.79	-19.47	0.96	112.99	40.66	402.84	9	1.31	5	117.94	-0.103	-0.227
12	5.1765	657.67	1086.32	-13.33	1.55	111.49	40.74	392.29	8	1.94	6	84.03	-0.031	-0.218
13	5.3382	655.43	1092.23	-10.45	2.56	103.82	39.39	363.89	7	1.32	6	84.03	-0.029	-0.211
14	5.1002	629.39	1045.97	-10.39	2.45	99.69	37.56	349.86	7	0.89	5	84.03	-0.028	-0.210
15	5.1765	683.7	1127.47	-15.29	0.78	113.15	41.29	387.87	8	1.14	7	93.26	-0.028	-0.211
16	4.3492	664.18	1149.57	-10.17	0.82	120.39	43.84	400.91	8	1.39	7	87.27	-0.010	-0.181
17	5.2069	644.27	1060.41	-13.3	1.17	106.9	38.73	375.83	8	1.46	6	84.03	-0.032	-0.217
18	5.2565	688.44	1131.64	-13	2.34	111.99	40.38	425.84	10	2.26	7	84.03	-0.047	-0.248
19	5.8861	651.65	1075.32	-12.86	2.12	113.22	41.18	373.9	6	1.92	6	100.1	-0.032	-0.214

20	5.1057	567.76	943.8	-10.48	1.77	94.4	35.19	325.86	6	0.33	5	100.1	-0.040	-0.208
21	5.3439	630.25	1047.15	-13.25	1.77	106.77	38.82	357.84	7	1.24	6	84.03	-0.027	-0.210
22	5.3449	610.6	1054.93	-10.12	1.55	111.49	40.74	392.29	8	1.94	6	84.03	-0.033	-0.221
23	4.9646	622.97	1018.74	-13.55	1.39	102.19	36.8	341.39	7	0.75	6	84.03	-0.027	-0.210
24	5.4123	653.64	1075.56	-21.07	1.18	108.28	38.73	368.4	8	0.55	7	127.17	-0.100	-0.225
25	4.9097	661.06	1086.09	-15.88	1	108.43	39.36	353.42	7	0.44	7	93.26	-0.025	-0.206
26	5.1427	605.14	987.64	-11.86	1.87	92.6	34.66	323.83	7	0.12	6	84.03	-0.031	-0.209
27	5.5670	668.04	1098.64	-13.9	2.22	111.42	40.65	371.87	7	1.71	7	84.03	-0.031	-0.212
28	5.8665	695.85	1154.33	-13.63	2.62	116.02	42.49	385.9	7	2.15	8	84.03	-0.030	-0.212

Note : le nombre de sites de liaisons hydrogènes donneurs (**HBD**) est constant pour toutes les molécules étudiées.

❖ Analyse de régression de variables :

Le lien entre les variables moléculaires indépendantes (descripteurs physico-chimiques et électroniques) et dépendante (l'activité biologique) pour obtenir le modèle QSAR est déterminé statistiquement grâce à des outils d'analyse de régressions multi-linéaires (MLR). Dans le présent travail, l'analyse de régression linéaire multiple MLR de descripteurs moléculaires a été réalisée en utilisant le logiciel statistique SPSS 21 [20].

V.4. Développement de modèle QSAR

Dans cette étape, nous avons essayé de développer le modèle QSAR, en d'autres termes, à partir des relations identifiées isolément, il s'agissait d'utiliser des méthodes d'analyse permettant de regrouper les différents paramètres en une relation unique pour expliquer les corrélations entre les paramètres physico-chimiques et électroniques et les activités biologiques IC50 des dérivés de 1,3,5-triazine.

Après élimination des descripteurs dont la valeur ne varie pas ou peu sur l'ensemble des molécules, une analyse multivariée suivie d'une évaluation statistique sont menées pour développer le meilleur modèle QSAR [10]. Les valeurs des descripteurs sélectionnés pour le modèle QSAR sont présentées dans le *tableau V.2*.

La sélection d'un ensemble de descripteurs appropriés à partir d'un grand nombre d'entre eux nécessite une méthode qui est capable de discriminer entre les paramètres. Parmi les différentes équations QSAR, les meilleurs modèles QSAR ont été sélectionnés sur la base de divers paramètres statistiques tels que:

- Coefficient de corrélation R qui mesure le degré d'association de ligne entre deux Variables. Il varie en valeur de 0 à 1.
- Le carré de Coefficient de corrélation ($R^2 > 0.6$) qui est la mesure relative de la qualité d'ajustement.
- L'erreur type d'estimation représentant la mesure absolue de la qualité d'ajustement.
- La valeur de Fischer (F) (F le rapport de Fisher), reflète le rapport de la variance expliquée par le modèle et la variance due à l'erreur dans la régression. Les valeurs élevées du test F indiquent que le modèle est statistiquement significatif. [21]

La corrélation entre les activités biologiques et les descripteurs exprimés par les relations suivantes:

$$\text{Log}(1/IC50) = 7.724 - 0.085HE - 0.102RM - 0.605HBA + 0,422\text{Log}D \\ + 0.224NBR + 0,027MW$$

$$n = 25 ; R = 0,945 ; R^2 = 0,893 ; SE = 0,149 ; F = 25.076 ; Q = 4.749$$

(V.1)

Où : **n** est le nombre de composés, **R** est le coefficient de corrélation, **F** est la statistique de Fischer, **SE** est l'erreur-type d'estimation et **Q** est la qualité de l'ajustement ou bien l'adaptation.

a. Interprétation du modèle :

- Les valeurs de la variance des fractions peuvent être comprises entre 0 et 1. Le modèle QSAR ayant $R^2 > 0,6$ sera uniquement considéré pour la validation. Par exemple comme notre cas, la valeur $R = 0,945$ et $R^2 = 0,893$ nous a permis d'indiquer fermement la corrélation entre différents paramètres (variables indépendantes) avec l'activité inhibitrice de protéine dihydrofolate réductase *PfDHFR*.
- La valeur F calculée pour le modèle QSAR généré dépasse la valeur F tabulée par grande marge comme on le souhaite pour une régression significative. De plus, la valeur F a été jugée statistiquement significative au niveau de 95% pour ce modèle.
- La valeur positive du facteur de qualité (Q) pour ce modèle QSAR suggère son pouvoir prédictif élevé et son manque d'adaptation, ainsi que le faible écart type du modèle démontre la précision du modèle.

b. Quantification des descripteurs :

L'analyse statistique RML détermine et quantifie les corrélations entre les descripteurs et la variable cible. Elle indique également la contribution relative de chaque descripteur dans l'explication globale de l'activité.

Dans le modèle obtenus dans l'équation (V.1), nous remarquons que *Log D*, *NBR* et *MW* avec des coefficients positifs suggèrent que l'activité biologique augmente avec l'augmentation des valeurs de ces descripteurs. D'une part les coefficients négatifs de *RM*, *HE* et *HBA* suggèrent l'opposé.

Pour les descripteurs de coefficients positifs :

- Le coefficient positif de $\log D$ explique que toute augmentation de la lipophilie des molécules provoque une augmentation de l'activité biologique, ce qui correspond à l'hydrophobicité de la molécule.
- Pour l'augmentation de nombre de liaisons rotatives (NRB), avec la valeur positive de son coefficient conduit à augmenter l'activité biologique pour les composés comportant des liaisons liées à un atome terminal et libres des dérivés de 1,3,5-triazine.
- Aussi, pour la masse molaire (MM) avec de coefficient positif entraîne une augmentation de l'activité biologique pour les grands composés.

Pour les descripteurs de coefficients négatifs :

- On peut observer que l'augmentation de coefficient négatif de la réfractivité molaire provoque une diminution de l'activité biologique, c'est-à-dire que notre noyau ne doit pas posséder des substituent avec l'une ou l'autre électron π ou paires électroniques libres.
- De plus, la diminution de nombre de liaison accepteur d'hydrogène (HBA) avec la valeur négative de son coefficient conduit à augmenter les interactions électrostatiques des dérivés de 1,3,5-triazine avec les résidus d'acides aminés dans les sites actifs de récepteur biologique.
- Ainsi pour les coefficients négatifs de HE explique la diminution de la stabilité et du renforcement des interactions électrostatiques des dérivés de 1,3,5-triazine avec les récepteurs biologiques ce qui permet entraîne une diminution de l'activité antipaludique.

La matrice de corrélation pour l'activité biologique pIC_{50} et les descripteurs sélectionnés pour construire le modèle QSAR-2D est présentée dans le *tableau (V.3)*. Les paramètres utilisés dans ce modèle sont presque indépendants, ce qui peut être vu à partir de la matrice de corrélation.

Le *tableau (V.3)* indique l'importance des paramètres physico-chimiques dont le nombre de liaisons rotatives est le plus important (50.8%) dans la description de l'activité spécifique de 1,3,5-triazine antipaludique.

Tableau V.3 : Matrice de corrélation du modèle

	PIc50	HE	RM	HBA	Log D	NRB	MW
PIc50	1						
HE	-0,498	1					
RM	0,417	-0,433	1				
HBA	0,432	-0,374	0,950	1			
Log D	0,160	-0,294	0,708	0,865	1		
NRB	0,508	-0,214	0,867	0,910	0,714	1	
MW	0,474	-0,633	0,848	0,791	0,618	0,578	1

V.4. Validation du modèle :

Les puissances prédictives des équations ont été validées par la méthode de validation croisée "leave-one-out" (LOO) [22-36]. La validation croisée est une méthode pratique et fiable pour tester la signification d'un modèle. Par conséquent, pour valider les modèles finaux générés individuellement pour différentes activités / propriétés, la méthode one-out est utilisée pour effectuer la validation croisée.

En vue de vérifier les capacités prédictives de notre modèle MLR sélectionné (eq $\log(1/IC50)$), on a eu recours à sa validation par l'usage de la technique de «Leave-One-Out» (LOO-technique). Le modèle développé a été validé par le calcul des paramètres statistiques suivants: **PRESS** (somme des carrés de résiduelle prédits), **SSY** (somme des carrés de la valeur de réponse), **R²_{cv}** (capacité prédictive globale), **R² ajusté**, **PE** (l'erreur prédictive du coefficient de corrélation) et **S_{PRESS}** (incertitude de prédiction). (*Tableau V.4*)

Tableau V.4 : Paramètres de validation croisée.

Modèle	PRESS	SSY	PRESS/SSY	Spress	r ² _{cv}	r ² _{adj}	6PE
1	0.402	3.767	0.107	0.127	0.893	0.858	0.086

PRESS est un important paramètre de validation croisée car il s'agit d'une bonne approximation de l'erreur prédictive réelle du modèle. Sa valeur étant inférieure à **SSY** indique que ce modèle prédit mieux que le hasard et peut être considéré statistiquement significatif. D'après les résultats présentés dans (*tableau V.4*) cette valeur est égale à **0.402**, le modèle est statistiquement significatif.

De plus, pour un modèle QSAR fiable, le rapport **PRESS / SSY** devrait être inférieur à **0,4**[37]. D'après les données présentées dans le (*tableau V.4*) indiquent que pour le modèle développé, ce rapport est de **0.107**.

L'indication de la performance du modèle est obtenue à partir de **R²_{cv}** (la capacité globale de prédiction). La valeur élevée de **r²_{cv}** et **r²_{adj}** sont des critères essentiels pour la meilleure qualification du modèle QSAR. Notre résultat de ces deux valeurs pour ce modèle QSAR ont été de **0,893** et **0.858** respectivement.

S_{PRESS} (incertitude de prédiction) est un bon paramètre à utiliser pour décider de l'incertitude dans la prédiction. Plus la valeur de ce paramètre n'est basse, la capacité prédictive du modèle sera mieux. Dans notre cas ce paramètre porte une petite valeur **0.127** ce qu'explique que l'habilité de prédiction est la meilleur pour ce modèles.

L'erreur prédictive du coefficient de corrélation (**PE**) est un autre paramètre utilisé pour évaluer la puissance prédictive des modèles proposés [38]. Le calcul de la valeur **PE** de modèle proposé est présents dans le (*tableau V.4*). Pour ce modèle, la condition **R > 6 PE** est satisfaite et on peut donc dire qu'ils ont une bonne puissance prédictive.

Cependant, la seule façon d'estimer le pouvoir prédictif réel du modèle développé est de prévoir le calcul des valeurs log (1 / IC₅₀) des 1,3,5-triazines étudiées en utilisant ce modèle. L'activité inhibitrice de PfDHFR expérimentale, prédite et résiduelle de 1,3,5-triazine et ses dérivés présenté dans le (*tableau V.5*) ont été déduit par logiciel SPSS [20].

Tableau V.5 : Valeurs expérimentales, prédites et résiduelles de (log (1/IC₅₀)) des dérivés de 1,3,5-triazine

Nombre	pIC50 observé.	pIC50 prédite.	Résidu
1	4.3032	4,4777	-0,1745
2	5.0048	4,8007	0,2041
3	4.7812	4,748	0,0315
4	5.0752	5,1868	-0,1116
5	4.9458	4,7885	0,1584
6	5.1481	5,2277	-0,0796
7	5.1720	5,322	-0,1499
8	5.3645	5,3534	0,0111
9	6.0044	5,8432	0,1612

10	5.1765	5,3253	-0,1488
11	5.3382	5,4469	-0,1087
12	5.1002	5,08	0,0202
13	5.1765	5,0922	0,0842
14	4.3492	4,3770	-0,0279
15	5.2069	5,1473	0,0596
16	5.2565	5,2932	-0,0367
17	5.8861	5,8204	0,0657
18	5.1057	5,3534	-0,2477
19	5.3439	5,1880	0,1559
20	5.3449	5,0540	0,2908
21	4.9646	5,0329	-0,0683
22	4.9097	5,0115	-0,1018
23	5.1427	5,1305	0,0122
24	5.5670	5,5688	-0,0018
25	5.8665	5,8642	0,0023

La Figure V.2 montre le graphe de la régression linéaire prédite par rapport aux valeurs expérimentales d'activité inhibitrices contre la maladie du paludisme des dérivés de 1,3,5-triazines décrits ci-dessus.

On remarque, relativement, qu'il y a une faible dispersion autour des droites d'ajustement ce qui traduit la faiblesse des erreurs lors du calcul et de la prédiction (Validation). On déduit donc, qu'on a un bon ajustement confirmé par les valeurs du coefficient de régression $R^2 = 0,893$, pour la série des composés. Cela prouve la performance du modèle QSAR établi.

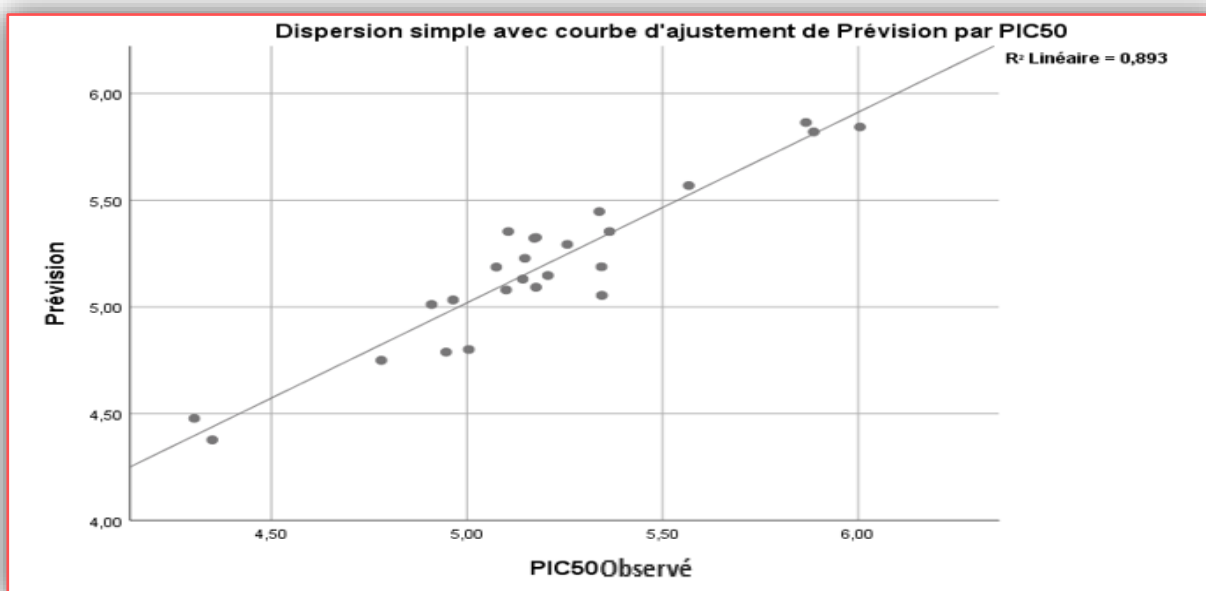


Figure V.2 : Courbe des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de $\log(1/IC_{50})$

Pour étudier l'existence d'une erreur systématique dans le modèle QSAR, le résidu des valeurs prédites de l'activité biologique ($1/IC_{50}$) a été tracé par rapport aux valeurs expérimentales du *tableau V.4*, comme le montre la *figure V.3*. La propagation des résidus des deux côtés de zéro indique qu'aucune erreur systématique n'existe, comme suggéré par Jalali-Heravi et Kyani. [40] Il indique que ce modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité inhibitrice contre le paludisme de cette classe de molécules.

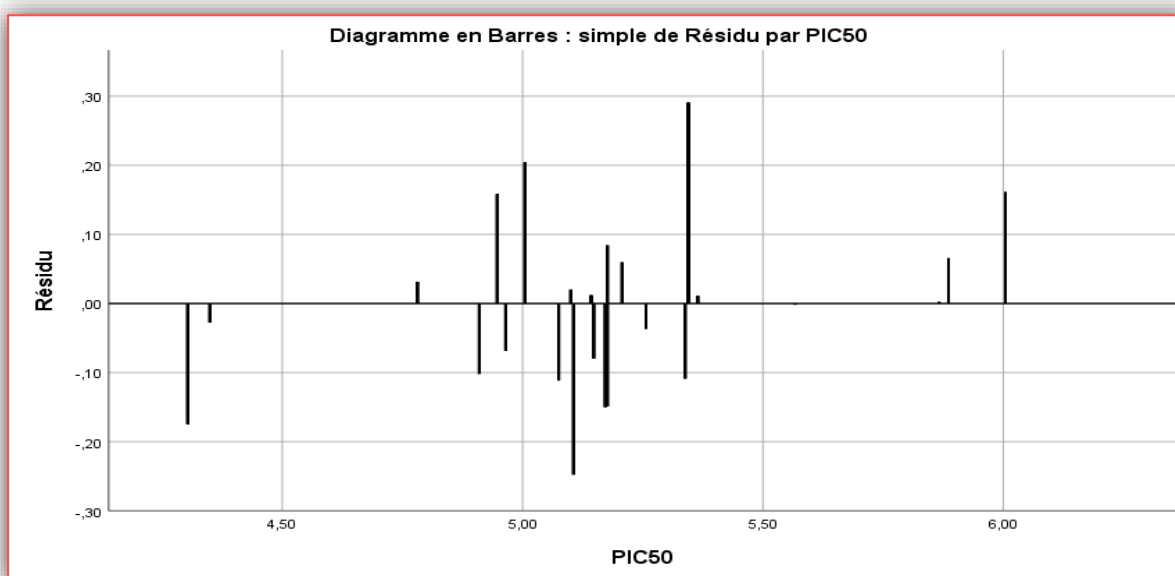


Figure V.3 : Courbe des valeurs résiduelles par rapport à l'observé expérimentalement

V.5. Identification de têtes de série « leads » :

Actuellement, la conception d'une molécule biologiquement active assistée par ordinateur qui emploie la chimie computationnelle pour la découverte, l'étude et l'amélioration de médicaments.[39] Quand elle est utilisée en amont du processus de recherche et développement de traitements thérapeutiques à l'aide des outils de la modélisation informatique sont présentées dans le schéma récapitulatif suivant :

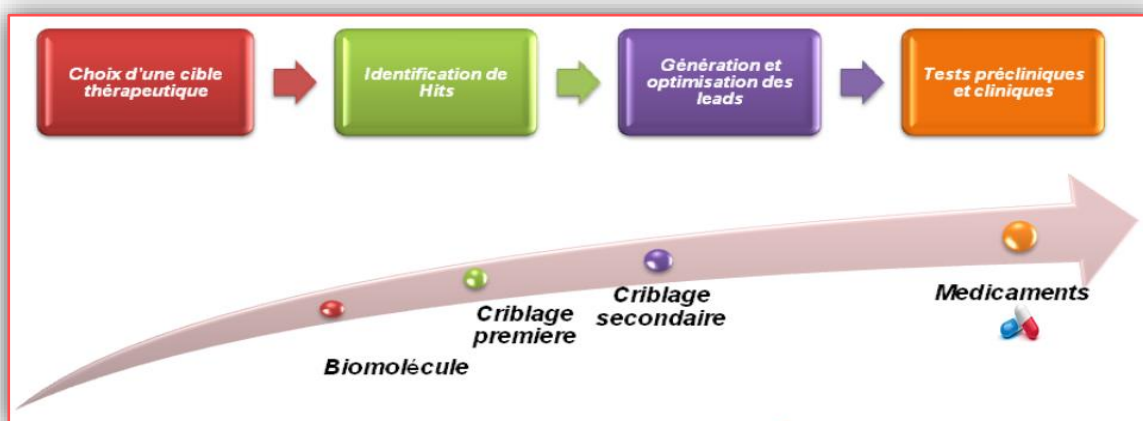


Figure V.4. Etapes du processus de découverte d'un médicament

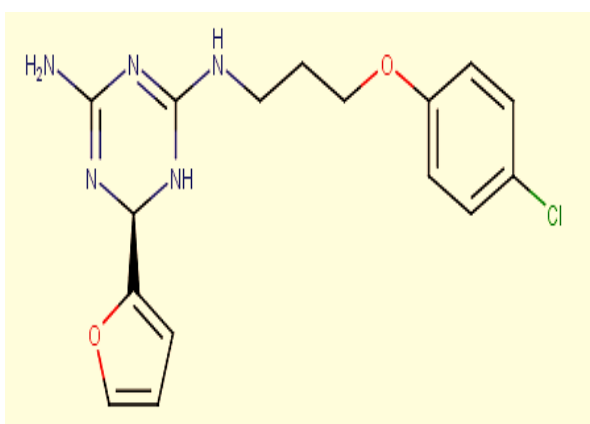
Grâce à ces outils, des criblages virtuels peuvent être réalisés afin de reconnaître des touches intéressantes [40] par l'intervention des chimistes médicaux et de chimoinformaticiens.

Ces derniers vont tenter, à partir des hits précédemment identifiés, d'obtenir de nouvelles molécules que l'on qualifiera de *têtes de séries* ou « *leads* » [41] pertinentes vis-à-vis de la pathologie à traiter [39] et qui serviront de point de départ pour les chimistes médicaux. Les leads idéaux sont des composés qui sont plus actifs et plus sélectifs que les hits dont ils sont issus, tout en présentant des propriétés pharmacocinétiques optimales [41].

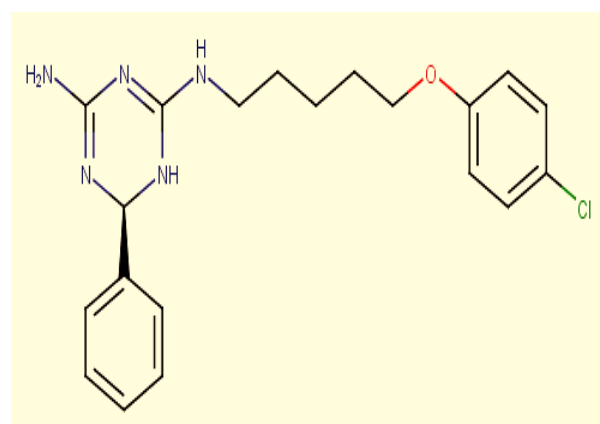
Pour obtenir ces « leads », de vastes études de relations structure-activité (RSA) sont menées en faisant varier les structures chimiques des hits par modification des groupements fonctionnels tout en gardant leurs squelettes de bases. Lors de ces études, les informations (activité, sélectivité, propriétés physico-chimiques,...) des composés nouvellement synthétisés sont comparées à celles des hits et permettent de guider la sélection de nouveaux leads [42].

Les meilleurs leads seront ensuite optimisés en prenant garde de conserver les propriétés favorables d'activité et « drug-like » tout en tentant d'améliorer l'affinité, la sélectivité (en vue de minimiser d'éventuels effets secondaires délétères) ainsi que la perméabilité. De plus, lors de la phase d'optimisation des leads, il est important de rechercher les preuves que l'effet biologique observé est bien induit par interaction du lead avec la cible [43].

Pour les résultats de notre étude, on a identifié les molécules têtes de série parmi tous les composés étudiés qui correspondent aux composés 10 et 28 qui présentent d'une part, une activité importante, et d'autre part, des propriétés physico-chimiques, biologiques optimales qui feront de la molécule un médicament à la fois efficace et peu (ou pas) toxique



Composé 10 : N⁶-(3-(4-Chlorophenoxy)propyl)-2-(furan-2-yl)-1,2-dihydro-1,3,5-triazine-4,6-diamine



Composé 28 : N⁶-(5-(4-Chlorophenoxy)pentyl)-2-phenyl-1,2-dihydro-1,3,5-triazine-4,6-diamine

Après la comparaison et le criblage virtuel, on a trouvé des deux structures des dérivés de 1, 3, 5-triazine: le composé 10 et 28, et ainsi qu'après évaluation des résultats obtenus dans deux parties SAR et QSAR, on peut conclure que ces deux composés présentent la possibilité la plus élevée pour devenir des molécules analogues à des antipaludiques.

V.6. Conclusion

La présente étude de QSAR a permis de déterminer la relation quantitative entre la structure moléculaire des composés avec leurs activités a été réalisée.

L'analyse de régression MLR a été utilisée pour développer le modèle et prédire de l'activité biologique à partir de descripteurs moléculaires appartenant à la série dérivés de

1,3,5-triazine. Notre modèle de QSAR développé est basé sur les descripteurs suivants: ***HE, RM, MW, HBA, NRB, log D.***

Le modèle QSAR indique que ces descripteurs ont des relations significatives avec la bioactivité observée. Nous avons observé une similitude élevée entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites de l'activité, qui indique l'excellente qualité du modèle QSAR.

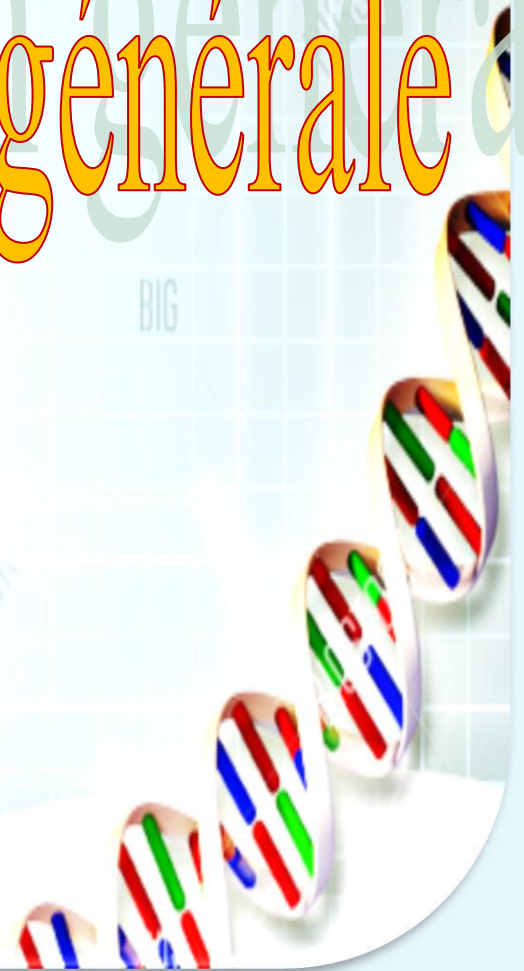
Références bibliographiques :

- [1]: Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 18 décembre 2006.
- [2]: N. Margossian, Le règlement REACH - La réglementation européenne sur les produits chimiques, Dunod / L'Usine Nouvelle, Paris, 2008.
- [3]: A.I. Ageenko, Y.E. Vitorgan, Vopr. Virusol, 1975; 2: 1599.
- [4]: V.R. Talageri, S.N. Revankar, B.N. Mashelkar, K.I. Ranadive, Biochem. Biophys, 1971; 8: 79.
- [5]: F.B. Hershey, G. Johnson, S.M. Murphy, M. Schmidt, Cancer Res, 1966; 6: 265-268.
- [6]: T.T. Otani and H.P. Morris, J. Natl. Cancer Inst. (US), 1971; 47, 1247-1254.
- [7]: G.L. Patrick, Aspects quantitatifs des relations structure-activité (RSA), in Chimie Pharmaceutique. 2002. p. 648.
- [8]: V. Guillén-Casla, N. Rosales-Conrado, M. E. León-González, L. V. Pérez- Arribas, L. María Polo-Díez, Journal of Food Composition and Analysis, 2011; 24 : 456-464.
- [9]: Sk. M. Alam, S. Samanta, A. K. Halder, S. Basu,, T. Jha, Eur. J. Med. Chem., 2009;44: 359-364.
- [10]: Damale, M.G.; Harke, S.N.; Kalam Khan, F.A.; et al. Recent advances in multidimensional QSAR (4D-6D): a critical review. Mini Rev. Med. Chem., 2014; 14(1): 35-55.
- [11]: K.Tuppurainen, M. Viisas, R. Laatikainen, M. peraeckylae.evaluation of a novel electronic eigenvalue (EEVA) molecular descriptor for QSAR/QSPR studies: validation using a benchmark steroid data set. J. Chem. Inform. Comput. Sci., 2002; 42: 607-613.
- [12]: M. Karelson. Molecular descriptors in QSAR/QSPR. Wiley- Interscience, 2000.
- [13]: H. Golchoubian, G. Moayyedi, H. Fazilati. Spectrochimica Acta Part A, 2012; 85: 25-30.
- [14]: M. Sahin, Y. Kaya, M. Uyar. Advances in Space Research, 2013; 51, 891-904.
- [15]: J. Ghasemi, S. Saaidpour, S. D. Brown. J. Mol. Struc.: Theochem., 2007; 805: 27-32.
- [16]: J.N. Miller, J.C. Miller, Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry, Prentice Hall, London, 2000.

- [17]: N.R. Draper, H. Smith, Applied Regression Analysis, 2nd ed., Wiley, New York, 1981.
- [18]: S. Riahi, M.F. Mousavi, M. Shamsipur, Talanta, **2006**; 69: 736-740.
- [19]: P. N. Dube, S. Mokale, P. Datar, Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University **2014**; 52(1), 125-134.
- [20]: SPSS 21 pour Windows.
- [21]: K. J. Sanmati, J. Rahul, S. Lokesh, K. Y. Arvind, J. Chem. Pharm. Res. **2012**; 4: 3215-3223.
- [22]: S. K. Purkayastha, T. Jha, D. K. Pal and A. U. De, Anticancer. Drug. Des., **1993**; 8: 95-100.
- [23]: K. Srikanth, C. A. Kumar, D. Goswami, A. U. De, T. Jha, Indian. J. Biochem. Biophys., **2001**;38, 120-123.
- [24]: K. Srikanth, B. Debnath and T. Jha, Bioorg. Med. Chem., **2002**; 10: 1841-1854.
- [25]: K. Srikanth, B. Debnath, T. Jha, Bioorg. Med.Chem. Lett., **2002**; 12: 899-902.
- [26]: K. Srikanth, C. A. Kumar, B. Ghosh and T. Jha, Bioorg. Med. Chem., **2002**; 10: 2119-2131.
- [27]: B. Debnath, K. Srikanth, S. Banarjee and T. Jha. Internet Electron. J. Mol. Des. **2002**; 1: 488-502. <http://www.biochempress.com>
- [28]: B. Debnath, S. P. Vishnoi, B. Sa and T. Jha, QSAR study on some dihydrofolate reductase inhibitors, Internet Electron. J. Mol. Des., **2003**; 1: 128-136. <http://www.biochempress.com>
- [29]: B. Debnath, S. Samanta, K. Roy, T. Jha. Bioorg. Med. Chem. **2003**; 11: 1615-1619.
- [30]: B. Debnath, S. Gayen, S. K. Naskar, K. Roy, T. Jha. Drug. Des. Discov. **2003**; 18, 81-89.
- [31]: B. Debnath, S. Samanta, S. K. Naskar, K. Roy, T. Jha, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2003**; 13, 2837-2842.
- [32]: T. Jha, B. Debnath, S. Samanta, A. U. De, Internet Electron. J. Mol. Des. 2, 539-545 (2003). <http://www.biochempress.com>

- [33]: B. Debnath, S. Gayen, S. Bhattacharya, S. Samanta, T. Jha. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**; 11, 5493–5499.
- [34]: S. Gayen, B. Debnath, S. Samanta, T. Jha. *Med. Chem.*, **2004**; 12, 1493-1503.
- [35]: S. Samanta, K. Srikanth, S. Banerjee, B. Debnath, S. Gayen and T. Jha, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**; 12, 1413-1423.
- [36]: I. V. Tetko, V. Y. Tanchuk, A. E. Villa, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2001**; 41, 1407-1421.
- [37]: S. O. Podunavac-Kuzmanović, D. D. Cvetković, and D. J. Barna, *Int. J. Mol. Sci.*, **2009**; 10: 1670-1682.
- [38]: M. Jalali-Heravi and A. Kyani, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2004**; 44 : 1328-1335.
- [39]: F. Louacheni. Développement d'un portail web pour le criblage virtuel sur la grille de calcul. Thèse de doctorat, **2014**.
- [40]: C. M. R. Sotriffer, H. Kubinyi, G. Folkers, *Virtual Screening: Principles, Challenges, and Practical Guidelines*, WILEY-VCH., **2011**.
- [41]: J.P. Hughes, S. Rees, S.B. Kalindjian et al. Principles of early drug discovery. *Br. J. Pharmacol.*, **2011**; 162(6): 1239-49.
- [42]: B.C. Duffy, L. Zhu, H. Decornez et al. Early phase drug discovery: cheminformatics and computational techniques in identifying lead series. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**; 20(18): 5324-42.
- [43]: R.E. Hubbard, 3D structure and the drug-discovery process. *Mol. Bio. Syst.*, **2005**; 1: 391-40.

Conclusion générale



Les travaux rassemblés dans ce manuscrit ont permis de mettre en évidence les différents domaines de la chimie computationnelle pour l'évaluation de l'activité biologique et les caractérisations physico-chimiques de 1,3,5-triazine et ses dérivés contre la maladie du paludisme.

Dans ce travail, nous avons appliqué les méthodes de modélisation moléculaire sur les molécules à base de 1,3,5-triazine. Donc notre étude a été concentrée principalement sur les sujets suivants :

- ✓ Une analyse conformationnelle sur le noyau de base des 1,3,5-triazine.
- ✓ Une étude qualitative sur les relations structure-propriétés/activité d'une série bioactive de dérivés de 1,3,5-triazine.
- ✓ Une étude quantitative des relations structure-activité sur une série de vingt-huit de dérivés de 1,3,5-triazine, dont on a développé un modèle QSAR avec des tests statistiques réussis.

Le large spectre d'activité biologique de 1,3,5-triazine a attiré l'attention dans le domaine de la chimie médicale. Donc leur relation structure-activité a suscité l'intérêt des chimistes en médecine, ce qui a abouti à la découverte de plusieurs molécules principales. Le développement remarquable des dérivés de la s-triazine de diverses maladies en très peu de temps prouvent son importance pour la recherche en chimie médicinale.

Nous avons d'abord porté notre attention sur l'étude des propriétés structurales et électroniques de noyau de base : la 1,3,5-triazine. Les résultats démontrent que la comparaison structurale et électronique du noyau 1,3,5-triazine présente des résultats similaires en utilisant des différentes méthodes de calcul: méthode semi-empirique (PM3) et les méthodes quantiques Ab initio et DFT . L'efficacité de la méthode (DFT) a été démontrée pour faire les calculs et pour approfondir notre étude sur le noyau de 1,3,5-triazine et ses dérivés.

L'étude qualitative de la relation structure-propriétés/activité a été ensuite réalisée sur une série de vingt-huit dérivés de 1,3,5-triazine. Les molécules utilisées dans cette étude ont des activités pharmacologiques. La diversité des groupements qui se lient sur le noyau de base c'est à dire avec des diversités de structures étudiés influent sur les propriétés physicochimiques des dérivés de la s-triazine et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.

Conclusion générale

On a trouvé le seul composé N°10 qui vérifié toutes les règles appliquées (la règle de Lipinski, de Viber, de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski, l'efficacité de ligand, l'efficacité lipophylique de ligand et le triangle d'or). Car d'après leurs résultats, il ne présente théoriquement aucun problème de biodisponibilité orale, une meilleure perméabilité membranaire, des bonnes propriétés physico-chimiques et ADME, et une bonne clairance. Donc il était considéré comme le composé le plus optimal et le plus prometteur.

En outre, l'étude quantitative de la relation structure-propriétés a été effectuée pour déterminer quantitativement l'effet de la structure moléculaire des vingt-huit composés étudiés sur leur activité biologique. Un modèle mathématique a été développé pour prédire l'activité spécifique de l'inhibition de PfDHFR de dérivés de 1,3,5-triazine.

Pour construire ces modèles de relation quantitative, une analyse de régression linéaire multiple a été effectuée entre l'activité biologique et les descripteurs.

Nos résultats suggèrent le meilleur modèle QSAR avec les descripteurs suivants: MW, HE, RM, HBA, log D et NRB pour chaque activité biologique IC50 avec ($R^2 = 0.893$, la valeur de test Fischer $F = 25.076$).

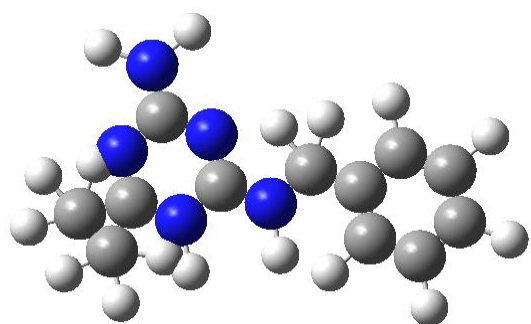
Les modèles développés ont été validés par la technique « leave one out » ainsi que par le calcul des paramètres statistiques. Ce modèle QSAR développé est très utile pour prédire l'activité inhibitrice de PfDHFR.

En fin, par évaluation des résultats obtenus, dont on a identifié deux composés comme des têtes de série avec des propriétés " ADME " élevé.

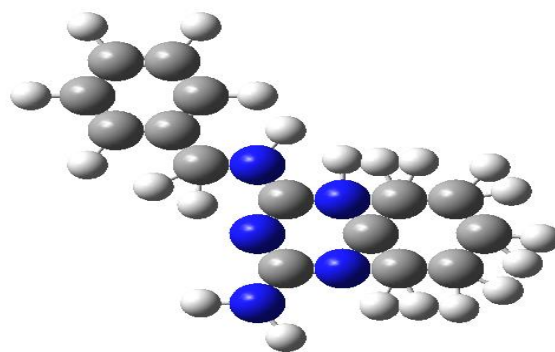
Annexe



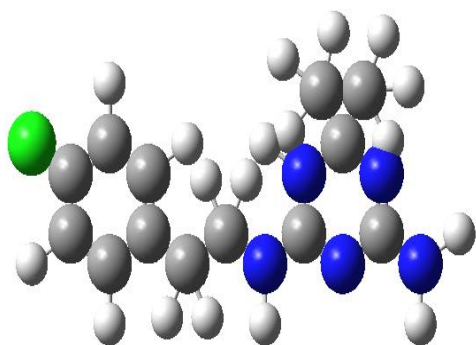
PRESENTATION EN 3D DES STRUCTURES DES DERIVES DE LA 1,3,5-TRIAZINE



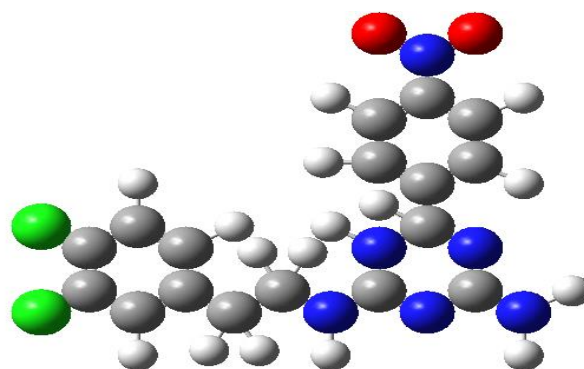
Composé 1



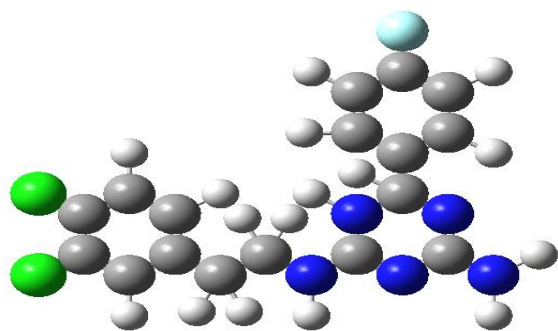
Composé 2



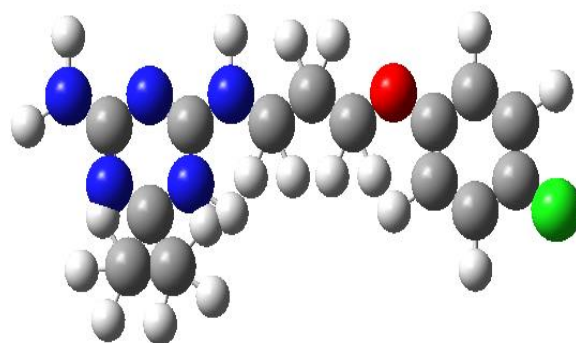
Composé 3



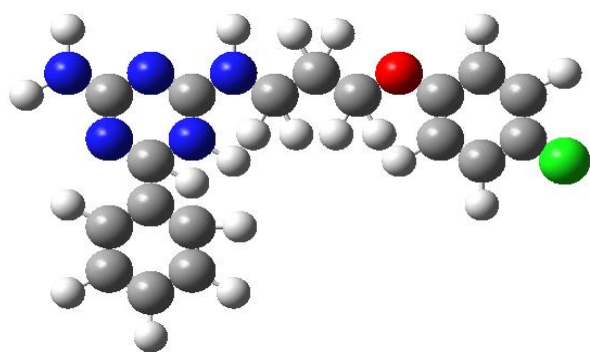
Composé 4



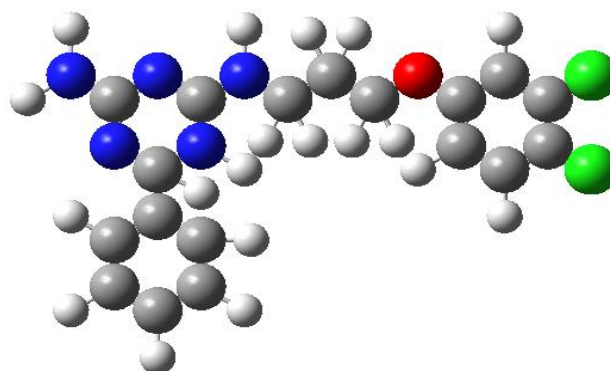
Composé 5



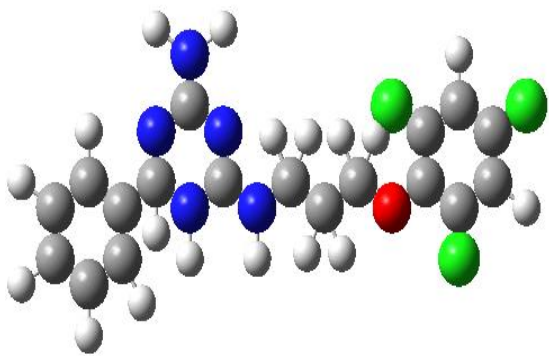
Composé 6



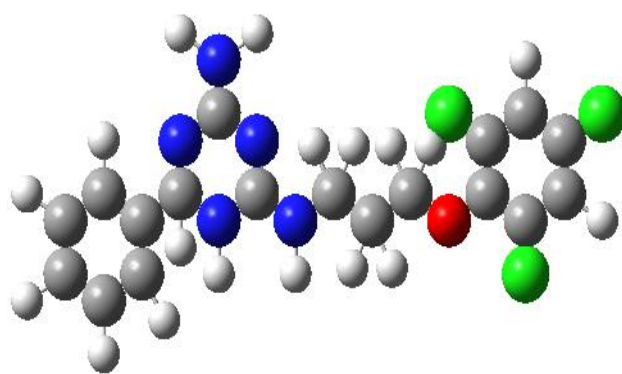
Composé 7



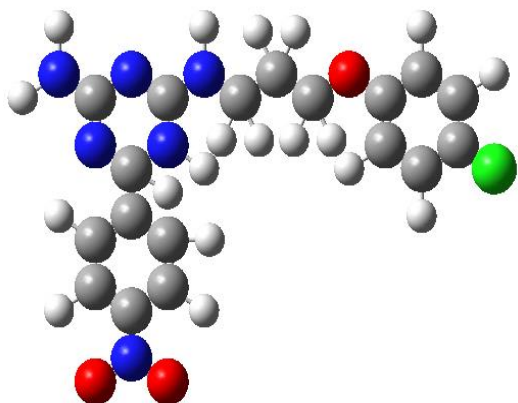
Composé 8



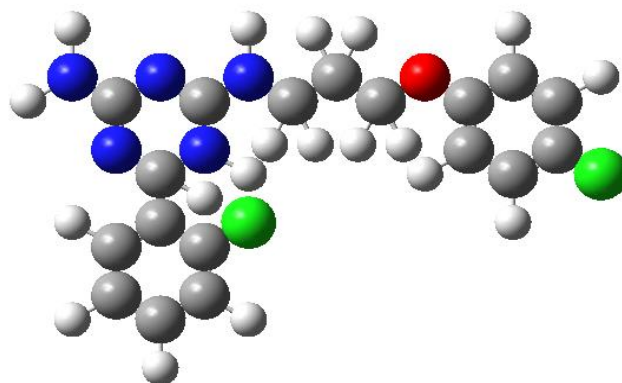
Composé 9



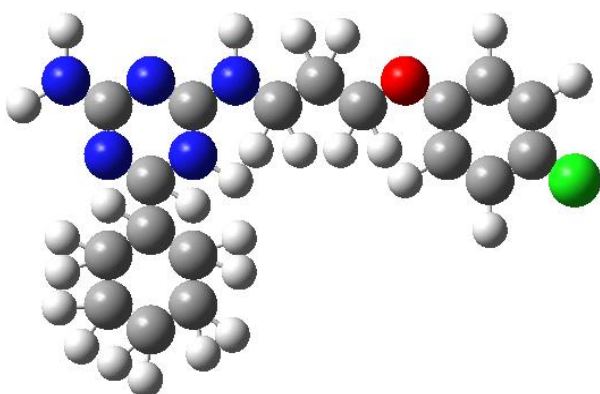
Composé 10



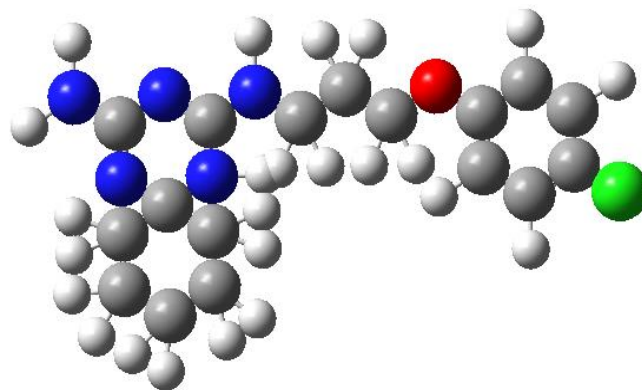
Composé 11



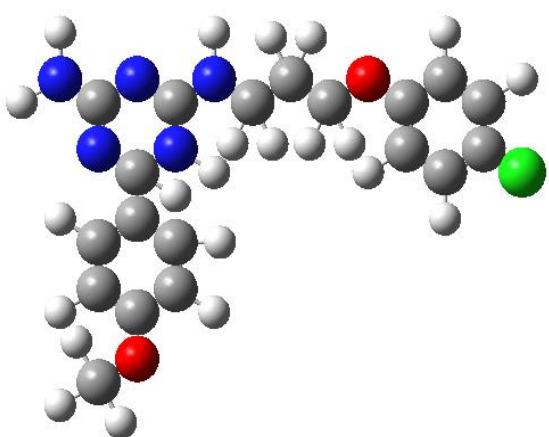
Composé 12



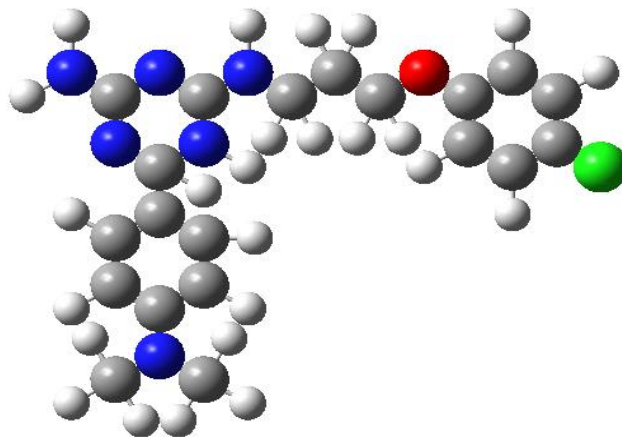
Composé 13



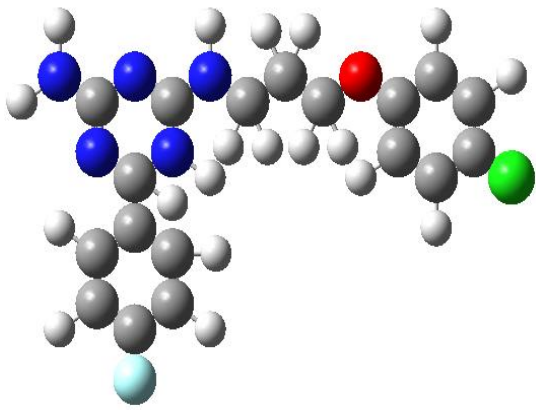
Composé 14



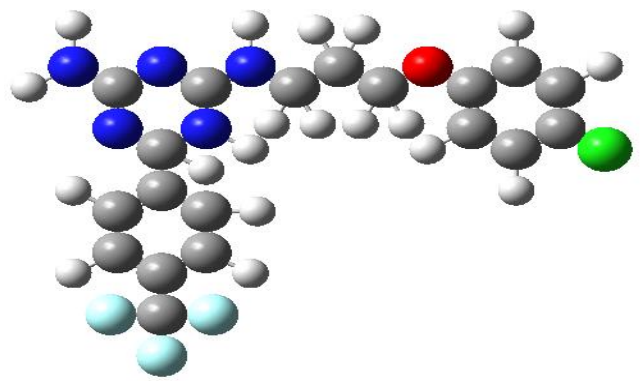
Composé 15



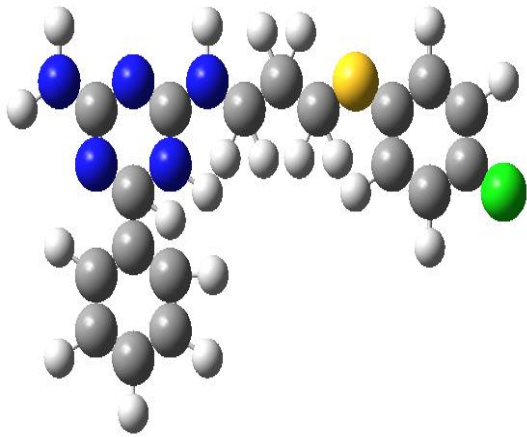
Composé 16



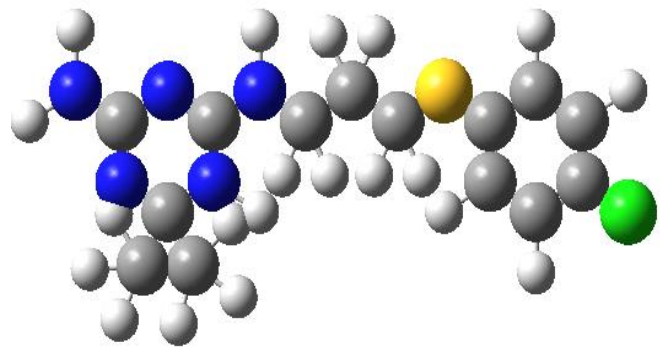
Composé 17



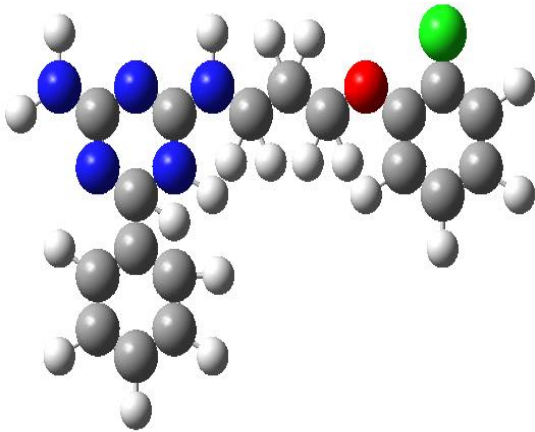
Composé 18



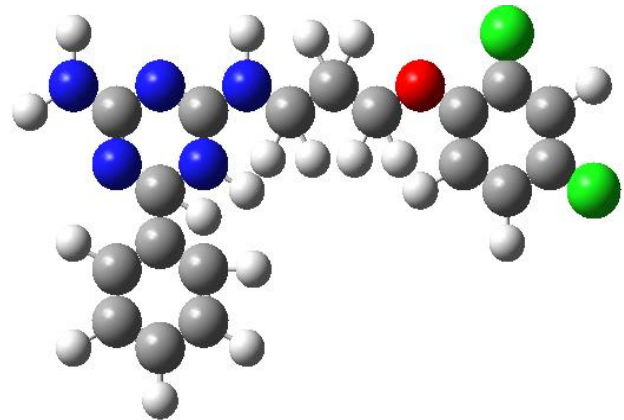
Composé 19



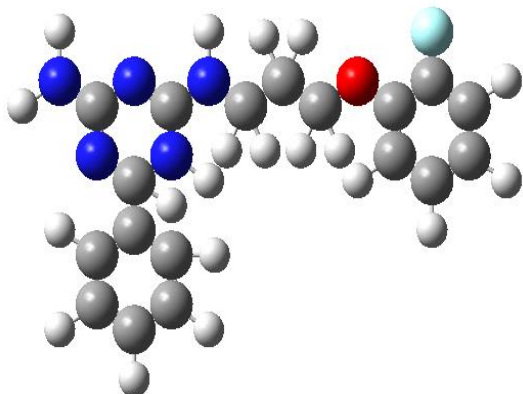
Composé 20



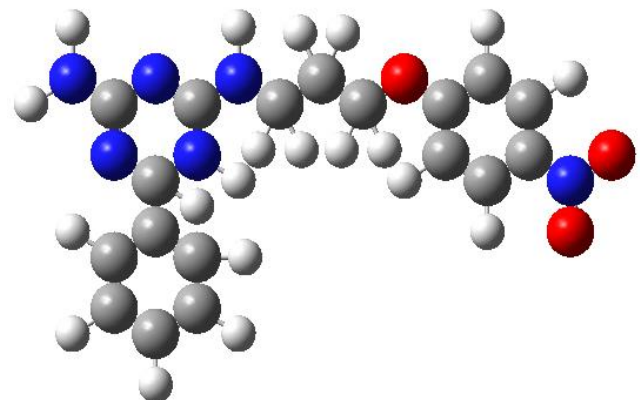
Composé 21



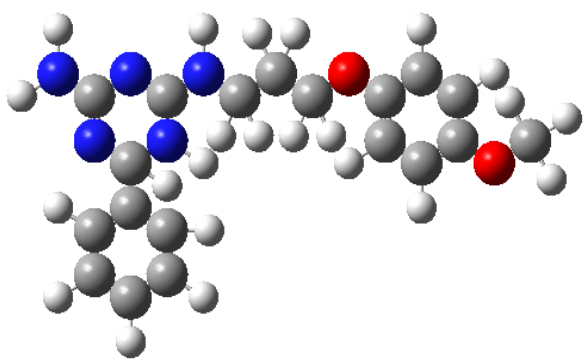
Composé 22



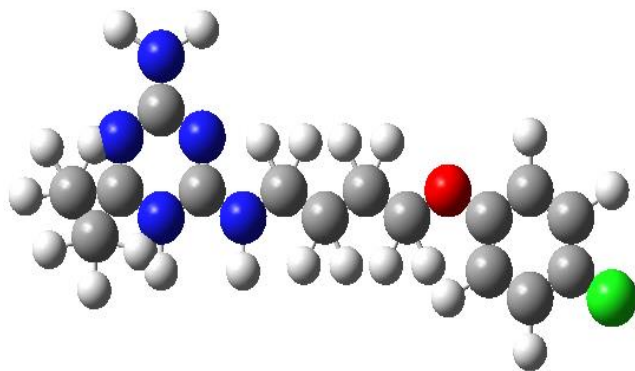
Composé 23



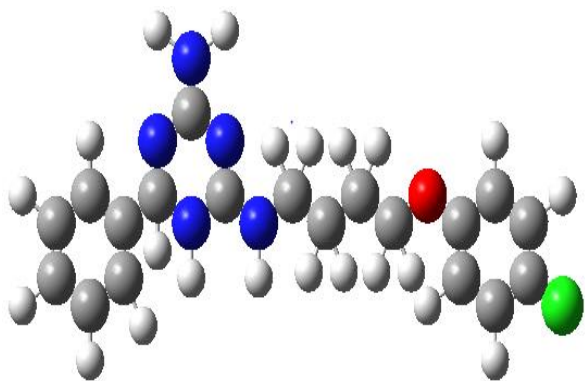
Composé 24



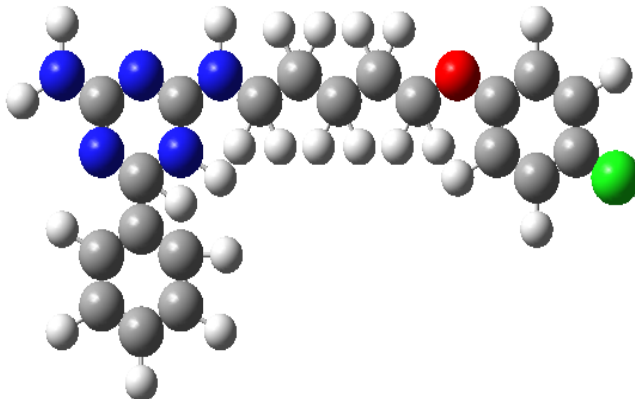
Composé 25



Composé 26



Composé 27



Composé 28

ملخص

ينصب تركيز عمل هذه الأطروحة على الأبحاث الأساسية والجديدة التي تهدف إلى مناقشة وتوقع نشاط سلسلة من ثمانية وعشرون مشتقًا من 1,3,5-تريازين كمثبطات **PfDHFR** والتي قد تكون عوامل مضادة للملاريا المحتملة.

كخطوة أولى في هذا البحث، تم استخدام طرق حسابية مختلفة لتنفيذ عملنا: **PM3**، **ab initio / HF** و **DFT / B3LYP**. حيث استخدمت هذه الطرق لتحديد المعلمات الهيكلية والإلكترونية المرتبطة بالجزيئات المدروسة وكانت طريقة **DFT** هي الأنسب لتعميق دراستنا. بعد ذلك، تم أيضًا، إجراء الدراسة النوعية (**SAR**) لعلاقة البنية بالنشاط للسلسلة النشطة بيولوجيًا من مشتقات 1,3,5-تريازين باستخدام طرق **MPO** مختلفة. وفي الأخير، تم القيام بإجراء دراسة كمية أيضًا للتنبؤ بالنشاط البيولوجي لمركبات الاختبار ومشتقاتها من خلال اقتراح أفضل نموذج لـ **QSAR** باستخدام طريقة الانحدار المتعدد الخطي (**RML**) التي استخدمت لتقدير العلاقات بين المواصفات الجزيئية و النشاط البيولوجي. وتم تأكيد التنبؤ بالنموذج الذي تم الحصول عليه بواسطة طريقة التحقق من الصحة المتقاطع **LOO**.

الكلمات المفتاحية: 1,3,5-تريازين ، DFT ، PfDHFR ، SAR ، MPO ، QSAR ، RML.

Résumé

*L'enjeu de travail effectué au cours de ce mémoire concerne une recherche fondamentale et originale qui vise à discuter et de prédire l'activité d'une série de vingt-huit dérivés de 1,3,5-triazine comme des inhibiteurs de **PfDHFR** qui peuvent être des agents potentiels antipaludéens.*

*Dans le cadre de premier temps de ces travaux de recherche, des différentes méthodes computationnelles ont été utilisées pour réaliser notre travail : **PM3**, **ab initio / HF** et **DFT/B3LYP**. Ces méthodes ont été utilisées pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques associés aux molécules étudiées. La méthode **DFT** était la plus appropriée pour approfondir notre étude. Ensuite, une étude qualitative de la relation structure-activité (**SAR**) a été effectuée également pour une série bioactive de dérivés de 1, 3,5-triazine en utilisant des différentes méthodes **MPO**.*

*Enfin, une étude quantitative a été effectuée également pour prédire l'activité biologique des composés étudiés et ses dérivés en suggérant le meilleur modèle **QSAR** au moyen de la méthode de la régression linéaire multiple (**RML**) qui a été utilisée pour quantifier les relations entre les descripteurs moléculaires et l'activité biologique. La prédiction de modèle obtenue a été confirmée par la méthode de validation croisée **LOO**.*

Mots clés : 1,3,5-triazine , DFT , PfDHFR, SAR , MPO , QSAR, RML.

Abstract

*The focus of work in this thesis is on fundamental and novel research that aims to discuss and predict the activity of a series of twenty-eight 1,3,5-triazine derivatives as **PfDHFR** inhibitors that may be potential antimalarial agents.*

*As a first step in this research, different computational methods were used to carry out our work: **PM3**, **ab initio / HF** and **DFT / B3LYP**. These methods were used to determine the structural and electronic parameters associated with the studied molecules and the **DFT** method was the most appropriate to deepen our study. Then, a qualitative study of the structure-activity relationship (**SAR**) was also performed for a bioactive series of 1,3,5-triazine derivatives using different **MPO** methods.*

*Finally, a quantitative study was also performed to predict the biological activity of the test compounds and its derivatives by suggesting the best **QSAR** model using the Multiple Linear Regression (**RML**) method which was used to quantify the relationships between the molecular descriptors and biological activity. The model prediction obtained was confirmed by the **LOO** cross validation method.*

Keywords : 1,3,5-triazine , DFT , PfDHFR, SAR , MPO , QSAR, RML.