



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique
Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie pharmaceutique

Présenté et soutenu par :
CHGUINI AICHA

Le :26juin2021

Modélisation QSAR d'une série d'hétérocycle Anti-Alzheimer pour la découverte des médicaments

Jury :

HARKATI Dalal	M. C. A.	Université Mohamed Khider de Biskra	Président
BELAIDI Salah	Professeur	Université Mohamed Khider de Biskra	Rapporteur
OUASSAF Mebarka	M. C. B.	Université Mohamed Khider de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2020-2021

Remerciement

Avant toute chose, nous remercions Dieu, le tout puissant, pour nos avoir données la force, la volonté, et la patience durant toutes nos années d'étude.

Tout d'abord, nous tenons tout particulièrement à témoigner notre profonde gratitude à notre promoteur, Salah Belaidi pour nous avoir guidé, encouragé, conseillé, tout en nous laissant une grande liberté dans la pratique de notre travail de recherche, tout en nous apportant son expérience indispensable dans les moments délicats. Nous tenons également à remercier tous les membres de notre jury d'avoir acceptées d'évaluer notre travail. Nous remercions Harkati D. d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance .Nous remercions aussi Ouassaf. H pour l'honneur qu'ils nous ont fait d'avoir acceptés d'examiner ce travail. Nos sincères remerciements et gratitudes s'adressent à tous les enseignants qui ont contribués à notre formation de licence et de master au sien de l'université de Mohamed khaidar Biskra

Merci à tous et à toutes.

اهداء

اهدي هذا العمل المتواضع الى امي وابي واشكرهم على دعمهم المعنوي وحبهم لي طول
مشواري التعليمي وحبهم لي طول حياتي.
الى جدي الغالي اطال الله بعمره.
الى اخواني واخوات
عقبة حسام وصلاح بسمة وانفال
الى روح اخي الغالي زين الدين (زينو ربي يرحمو)
الى جميع الاصدقاء والصديقات الى من كان لها الفضل في نجاح عملي هذا نسمة حسناوي
حبيبات قلبي سلمى شهرة سالي نجاح مريم حنان سارة خولة ايمان قرمية حياة
سارة اميمة رفيده نازو
الى جميع طاقم الاقامة الجامعية شتمة 05
الى جميع عائلة شروف وعائلة شقيني

الى الاستاذ الكريم الذي كان له الفضل في اتمام مذكرتنا السيد بلعدي صلاح

شقيني عيشة

Remerciements.....	i
SOMMAIRE.....	ii
LISTE DES TABLEAUX	iii
LISTE DES FIGURES	iv
LISTE DES ACRONYMES	v
INTRODUCTION GENERALE	1
<i>Références bibliographiques</i>	4

1^{ère} partie : recherche bibliographique

Chapitre I : Généralités Sur 1, 2,5-Thiadiazole Et La Maladie D'Alzheimer.

I.1 Introduction.....	5
I.2 .Généralité sur le 1, 2,5 thiadiazole.....	6
I.2.1.Définition	6
I.2.2 noyau de base de 1, 2,5 thiadiazole	6
I.2.3 Propriétés de 1, 2,5-thiadiazole.....	7
I.2.4 Activité biologique de 1, 2,5 thiadiazole.....	8
I.2.5 Synthèse de 1, 2,5, thiadiazole	9
I.3. La maladie d'Alzheimer.....	12
I.3.1 Définition	12
I.3.2 Historique de la découverte de la maladie d'Alzheimer	13
I.3.3 Prévalence	15
I.3.3.1 En fonction des pays	15
I.3.3.2. En fonction de l'âge	16
I.3.3.3. En fonction du sexe	16
I.3.4.Facteurs de risque	16
I.3.4.1. Le sexe.....	17

I.3.4.2. Les gènes	17
I.3.4.3. Tension artérielle.....	17
I.3.4.4. Cholestérol	18
I.3.4.5. Autres facteurs de risque.....	18
I.3.5. Facteurs protecteurs	19
I.3.5.1. La plasticité cérébrale	19
I.3.5.2. Habitudes alimentaires	19
I.3.5.3. Caféine.....	20
I.3.5.4. Exercice physique.....	20
I.3.5.5. Hormones.....	20
I.3.6. Les symptômes.....	21
I.3.7. Le diagnostic de la MA.....	22
I.4 Conclusion	24
<i>Références bibliographiques.....</i>	<i>24</i>

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

II .I. INTRODUCTION.....	28
II.2. les méthodes de calcul de la modélisation moléculaire.....	29
II.2.1. Mécanique moléculaire.....	29
II.2.1.1. Champ de force de Mécanique Moléculaire.....	30
II.2.2. Méthodes de la mécanique quantique.....	36
II.2.2.1. La mécanique quantique	36
II.2.2.2. Les méthodes ab initio	37
II.2.2.3. Méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	38
II. 2.3 Méthodes semi-empiriques.....	38
II.2. 4. Dynamique Moléculaire.....	49

II.2.4.1. Description d'un protocole.....	40
II.2.1.1. Préparation du système.....	40
II.2.1.2. Minimisation.....	40
II.2.1.3. Chauffage.....	40
II.2.1.4 Equilibrage.....	41
II.2.1.5. Production.....	41
II.3. Analyse Conformationnelle.....	42
Références bibliographiques.....	44

2^{ème} partie: Résultats et discussion

Chapitre III : *Étude structurale et Électronique du noyau de base : 1, 2,5-thiadiazole et ses dérivés, en utilisant plusieurs méthodes quantiques.*

III.1. Introduction.....	46
III.2. Comparaison structurale et électronique du noyau de base	47
III.2.1. Etude du noyau de base de 1, 2,5-thiadiazole	47
III.3. Conclusion.....	52
Références bibliographiques.....	53

Chapitre IV : *Étude qualitative de la relation structure-activité d'une série des dérivés de 1, 2,5-Thiadiazole.*

IV.1. INTRODUCTION.....	54
IV.2. Etude des propriétés QSAR de la série des dérivés de 1,2 ,5-thiadiazole	56

IV. 2.1 Structures chimiques des dérivés de 1,2,5 thiadiazole.....	56
IV.2.2 : Étude des paramètres amphiphiliques de la série de 1,2, 5 Thiadiazole	60
IV.2.2.1 Volume et surface moléculaire	60
IV.2.2.2 polarisabilité	60
IV.2.2.3 Energie d'hydratation	61
IV.2.2.4 Réfractivité molaire	61
IV.2.2.5 : le coefficient de partage log p	61
IV. 3-QSAR optimisation théorique et multi-Paramétré(MPO)	65
IV.3. 1 .Représentation des calculs Drug-likeness sur la base de Lipinski	66
IV.3.2 La règle de Veber	69
IV.3. 3. Les règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski	71
IV.3. 4. Efficacité de ligand « LE »	73
IV.3.5. Efficacité lipophylique de ligand « LLE ».....	75
IV.4 Conclusion	78
<i>Références bibliographiques.....</i>	79
Conclusion générale	83

Liste de tableau

Tableau I.1 : propriété chimique de 1, 2,5-thiadiazole.....	8
TableauII.1. Exemples de formulation des termes d'un champ de force	36
Tableau N°III-01 : Valeurs calculées de longueur de liaison, les angles de valence de 1, 2,5-Thiadiazo.....	49
Tableau N°III-03 : Charge nette atomique de 1, 2, 5-thiadiazole.....	49
Tableau III.4 : Charges de Mulliken par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-31G++ (d, p).....	51
Tableau IV .1 : Comparaison structurales des dérivés 1, 2,5 thiadiazole étudiés.....	56
Tableau IV.2 : Paramètres QSAR des dérivés de 1, 2,5-Thiadiazole.....	62
Tableau IV.3 : Règles de Lipinski des dérivés de1, 2,5 thiadiazole	67
Tableau IV.4 : règle de veber des dérives de 1, 2,5 Thiadiazole.....	70
TableauIV.5 : Règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski des dérivés de 1, 2,5-Thiadiazole	72
Tableau IV.6 : Efficacité de ligand des dérivés de 1,2 ,5-thiadiazole	74
IV.7 : Efficacité lipophylique de ligand pour les dérivés 1, 2,5- thiadiazole	76

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : Structures des isomères de thiadiazole.....	7
Figure I-2 : structure de e timolol.....	9
Figure I.3 : structure de xanoméline.....	9
Figure I.4 : les Voies de synthèse 1, 2,5-thiadiazole.....	10
Figure I.5 : autre synthèse de 1, 2,5-thiadiazole.....	11
Figure I.6 : synthés 1, 2,5-thiadiazole à partir de l'aminocarboxamide.....	11
Figure I.7 : synthèse 1, 2,5-thiadiazole à partir de l' trichlorure de trithiazyle.....	12
Figure I.8 : Anatomie du cerveau.....	13
Figure I.9 : Impact global de la démence.....	15
Figure I.10 : Présentation de la maladie d'Alzheimer.....	16
Figure I.11 : Zones du cerveau impliquées dans la mémoire.....	23
Figure II.1 : Représentation mécanique d'une structure moléculaire.....	30
Figure II.2. L'atome d'hydrogène en mécanique quan.....	37
Figure N°III-01 : noyau de base 1, 2,5-thiadiazole.....	47
Figure III.2 : Les orbitales frontières HOMO et LUMO du noyau debase1,2,5 thiadiazole.....	52
Figure IV.1 : Squelette de la base des dérivés de 1, 2,5 thiadiazole.....	56
Figure IV.2: Site donneur et accepteur du composé 4.....	64

Liste des abréviations

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

AM1: Austin Model 1.

B3LYP: Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr.

DFT: Density Functional Theory.

HBD: Hydrogen Bond Donor.

HBA: Hydrogen Bond acceptor.

HF: Hartree-Fock.

H_f : Chaleur de formation.

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital.

Log P : Coefficient de Partage.

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MM : La Mécanique Moléculaire

MQ : Mécanique Quantique.

MP3 : Parametric Method 3.

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationships.

SAR : Relation Structure Propriété.

ΔE : Ecart énergétique.

μ : Moment dipolaire.

MR: Molar refractivity.

MV: Molar Volume.

MW: Molar Weight.

PE: Prediction Error.

Pol: Polarisabilité.

SAG: Surface Area Grid.

NBO : Natural Bond Orbital.

NRB : Nombre des liaisons rotatives (Rotatable bonds).

PSA : Surface polaire (Polar surface area).

LE : Efficacité de ligand.

VDW : Van Der Waals



Introduction générale

Introduction générale

La chimie informatique, appelée aussi chimie computationnelle (traduction du terme anglais : Computational Chemistry), est une branche de la chimie qui utilise les lois de la mécanique quantique et la mécanique classique ; exploitées dans des programmes informatiques spécifiques afin de calculer à l'aide des ordinateurs, les structures et les propriétés de substances chimiques tels que les molécules libres, les solides, les agrégats atomiques (ou clusters), les surfaces, etc., en appliquant autant que possible ces programmes à des problèmes chimiques réels[1].

En chimie informatique, les chimistes, les physiciens et les mathématiciens développent des algorithmes et des codes afin de prédire des propriétés atomiques, moléculaires ou autres, et éventuellement des chemins de réactions chimiques. Il existe deux aspects distincts de la chimie numérique :

les études menées pour trouver un point de départ pour une synthèse de laboratoire, c.à.d. de faire un tri avant de passer au stade expérimentale, ou pour expliciter des résultats expérimentaux, comme la position et la source des pics spectroscopiques.

Les études menées pour prédire la possibilité d'existence pour des systèmes inconnus ou d'explorer des mécanismes réactionnels qui ne peuvent être étudiés par des Moyens expérimentaux

-les études de corrélation entre la structure chimique et l'activité biologique (méthodes QSAR) [1].

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire.

Grace au développement informatique de ces dernières années et à l'essor du calcul parallèle intensif en particulier, la modélisation moléculaire est devenue un véritable enjeu [2].

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

Introduction générale

des molécules, d'autre part les méthodes de mécanique moléculaire qui sont basées sur des paramètres empiriques qui permettent notamment de déterminer les paramètres structurales et d'autre part ces méthodes permettent de calculer les paramètres physicochimiques utilisés dans l'étude QSAR [3].

Une caractérisation quantitative basée sur des profils physico-chimiques calculés de propriété tels que Polarisabilité, coefficient de partage (log P), hydratation Energie, Volume moléculaire, surface moléculaire et Mass moléculaire. Les paramètres physico-chimiques utilisés dans l'étude sont décrits ci-dessous [4].

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 [5].

Les hétérocycles actifs jouent un rôle thérapeutique très important. En raison de leur intérêt pharmaceutique, la chimie des hétérocycles est en développement croissant 6 .

Les hétérocycles jouent également un rôle important dans la conception et la découverte de nouveaux composés physiologiques / pharmaco-logiquement actifs; ce sont des fragments communs de la grande majorité des médicaments commercialisés [7]. Ceci est le reflet du rôle central que jouent les hétérocycles dans la conception moderne des médicaments. Ils peuvent servir d'outils utiles pour manipuler la lipophile, la polarité et la capacité de liaison hydrogène des molécules, ce qui peut améliorer les propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques, toxicologiques et physicochimiques des médicaments candidats et, finalement, des médicaments [8].

Le noyau **1, 2,5-thiadiazole** est l'un des composés hétérocycliques les plus importants. Il présente une grande variété d'activités pharmacologiques telles qu'anticancéreuses. Antibactériennes, antifongiques, antimicrobiennes, anti-inflammatoires [9]. Et utiles pour le traitement de troubles neurologiques, y compris la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la Douleur chronique et l'abus de drogues.

Introduction générale

Nous nous intéressons dans ce travail à une étude computationnelle sur le noyau 1, 2,5-thiadiazole et une série de ses dérivés. Dans le but de corréler structure chimique-activité biologique dans des dérivés bioactives de 1, 2,5-thiadiazole. En effet le présent travail est divisé en deux parties :

➤ La première partie concerne une synthèse bibliographique, composée de deux chapitres contenant respectivement :

❖ **Chapitre 1 :** Ce manuscrit sera consacré à une mise au point sur le noyau Revue bibliographique sur la synthèse, propriété et l'activité biologique des 1,2,5-thiadiazole

Au début, on représente des informations générales sur l'aspect chimique, certaines méthodes de synthèse et quelques activités biologiques du noyau de 1,2,5 thiadiazole, et enfin des généralités sur la maladie d'Alzheimer.

❖ **Chapitre 2 :** Etude théorique des méthodes utilisées dans la modélisation moléculaire et les méthodes de sélection des candidats médicamenteux.

Dans ce chapitre nous décrivons le formalisme de la méthodologie choisie : la modélisation moléculaire la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire, PM3, ab initio, DFT et QSAR ...), qui constituent la base des programmes utilisés.

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

❖ **Chapitre 3 :** Étude structurale, Électronique sur le noyau de base :

1, 2,5-thiadiazole, en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantiques.

Dans ce chapitre on a fait une comparaison des résultats obtenus par les trois méthodes de calcul (HF, DFT) sur la molécule de la 1,2,5-thiadiazole et des données expérimentales.

❖ **Chapitre 4 :** Étude qualitative de la relation structure-activité d'une série des dérivés de 1,2,5-Thiadiazole et l'application des méthodes de sélection (MPO, drug-likeness).

Introduction générale

A la fin de ce mémoire une *conclusion générale* qui résume ce travail est donnée.

Références bibliographiques

- [1]: J. L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", CNRS Edition, Paris, 1999.
- [2] : C. Audouze, *Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique*, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, 2003.
- [3]: J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.* 10, 221, 1989.
- [4]: R. P. Verma, A. Kurup, C. Hansch, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 237-255, 2005.
- [5] : Z.R.Boissier, J.Asselimean, J.P.Zalta "Les antibiotiques, structures et exemples de mode D'action" Herman.Paris, 1993.
- [6]: F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca. R. Auckenthaler, P. M. Tulkens, *Louv. Med.* 119, 259 , 2000.
- [7]: M. Yusuf and P. Jain, *Arabian Journal of Chemistry*.7, 525, 2014.
- [8]: A. Gomtsyan, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 7, 48, 2012.
- [9]: N. Kushwaha, K. S. K. Swatantra and A. K. Rai, *International Journal of ChemTech Research*, 4, 517, 2012.



Chapitre I

I.1 Introduction

Dans l'industrie pharmaceutique, pour rechercher de nouveaux composés chimiques ayant un intérêt thérapeutique potentiel, la méthode classiquement utilisée consiste à synthétiser de nombreuses séries de molécules et à les soumettre à des tests pharmacologiques pour déceler une éventuelle activité biologique. Cette méthode de « screening » présente un défaut évident : son caractère aléatoire lui confère une faible rentabilité, une importante mobilisation humaine et un coût financier important. Cette méthode empirique est donc longue et onéreuse. Pourtant, la quasi-totalité des médicaments actuellement commercialisés est encore issue de ce type d'approche. L'activité biologique d'une molécule dépend en outre de sa constitution chimique et de sa structure tridimensionnelle qui déterminent ses interactions avec un récepteur. Une meilleure connaissance des relations structure-activité permet de rationaliser la mise au point d'agents thérapeutiques nouveaux [1].

Les ordinateurs sont devenus des outils indispensables en chimie pharmaceutique moderne. Les diverses opérations qui sont effectuées dans le cadre de la modélisation moléculaire impliquent la mise en œuvre de programmes et d'algorithmes qui permettent de calculer les données relatives à la structure et aux propriétés de la molécule pris en considération. Ces méthodes informatiques peuvent être subdivisées en deux catégories : la mécanique moléculaire et la mécanique quantique [2], L'activité anti-oxydante demeure un axe très dynamique de la recherche scientifique multidisciplinaire. En 1956, Harman [3] a émis une hypothèse faisant le lien entre les radicaux libres générés dans l'organisme responsables de l'endommagement de nombreux composants cellulaires tels que les lipides, les protéines et les acides nucléiques ... causant des signes de vieillissement précoce. Depuis, le lien entre la propagation des radicaux libres communément connus sous le nom des Espèces Réactives Oxygénées (ERO) [4], et certaines pathologies plus moins graves ne cesse de se confirmer, dont les maladies cardiovasculaires [5], les maladies inflammatoires [6], et certains cancers [7], et d'autres.

Les hétérocycles à cinq chaînons, tels que l'imidazole, l'oxazole, le thiazole, l'oxadiazole et le thiadiazole, sont courants et possèdent généralement des activités biologiques. Le noyau thiadiazole a été utilisé pour relier des composés tels que les antiparasitaires et les agents antimicrobiens dans le passé, et certains des médicaments résultants sont encore dans une utilisation clinique [8]. Au cours des dernières décennies, la

recherche a montré que l'anneau thiadiazole est une unité structurale importante. Il existe quatre types de thiadiazole : 1, 3,4-, 1,2,4-, 1,2,5- et 1,2,3-thiadiazole.

Thiadiazole ont occupé une place importante dans l'industrie des médicaments.

Thiadiazole et ses dérivés sont importants intermédiaires réactionnels organiques et ils ont été largement utilisé comme anticonvulsivant, antidépresseur, analgésique, anti-inflammatoire, anti-plaquettaire, antipaludéen, antimicrobien, antimycobactérienne, antitumoraux, antiviraux, diurétique et activité relaxante des muscles [9].

I.2 .Généralité sur le 1, 2,5 thiadiazole

I.2.1.Définition :

1,2,5 Le thiadiazole est l'isomère de la série des thiadiazoles. Un coup d'œil aux ouvrages de référence standard montre que plus des études ont été menées sur le 1, 2,5 thiadiazole que tous les autres isomères réunis. Membres de cette bague ont trouvé leur place dans des applications aussi diverses que les produits pharmaceutiques, les inhibiteurs d'oxydation, les colorants au cyanure, agents complexants métalliques.

La terminaison –azol désigne un système cyclique à cinq chaînons avec deux hétéroatomes ou plus, dont l'un est Azote. L'ol de terminaison est utilisé pour les autres cycles hétérocycliques à cinq chaînons sans azote. La numérotation des systèmes azole monocyclique commence par l'hétéroatome qui est dans le groupe le plus élevé du tableau périodique et par l'élément de poids atomique le plus bas de ce groupe [10].

I.2.2 noyau de base de 1, 2,5 thiadiazole :

Le thiadiazole est un système cyclique à 5 chaînons contenant domaine de liaison hydrogène, atome de soufre et système azoté donneur à deux électrons ($-N = C - S$) qui présentent une grande variété d'activité biologique. Ils se produisent dans quatre formes isomères dans la nature à savoir. 1, 2,3-thiadiazole ; 1, 2,5-thiadiazole ; 1, 2,4-thiadiazole ; et un cycle à cinq membres du 1, 3,4-thiadiazole (FigureI.1) [11].

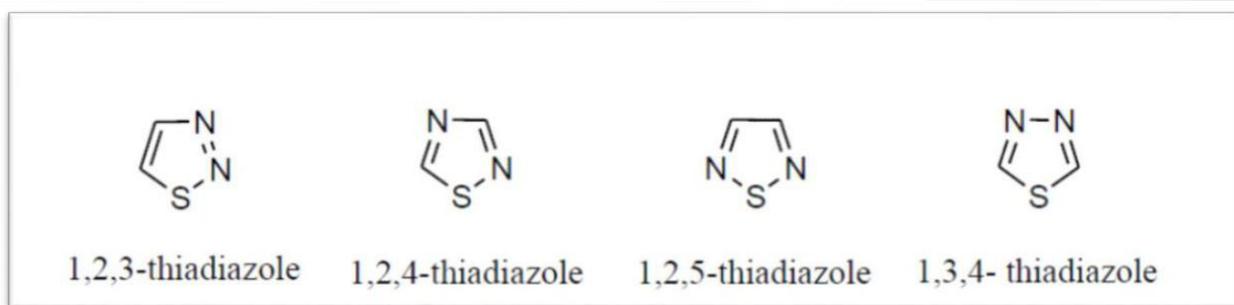


Figure I.1 : Structures des isomères de thiadiazole.

Parmi ces quatre types de thiadiazole, le 1, 2, 5-thiadiazole est bien connu. 1, 2,5-thiadiazole et ses dérivés continuent d'intéresser un grand nombre de chercheurs en raison de leur importance pharmaceutique et industrielle [12].

I.2.3 Propriétés de 1, 2,5-thiadiazole :

C'est un liquide légèrement jaunâtre avec une odeur de pyridine. Il est soluble dans l'alcool et l'éther et légèrement soluble dans l'eau, Thiadiazoles portant des substituants mercapto, hydroxyle et amino peut exister dans de nombreuses formes tautomères. Les dérivés de thiadiazole possèdent également des propriétés de fluorescence [13].

1, 2,5-thiadiazole sont composés de forte stabilité chimique, la réactivité diverse, et l'affinité électronique tempéré. Ces propriétés rendent attractifs pour les universitaires ainsi que pour l'industrie. Du point de vue académique, l'atome de soufre clé est plus proche d'être ambivalent. Soufre de nature n'exclut pas la conjugaison anneau. L'anneau dans son ensemble est plus ou moins aromatique (tableau I.1) [14].

Propriétés chimiques	Des valeurs calculables
Formule moléculaire	C ₂ H ₂ N ₂ S
Synonyme	2,5-Diazathiophene
Masse molaire	85,9938

Volume molaire	65,36 cm ³
La densité	1,318 g/cm ³
Log P	0,5429
Enthalpie de vaporisation	31,323 KJ/mol
Point d'ébullition	86,51 C° à 760mmHg
Nombre-de-liaison accepteur	2
Liaison de rotation librement	0
Superficie polaire	54,02 A ^{o2}
Pression de vapeur	74,375 mm Hg à 25°C
Polarisabilité	8,254 .10 ⁻²⁴ cm ³
Réfractivité molaire	20,82 cm ³

Tableau I.1: propriété chimique de 1, 2,5-thiadiazole.

I.2.4 Activité biologique de 1, 2,5 thiadiazole:

Dérivés de thiadiazole possèdent une activité biologique intéressante sans doute qui leur sont conférés par la forte aromaticité de ce système cyclique, ce qui conduit à une grande stabilité in vivo et, en général, une absence de toxicité pour les plus vertébrés, y compris les humains. Lorsque divers groupes fonctionnels qui interagissent avec les récepteurs biologiques sont attachés à cette anneau, composés possédant des propriétés remarquables sont obtenus [9].

Le noyau 1, 2,5-thiadiazole a été étudié comme thérapeutique échafaudage pour une variété de maladies. Peut-être le plus notable 1, 2,5-thiadiazole en médecine est la β -bloqueur des

récepteurs adrénergiques timolol. Commercialisé sous le maléate, le timolol a été approuvé par la FDA en 1978. Il est principalement utilisé comme un traitement anti glaucome [15].

Mais il est également efficace dans le traitement de l'hypertension, de même que de nombreuses β -bloquants [16].

En conséquence, des efforts ont été entrepris pour explorer l'utilité du noyau 1, 2,5-thiadiazole dans β -bloquants.

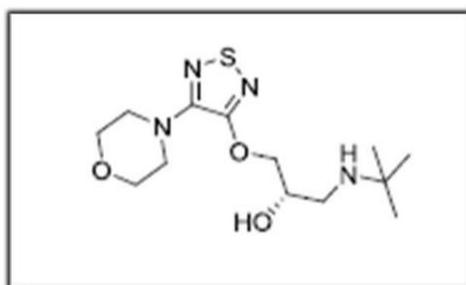


Figure I-2 : structure de e timolol.

Un autre point de vue pharmaceutique concernée 1, 2,5-thiadiazole est le xanoméline agoniste des récepteurs muscariniques

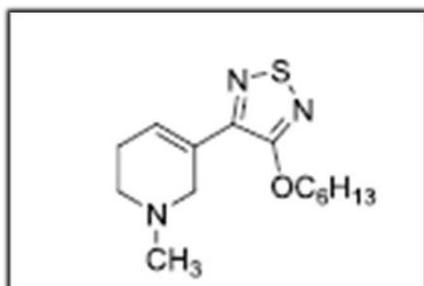


Figure I.3 : structure de xanoméline.

I.2.5 Synthèse de 1, 2,5, thiadiazole :

1, 2,5-thiadiazole (également appelé 2, 1,3-thiadiazoles) portent un groupe=N-S-N= liaison.

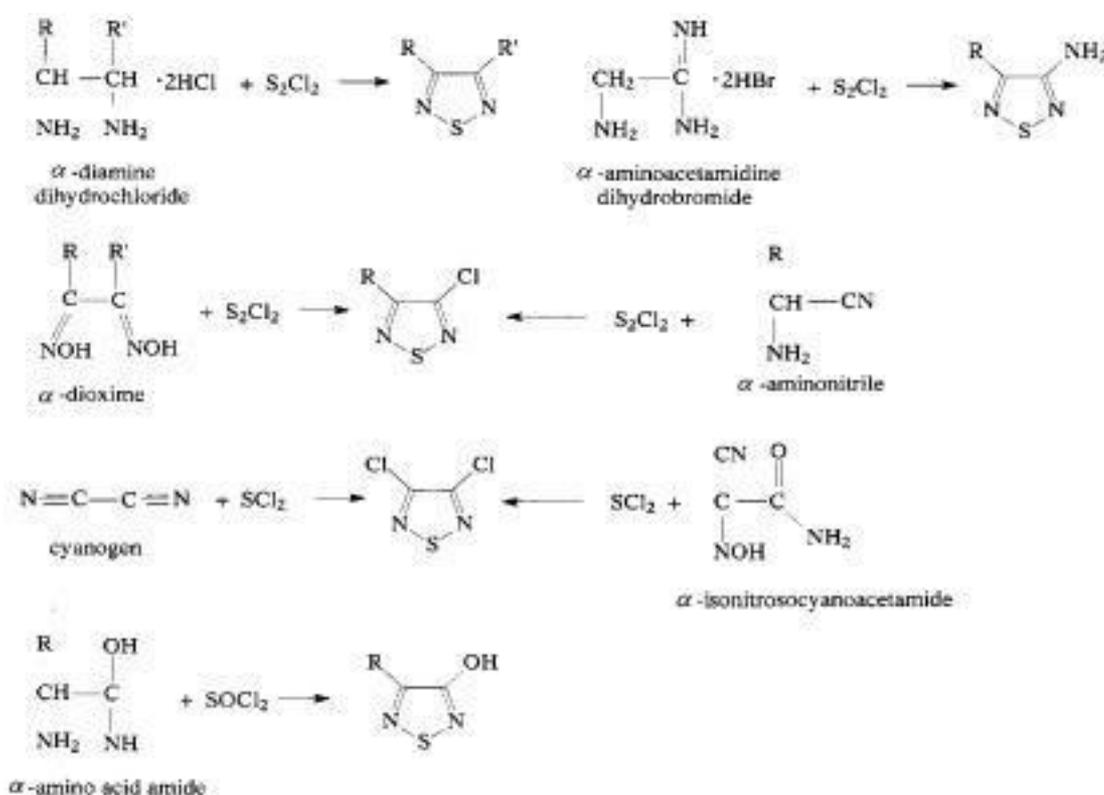
C'est le groupe bien connu diimide soufre. C'est un groupe très stable et sa chimie redox et la réactivité ont été étudiées dans le cas acyclique. Le premier 1, 2,5-thiadiazole a été synthétisé par Carmack et collègue de travail [17]. Par la suite, de nombreux dérivés ont été formés par un certain nombre de cyclisations à partir de la réaction du dioxyde de soufre avec

du cyanure de potassium, ou à partir de la réaction de l'éthyl-aryle substitués avec des hydrocarbures tétranitrures tétrasulfure (S₄N₄).

Les méthodes de formation de ce système cyclique par des réactions de cyclisation comprennent plusieurs classes de composés acycliques avec NCCN groupe, dans lequel les fonctions sont diverses CN sur les niveaux d'oxydation d'amine, imine, cyanure, et oxime.

Composés aliphatiques qui contiennent ces fonctionnalités dans n'importe quel combinaison de réagir avec le monochlorure de soufre ou, dans certains cas, le dichlorure de soufre pour former un convenablement substitué 1, 2,5-thiadiazole.

Sur la base de cette idée, un grand nombre de composés acycliques facilement accessibles peuvent être construits qui servent en tant que matières de départ dans ces synthèses, par exemple : α -diamine, α -aminonitriles, α -alkyle-formimidate-aminé, α -amino acide-amides, α -aminoamidines, dialkyloxalimides, alkyloxamimidate, α -dioxime, α -isonitrosoamides, α -isonitrosnitriles, α -isonitrosocyanacetamide [18]. Divers composés acycliques sont utilisés dans ces réactions et les dérivés de 1, 2,5-thiadiazoles sont résumées dans figure I.4 [19].



Synthétisé 1, 2,5-thiadiazole par Traitement d'une solution d'acétonitrile de la 1, 2,3-triazole avec de l'ammoniaque aqueuse ont correspondante:1, 2,5-thiadiazole [20].

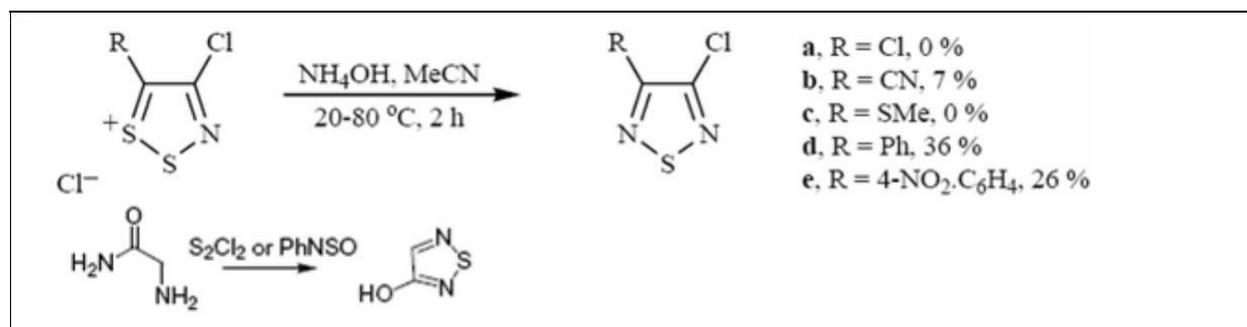


Figure I.5 : autre synthèse de 1, 2,5-thiadiazole.

Synthétisé 1, 2,5-thiadiazole à partir de l'aminocarboxamide une méthode synthétique commune pour les 1, 2,5-thiadiazoles consiste à traiter un α -aminocarboxamide avec une espèce soufrée électrophile telle que S₂Cl₂ ou PhNSO [21].

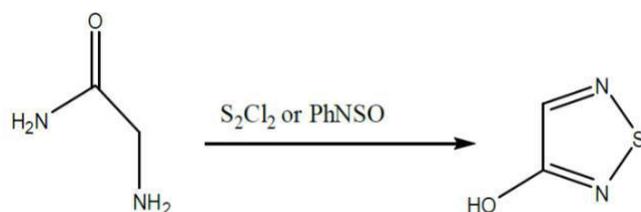
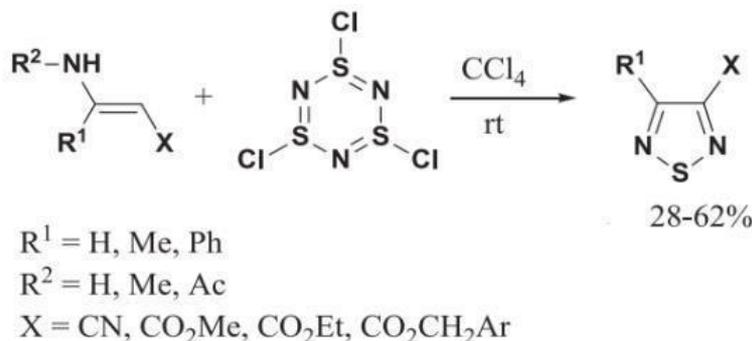


Figure I.6 : synthés 1, 2,5-thiadiazole à partir de l'aminocarboxamide.

Ou par le trichlorure de trithiazyle (S₃N₃Cl₃) s'est avéré être un réactif efficace pour la conversion des énamines primaires ou secondaires en 1, 2,5-thiadiazoles en tétrachlorométhane à la température ambiante avec des rendements un peu meilleurs que le complexe

(S₄N₄ · SbCl₅)



[22].

Figure I.7 : synthèse 1,2,5-thiadiazole à partir de l' trichlorure de trithiazyle.

I.3. La maladie d'Alzheimer

I.3.1 Définition :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative associée au vieillissement. Son évolution se fait sur plusieurs années avec apparition progressive de troubles de mémoire et de symptômes psycho comportementaux ayant pour conséquence une perte d'autonomie dans les activités de vie quotidiennes (toilette, habillage, alimentation, déplacement, élimination) et un retentissement direct sur l'entourage (surtout l'aidant naturel).

la maladie d'Alzheimer est une altération progressive de la ^{Mémoire} e et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie quotidienne, apparue depuis au moins 6 mois et associée au moins à un Trouble suivant : trouble du langage, trouble du calcul, trouble du jugement, altération de la pensée abstraite, trouble praxique, trouble gnosique ou modification de la personnalité [23].

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (MAMA) sont un important sujet de santé publique dans le monde. En effet, après 65 ans, 6 à 8 % de la population mondiale est atteinte de démence et 4,4 % de la maladie d'Alzheimer [24]. Cette maladie représente au moins deux tiers des causes de syndromes démentiels [25].

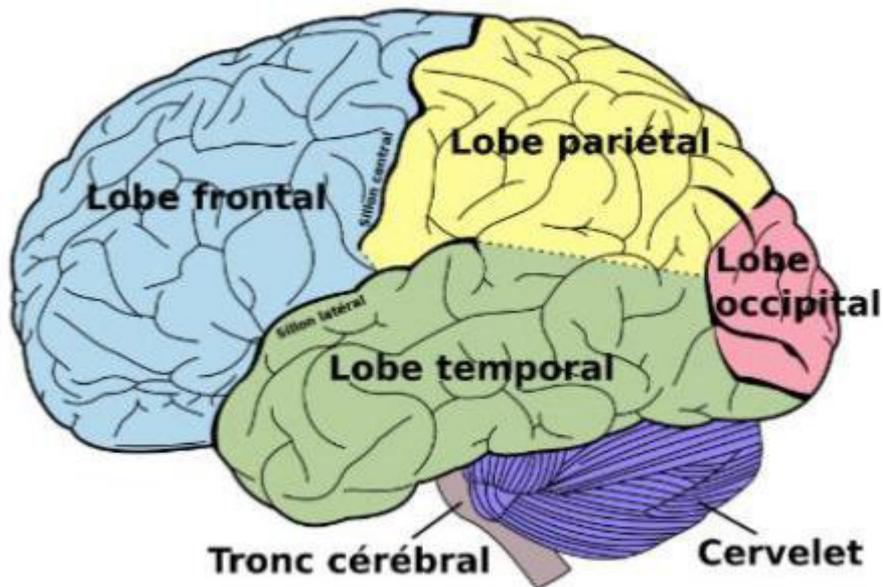


Figure I.8 : Anatomie du cerveau [26].

Le cerveau est composé de 100 milliards de cellules nerveuses (neurones) qui forment un immense réseau de communication par des connexions entre elles. Il existe toute une organisation des cellules nerveuses réparties en groupes qui ont tous un rôle précis (pensée, apprentissage, mémoire, vue, odorat, ouïe). Chaque cellule nerveuse est approvisionnée, génère de l'énergie, construit un équipement et se débarrasse des déchets. Traitement et stockage des informations, Communication entre les cellules, tout cela fait fonctionner le système nerveux, qui doit être convenablement oxygéné [27].

I.3.2 Historique de la découverte de la maladie d'Alzheimer :

Alois Alzheimer est né le 14 juin 1864 en Allemagne, il fait ses études de médecine à Berlin, Würzburg et Tübingen, et soutient sa thèse sur les glandes cérumineuses en 1887. Il commence sa carrière de médecin en 1888 à l'hôpital de Francfort spécialisé dans les maladies mentales et épileptiques. A cette époque, les psychiatres considèrent que la démence du sujet âgé est normale, liée au temps, cela lui vaut même le nom d'« artériosclérose ».

Le 25 novembre 1901, est admise une patiente de 48 ans, Auguste D. Elle présente une dégradation progressive de ses facultés cognitives : mémoire déficiente, compréhension altérée, désorientation, hallucinations, comportements incohérents et imprévisibles, confusion [28].

Il quitte l'hôpital de Francfort en 1903 pour rejoindre la clinique psychiatrique royale de Munich, et continue le suivi de sa patiente Auguste D jusqu'à sa mort le 08 Avril 1906. C'est à cette occasion qu'il demanda alors le dossier médical de cette patiente, ainsi que son cerveau, afin de pouvoir continuer son travail, et ainsi pratiquer une autopsie. On retrouve d'ailleurs le dossier médical de cette patiente qui décrit les réponses, attitudes etc ... de Auguste D entre le 29 juin 1905 et le 08 Avril 1906.

En 1907, Alois Alzheimer publie un article (« une maladie caractéristique grave du cortex cérébral ») dans lequel il parle de sa patiente sans jamais donner son nom. Il est alors psychiatre et neuropathologiste.

Le nom de « maladie d'Alzheimer » est donné en 1910.

Le 15 décembre 1915, Alois Alzheimer décède des suites d'une affection dégénérative.

Alois Alzheimer n'est pas le seul à avoir participé à cette découverte, on peut aussi citer le médecin italien Gaetano Perusini (1879-1915) et le psychiatre et neuropathologiste tchèque Oskar Fischer (1876-1942). Ce dernier a mis en évidence des plaques séniles dans le cerveau de 12 de ses patientes atteintes de démence. Le pathologiste américain George Glenner (1928-1995) démontre en 1984 que la protéine bêta amyloïde est le constituant principal des plaques séniles. La protéine tau sera mise en évidence en 1985 par le belge Jean-Pierre Brion (né en 1955).

Il décrit alors une protéine tau anormalement phosphorylée s'accumulant dans les dégénérescences neurofibrillaires.

En 1993, les scientifiques découvrent que l'allèle Apoε4 peut être responsable du développement de la maladie, mais il reste insuffisant à lui seul pour la développer, c'est un facteur de risque [29].

I.3.3 Prévalence :

I.3.3.1 En fonction des pays :

Le nombre de nouveaux cas d'Alzheimer est en baisse dans les pays riches depuis dix ans, mais en raison de l'allongement de l'espérance de vie, le nombre total de cas continue d'augmenter [30].

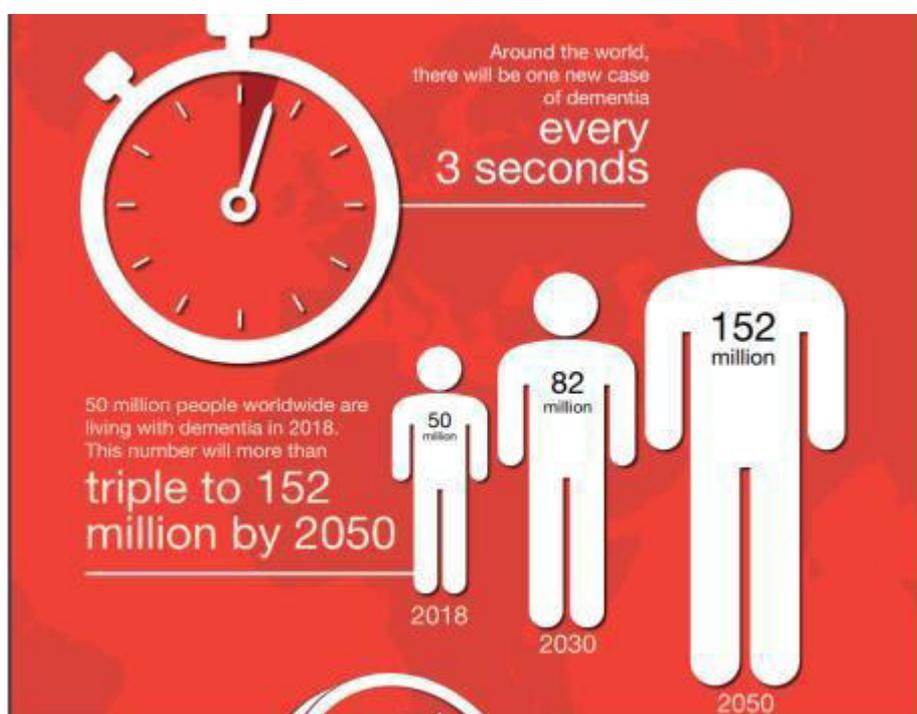


Figure I.9 : Impact global de la démence.

58% de la population mondiale atteinte de la maladie d'Alzheimer vivent dans des pays à revenu faible et intermédiaire. On pense que ce pourcentage pourra atteindre 71% en 2050. Si on fait une approximation de l'augmentation de la maladie d'Alzheimer dans le monde d'ici les 20 prochaines années, on pense qu'il y aura +40% de personnes atteintes en Europe, +63% en Amérique du Nord, +77% au Chili et Argentine, +89% dans les pays développés dans la zone Asie-Pacifique. Mais ce n'est rien comparé aux chiffres qui vont suivre : +117% en Asie de l'est, +107% en Asie du sud, +140% en Amérique latine, +125% en Afrique du nord et du Moyen Orient [31] En France, 900 000 personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, 1,3 millions de malades sont attendus pour 2020 [32].

I.3.3.2. En fonction de l'âge :

La maladie d'Alzheimer touche :

- Moins de 1 % des personnes avant 65 ans (forme héréditaire)
- 2 à 4 % de la population au-delà de 65 ans
- 15 % de la population de plus de 80 ans [33].

I.3.3.3. En fonction du sexe :

A l'hôpital de Saint Philibert, j'ai pu réaliser un sondage en gériatrie, qui m'a permis de confirmer que beaucoup plus de femmes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer. Sur tous les malades Alzheimer interrogés, 70% étaient des femmes, contre 30% d'hommes.

Selon les chiffres, 60% des malades sont des femmes, 40% des hommes [33].

I.3.4. Facteurs de risque :

Un facteur de risque est une caractéristique de notre mode de vie, de notre environnement et/ou de notre patrimoine génétique, et qui augmente le risque de développer une maladie.

Les facteurs de risque ne causent pas la maladie, ils potentialisent seulement le risque de la développer, mais ça n'est pas parce qu'une personne a plusieurs facteurs de risque avérés qu'elle développera la maladie. Chaque personne a des facteurs de risque différents en fonction de son mode de vie, son hérédité, son environnement.

L'apparition de la maladie d'Alzheimer se fait généralement avec une combinaison de plusieurs facteurs de risque, certains sont modifiables comme le tabagisme, l'hypercholestérolémie, et d'autres ne le sont pas comme l'âge (facteur de risque le plus connu pour la démence) ou la constitution génétique [34]. L'âge et la susceptibilité individuelle :

L'âge est le facteur de risque principal de la maladie d'Alzheimer. En effet, l'incidence de la maladie augmente après 65 ans, mais comme toute maladie chronique, on a aussi la susceptibilité individuelle qui peut favoriser l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Si un des deux parents est touché par la maladie, le risque de la développer est

multiplié par 1,5, et si les deux parents le sont, on a un risque multiplié par 2 [32]

I.3.4.1. Le sexe

Les femmes ont un plus grand risque de développer la maladie d'Alzheimer que les hommes. Bien qu'on n'en connaisse toujours pas les raisons, on note parmi les facteurs déterminants potentiels le fait que les femmes vivent (en moyenne) plus longtemps que les hommes, les changements de taux d'œstrogène chez les femmes au cours de leur vie, et la fragilité physique et autres problèmes de santé qui tendent à être plus courants chez les femmes

I.3.4.2. Les gènes

La susceptibilité individuelle est portée par le génome. La connaissance de ces gènes permet de mieux comprendre comment survient la maladie. Certains sont impliqués dans le métabolisme du peptide amyloïde, comme ceux codant pour l'apolipoprotéine E (ApoE) ou la clustérine. D'autres interviennent dans le métabolisme des lipides, dans l'immunité innée, dans l'inflammation, dans le fonctionnement synaptique ou celui de l'hippocampe. Cette diversité témoigne de la grande complexité des mécanismes à l'origine de la maladie.

I.3.4.3. Tension artérielle

Selon le World Alzheimer Report 2014 [35], il a été démontré que si une personne est hypertendue à la moitié de sa vie, elle sera plus susceptible de développer plus tard dans sa vie une démence vasculaire qui est la 2ème forme de démence la plus répandue après la maladie d'Alzheimer.

L'hypertension artérielle engendre une rigidité et un épaissement de la paroi artérielle, ainsi qu'un rétrécissement de l'artère, c'est ce que l'on appelle l'**athérosclérose**. Ceci provoque une diminution du flux sanguin vers le cerveau et peut donc endommager les cellules cérébrales et leur bon fonctionnement en les privant de nutriments essentiels et d'oxygène [36].

I.3.4.4-Cholestérol

La recherche a montré que les personnes qui traitent leur taux de cholestérol élevé avec des médicaments appelés « statines » réduisent leur risque de développer un trouble cognitif. Il est donc important, pour la santé du cœur et du cerveau, de traiter un taux de cholestérol élevé. L'hypercholestérolémie est un facteur de risque important pour l'hypertension et le diabète, et contribue également à augmenter les risques de maladies cardiovasculaires. Un taux de cholestérol élevé à mi vie est associé à un risque accru de développer la maladie [37].

I.3.4.5. Autres facteurs de risque

Il existe d'autres facteurs de risque comme l'environnement, la sédentarité, l'ostéoporose, les anesthésies répétées, un faible niveau d'étude. Une étude a permis de conclure qu'il existe bien un lien entre l'ostéoporose et l'apparition de démence aussi bien chez les hommes que chez les femmes [38].

Pour contrer ces facteurs de risque et maintenir votre cerveau en bonne santé, les professionnels de santé conseillent [39].

De suivre votre tension artérielle :

1. d'adopter une alimentation équilibrée type régime méditerranéen
2. de suivre votre cholestérol , glycémie, poids
3. .de faire de l'exercice physique
4. D'éviter le tabac
5. D'éviter la consommation excessive d'alcool
6. De minimiser au maximum les coups portés à la tête, de stimuler votre cerveau par des jeux, exercices de mémorisation, apprentissage d'une nouvelle langue et de maintenir vos relations sociales

I.3.5.Facteurs protecteurs :

Il existe aussi des facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer, comme le fait d'avoir fait des études et d'avoir eu une activité professionnelle stimulante, et une vie sociale active, ce qui entre dans le domaine de la plasticité cérébrale. Ces facteurs

semblent retarder l'apparition des premiers symptômes et leur sévérité. De même, une alimentation équilibrée, la consommation de caféine, l'exercice physique, certaines hormones, le fait d'être porteur de l'APOE2, un bon sommeil seraient associés à un risque réduit d'apparition de la maladie.

I.3.5.1. La plasticité cérébrale :

La plasticité cérébrale¹⁷ est le remodelage des connexions nerveuses. Cela commence dès la vie fœtale durant laquelle certaines connexions se mettent en place. A la naissance, une partie de ces connexions vont être amenées à disparaître.

L'effet protecteur lié à la plasticité cérébrale permettrait à notre cerveau de s'adapter en permanence, ce qui pourrait compenser la fonction des neurones « perdus ». Cette plasticité cérébrale est en quelque sorte un renforcement des connexions entre les neurones, due au remaniement des circuits nerveux durant l'apprentissage [40].

I.3.5.2. Habitudes alimentaires :

Une alimentation équilibrée, type régime méditerranéen riche en fruits et légumes (antioxydants), céréales (en grains entiers), légumineuses, noix, viande blanche, pauvre en graisses saturées, sucre, viandes et modéré en poisson gras, œufs et produits laitiers est conseillée. De plus, il est important d'avoir une consommation quotidienne d'eau. On retrouve aussi l'huile d'olive dans ce régime, elle sera la principale source de lipides.

Une forte consommation d'antioxydants augmente les taux de protéines dans le cerveau, ce qui protégera les cellules cérébrales de certains dommages.

Suivre ce type de régime diminue le risque de développer des problèmes de mémoire et de pensée, ainsi que le développement de formes de démence. Il assure une vie plus saine, et c'est peut-être cela qui participe au bon fonctionnement cérébral, et non le régime en lui-même [41].

I.3.5.3. Caféine

La caféine est retrouvée dans le café, le thé et le coca cola.

Une consommation supérieure à 261mg/j de caféine réduirait de 36% le risque d'être

atteint d'une démence. Lors d'une hypoxie, les cellules envoient un code « panique » au cerveau qui va alors libérer de l'adénosine qui après plusieurs réactions, va provoquer une inflammation.

La caféine empêche la reconnaissance de l'adénosine par les cellules, ce qui diminue l'inflammation. La caféine offre une certaine protection contre l'apparition de la maladie d'Alzheimer, mais il faut encore faire d'autres études sur de plus longues périodes pour pouvoir en être certains [42].

I.3.5.4. Exercice physique

La pensée, la mémoire, ainsi que la réduction des taux de démence peuvent être améliorés par des exercices d'aérobic (exercices qui augmentent votre fréquence cardiaque) chez des adultes d'âge moyen ou plus âgés.

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent ainsi garder davantage d'autonomie grâce à des exercices de renforcement musculaire et d'amélioration de l'équilibre. Elles peuvent continuer à avoir un lien social, sans oublier que l'activité physique fait travailler leur mémoire (se souvenir des exercices de la séance précédente) et l'orientation dans l'espace. Cette étude montre que faire une activité physique régulière diminue la progression de la démence, le comportement anormal, ainsi que la mortalité dans la maladie d'Alzheimer [43].

I.3.5.5. Hormones

Les hommes et les femmes produisent des œstrogènes, or à la ménopause, les femmes ne produisent plus autant d'œstrogènes, alors que les hommes continuent de produire de la testostérone qui sera convertie en œstrogènes dans les cellules Du cerveau.

Une diminution rapide de l'estrogène, associé à la ménopause, peut être associée à un risque accru de risque de maladie d'Alzheimer chez les femmes. Au même âge, les femmes ont donc un taux en œstrogènes plus faible que Les hommes.

Selon une étude faite sur des femmes nouvellement ménopause et porteuses Du

gène ApoE4, elles ont un risque réduit de développer la maladie d'Alzheimer si elles prennent un traitement à base de bêta estradiol par voie cutanée : hormonothérapie. Si les résultats de cette étude sont confirmés dans un groupe plus large de femmes, cette découverte pourrait potentiellement changer les concepts d'interventions préventives qui animent actuellement le domaine de la maladie d'Alzheimer [44].

I.3.6. Les symptômes :

Il faut distinguer les oublis bénins des oublis anormaux. Oublier un rendez-vous, un numéro de code, l'endroit où l'on a rangé ses clés, cela peut arriver à tout un chacun et peut être dû à un manque d'attention. Il est également banal d'avoir, par moments, des difficultés à se remémorer des noms de personnes connues.

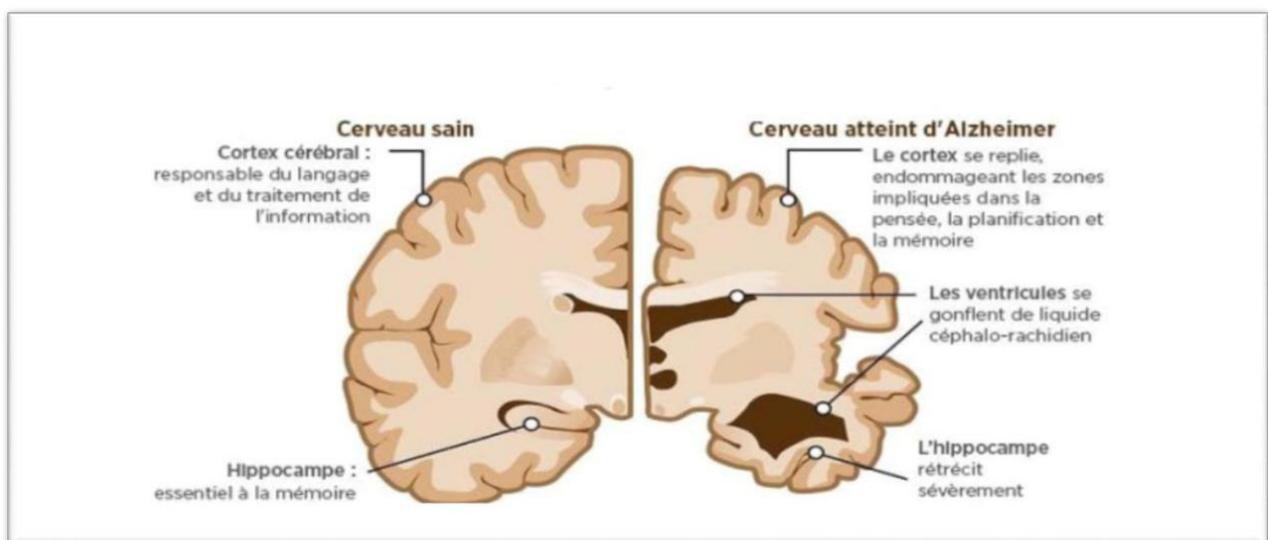


Figure I.10 : Présentation de la maladie d'Alzheimer

Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles de la mémoire prennent un tour particulier, amenant par exemple la personne à oublier des événements familiaux qui la touchent de près. Mais ce glissement est progressif et peut ne pas être perçu par l'entourage, surtout quand la personne « compense » ses difficultés. Les troubles de la mémoire ne sont pas les seuls signes de la maladie. Des changements surprenants dans les habitudes (en particulier dans la gestion de l'argent, les déplacements, l'usage du téléphone, les médicaments), l'incapacité à trouver

ses mots, la confusion dans les lieux et le temps, les difficultés à suivre une conversation, une modification du comportement, sont autant d'indices qui peuvent alerter l'entourage [22].

I.3.7. Le diagnostic de la MA

Le diagnostic de certitude de la MA se fait donc en théorie par examen anatomopathologique.

En pratique, le diagnostic de MA est clinique ; il se fait devant un faisceau d'indices issus de l'interrogatoire, tests cognitifs, examens complémentaires et élimination des diagnostics différentiels, et de manière probabiliste. La phase clinique correspond à l'atteinte des régions corticales associatives entraînant le syndrome aphaso-apraxoagnosique. Les troubles cognitifs sont toujours marqués par une évolution progressive mais continue. On peut constater une dégradation des fonctions mnésiques, avec une désorientation temporo-spatiale, ainsi qu'une atteinte des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner) ainsi que des praxies (capacité à réaliser une activité motrice), des gnosies (capacité à reconnaître des objets) et du langage. Cette détérioration est suffisamment sévère pour avoir un retentissement sur la vie quotidienne du patient, à la différence du vieillissement cérébral normal.

Après quelques années d'évolution, des complications non cognitives dues à la MA peuvent apparaître ; il peut s'agir de troubles psycho-comportementaux (agressivité, anorexie, syndrome dépressif), de troubles de l'équilibre ou de la marche [45], Le facteur de risque le plus important et le mieux identifié dans la MA reste l'âge [46].

L'évolution se fera toujours par une lente et irréversible progression de ces déficiences jusqu'au décès le plus souvent par complications de décubitus.

Les critères de définition médicale de la MA proviennent des classifications du DSM IV (Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorder) [47], et du NINCDS-ADRDA dits de McKhann et al. (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association)

Selon ces deux classifications, la MA est un syndrome caractérisé par l'association de :

- Troubles de la mémoire toujours présents,
- Troubles au minimum d'une autre fonction cognitive (aphasie, apraxie, agnosie,

fonctions exécutives),

- Retentissement sur les activités socioprofessionnelles,
- Evolution avec début progressif et déclin cognitif continu (phases de plateau possibles mais rares),
- Exclusion des autres causes de démence

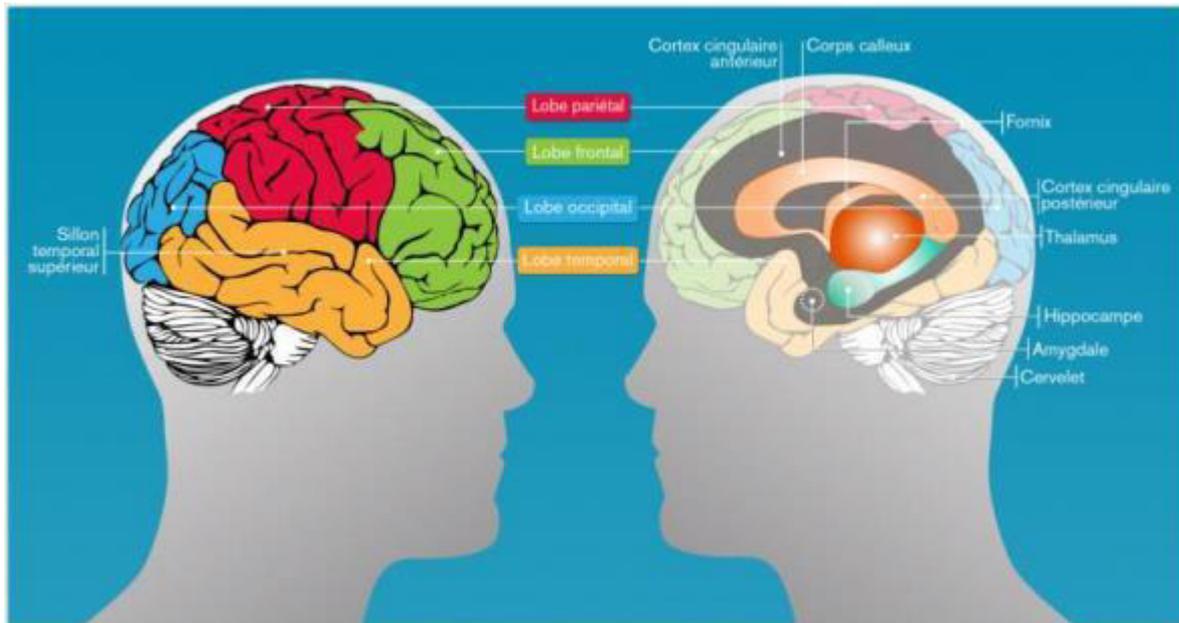


Figure I.11 : Zones du cerveau impliquées dans la mémoire

Des troubles comportementaux, ainsi que des signes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer peuvent aussi apparaître (opposition, agressivité, hallucination [40]).

I.4 Conclusion :

Dans ce chapitre on a consacré à une mise au point bibliographique sur des hétérocycles azotés à cinq chaînons étudiées, les 1, 2,5-thiadiazole et leurs activités biologiques en particulier. D'une part, nous avons souligné quelques points sur les 1,2,5-thiadiazole 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.

Références bibliographiques

- [1] : Christophe Marot, "Conception de Nouvelles Molécules à Activité Sérotoninergique par des Méthodes QSAR et des Etudes de Dynamique Moléculaire de Complexes Ligand/Récepteur," thèse de Doctorat de l'université d'Orléans, Orléans, 47, 1995.
- [2] : L. Graham Patrick, Chimie Pharmaceutique 2e Edition, De Boeck, Paris, 319, 2003.
- [3]: D. Harman, J. Gerontol, Aging, "a theory based on free radical and radiation chemistry," 11, 298-300, 1956.
- [4]: J. R. Roede, D.P. Jones, Environmental and Molecular Mutagenesis, 51, 380, 2010.
- [5]: K. Sachidanandam, S. C. Fagan, A. Ergul, Cardiovascular Drug Reviews, 23, 115, 2005.
- [6]: P. G. Winyard, D. R. Blake, C. H. Evans, Ed. Springer Basel AG, 11, 2000.
- [7]: S. Kawanishi, Y. Hiraku, M. Murata, S. Oikawa, Am. cancer Soc, 32, 822, 2002
- [8]: B. Sharma; A. Verma; S. Prajapati; and U. K. Sharma, International Journal of Medicinal Chemistry, 2013.
- [9]: Neelottama Kushwaha /Int.J. Chemtech. Res. 4, 2, 2012.
- [10]: Recent Advancements in the Synthesis and Pharmacological Evaluation of Substituted 1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives Jitendra Kumar Gupta*, Rakesh Kumar Yadav, Rupesh Dudhe, Pramod Kumar Sharma.

[11]: N.Kushwaha; Swatantra K. S. Kushwaha; A.K. Rai, International journal of Chem Tech research, 4, 517, 2012.

[12]: "Studies On Nitrogen And Sulphur Containing Heterocyclic Compound: 1,3,4 - thiadiazole. Kratika Shrivastava*1, 4, Suresh Purohit2 and Sarita Singha3 Research Scholar, "MJRP University, Jaipur, Rajasthan, India

[13]: S. Srivastava; R. K. Prasad; R. Saini, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 3, 1198, 2014.

[14]: A. Decken, A. Mailman, J. Passmore, J. M. Rautiainen, W. Scherer and E.-W. Scheidt, "A prototype hybrid 7π quinone-fused 1,3,2-dithiazolyl radical, Dalton Trans", 40, 868, 2011.

[15]: Heel, R. C.; Brogden, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. Drugs, 17, 38-55, 1979.

[16]: B. K. Wasson, W. K. Gibson, R. S. Stuart, H. W. R. Williams, C. H. J. Yates, Med. Chem, 15, 651-655. 1972.

[17]: V. Bertini, Pino, F. Angew. Chem. Intern. Ed. Engl., 5, 514, 1966.

[18]: P.A. Koutenti, Molecules. 10 346, 2005.

[19]: P. Hope, L. A. Wiles, Chem. Soc., 1283, 1966

[20]: M. Carmack, L. M. Weinstock, Shew, D. Abstracts, 136th National Meeting of the American Chemical Society, Atlantic City, N. J., September, 37, 1959.

[21]: N. Kushwaha, K. S. K. Swatantra and A. K. Rai, International Journal of ChemTech Research .4, 517, 2012.

[22]: C. W. Rees and T. Y. Yue, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 15, 2247, 1997.

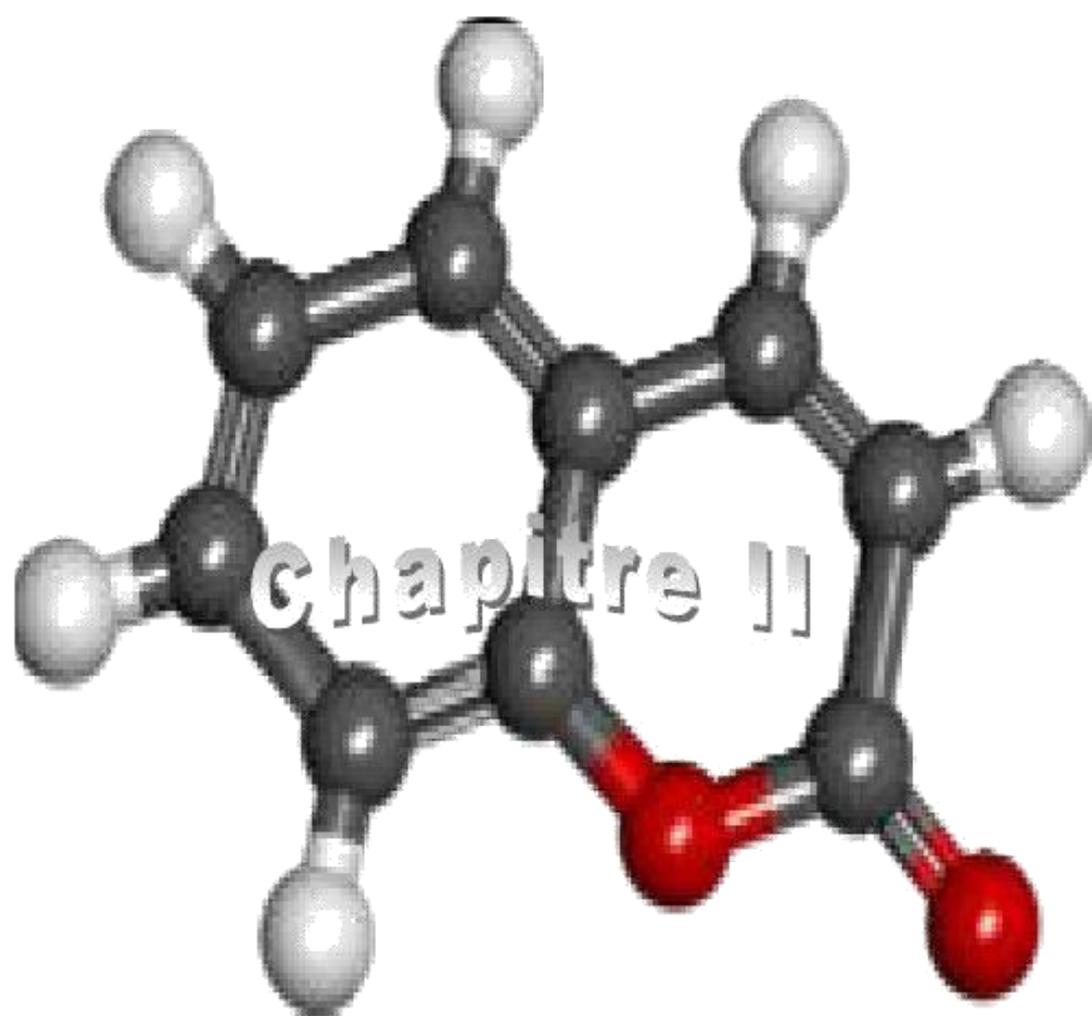
[23]: McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr. CR, Kawas CH, et al, 7, 3, 263-269, 2011.

[24]: Samaras N, Samaras D, Frangos E, Forster A. 9, 387, 1116-9, 2013.

[25]: Haute autorité de santé (HAS) France." Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge [Internet]." 2011.

-
- [26] : “nouvelles avancées sur les ataxies spinocerebelleuses. Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière” 2014.
- [27] : “Qu'est-ce que la maladie d'Alzheimer? Alzheimer's Association” 2019.
Disponible sur: <https://www.alz.org/fr/quest-ce-que-la-maladie-d-alzheimer.asp>.
- [28] : Aloïs Alzheimer “Portraits de médecins” Disponible sur:
<http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/alzheimer.html>.
- [29] : “Historique de la maladie d'Alzheimer. Fondation Vaincre Alzheimer”, Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/historique-maladie-alzheimer/>.
- [30]: World Alzheimer . “Report. The state of the art of dementia research.”, 2018.
- [31] : Wortmann M, E. I. “Prévalence de la maladie d'Alzheimer et des autres formes de démence,”, 2013.
- [32] : “Alzheimer : une maladie neurodégénérative complexe. Inserm”, 2019.
Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiersinformation/alzheimer-maladie>.
- [33] : “Maladie d'Alzheimer : les chiffres de la pathologie.” Fondation Recherche Médicale
Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladiesneurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-en-chiffres>.
- [34] : “Société Alzheimer. Facteurs de risque.”,2018.
- [35] : Prince, M. World Alzheimer Report 2014 Dementia And Risk Reduction An Analysis Of Protective And Modifiable Factors , 2014.
- [36]: High blood pressure and dementia. “Alzheimer's Society “Disponible sur:
<https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-andprevention/high-blood-pressure>.
- [37]: Cholesterol and dementia. Alzheimer's Society Disponible sur:
<https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-andprevention/cholesterol-and-dementia>.

-
- [38]: Kostev, K., Hadji, P. & Jacob, L. "Impact of Osteoporosis on the Risk of Dementia in Almost 60,000 Patients Followed in General Practices in Germany. *J. Alzheimer's Dis*", 65, 401-407 2018.
- [39]: "Société Alzheimer. Facteurs de risque. ", 2018.
- [40] : "Mémoire | Une affaire de plasticité synaptique. Inserm - La science pour la santé", 2019, Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-ensante/dossiers-information/memoire>.
- [41]: "Mediterranean diet and dementia. Alzheimer's Society ", 2019, Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-andprevention/mediterranean-diet-and-dementia>.
- [42]: "Caffeine and dementia. Alzheimer's Society", 2019. Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-andprevention/caffeine-and-dementia>.
- [43] : Minn, Y.-K. et al. "Effect of Physical Activity on the Progression of Alzheimer's Disease: The Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study. *J. Alzheimer's Dis.*" , 66, 249-261, 2018.
- [44]: Lowe V, Lesnick T, Tosakulwong N, Bailey K, Fields J, Shuster L, Zuk S, Senjem M, Mielke M, Clifford J, Rocca W, Miller V, G. C. Estrogen Patch in Newly Postmenopausal Women May Reduce Alzheimer's Risk. *J. Alzheimer's Dis.*"2016.
- [45] : Soto ME, Reynish E, Nourashémi F, et al. Aspects cliniques de la maladie d'Alzheimer. *Presse Med*, 36,1491-9,2007.
- [46]: Chen JH, Lin KP, Chen YC. Risk factors for dementia. *J Formos Med Assoc.* ; 108, 754-64, 2009.
- [47]: American Psychiatric Association. Committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), critères diagnostiques ,Washington DC, Traduction française par JD Guelfi et al. Paris, Masson, 1996.



II .INTRODUCTION :

Aujourd'hui, l'information concernant les séquences en monomères consécutifs et biologiques est en pleine explosion. Cette information est diffusée rapidement et facilement à travers des réseaux informatiques. Le développement de ces réseaux associé à la démocratisation de l'accès aux moyens informatiques et graphiques font que la modélisation a déjà pénétré la plupart des laboratoires qui étudient les macromolécules biologiques. Au sein de l'ordinateur, la présentation d'une molécule consiste en un ensemble de coordonnées atomiques, une liste des liaisons chimiques et un jeu de fonctions de paramètres constituant le potentiel d'interaction [1].

Le comportement des molécules peut être simulé de façon statistique ou dynamique. Cette simulation inclut notamment la flexibilité des molécules en solution, les mécanismes réactionnels, les interactions mises en jeu dans la catalyse enzymatique, la reconnaissance ou la complexation, etc. La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. Elle associée à une représentation infographique des stéréochimies permettant 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.

Ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes MODELISATION Moléculaire la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [2] :

- les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire
- .les méthode semi-empirique

II.2. les méthodes de calcul de la modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire est le terme générique regroupant les méthodes qui permettent de simuler le comportement d'un système de particules. La taille du système étudié peut aller d'une simple molécule diatomique jusqu'à des macromolécules biologiques de plusieurs dizaines de milliers d'atomes.

La modélisation moléculaire peut ainsi permettre de décrire le comportement électronique des atomes et des molécules pour expliquer leurs réactivités, comprendre les processus de repliement d'une protéine ou encore expliquer l'importance de certains acides aminés d'un site catalytique enzymatique. Pour réaliser ce type d'étude, il est nécessaire de déterminer une expression de l'énergie d'interaction des atomes du système moléculaire en fonction de leurs positions relatives. Pour ce faire, les méthodes de modélisation moléculaire reposent entre autres sur deux approches différentes pour évaluer cette énergie d'interaction [3]

Appelées : Mécanique Quantique et Mécanique Moléculaire. La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer la valeur minimale de cette énergie d'interaction correspondante au minimum global [4]

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. La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, en se basant sur la mécanique classique de Newton , 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) [5].

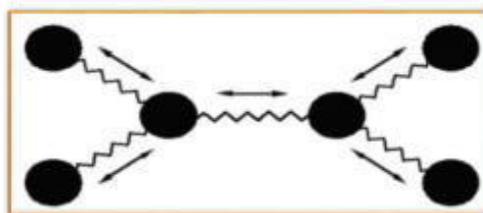


Figure II.1 : Représentation mécanique d'une structure moléculaire

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 mécanique moléculaire est utilisée pour interpréter les données de RMN [5]

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.

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 [6].

II.2.1.1. Champ de force de Mécanique Moléculaire :

Compte tenu de la taille des systèmes étudiés en biologie, l'utilisation de la mécanique quantique n'est pas possible. Les macromolécules sont représentées comme un ensemble d'atomes ponctuels dont les interactions sont décrites par un potentiel semi-empirique ou champ de force.

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire.

Le champ de force exprime réellement à la moyenne les interactions électroniques entre les atomes. Il permet d'accéder à l'hypersurface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la

fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent. La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire.

Les interactions intramoléculaires ne dépendent que des coordonnées internes des molécules c'est-à-dire des liaisons, des angles de valence, et de torsions. En fait pour affiner l'expression du terme potentielle est rendre plus fidèle la description du système, des termes de couplages entre différents atomes ont été introduit. Le potentielle intramoléculaire peut s'écrire de façon générale

$$V_{\text{intra}} = \sum_{\text{liaison}} V_{\text{élongation}} + \sum_{\text{angles}} V_{\text{courbure}} + \sum_{\text{anglesdièdres}} V_{\text{torsion}} + \sum V_{\text{croisé}}$$

Les interactions intermoléculaires prennent en compte les interactions qui n'interagissent pas par des termes de liaison, d'angle de courbure et d'angle de torsion. Le potentiel non liant s'exprime en deux termes : un terme de Van der Walls

et un terme d'énergie électrostatique. On a donc

$$V_{\text{intermoléculaire}} = \sum_{\text{atomes non liés}} V_{\text{van der Walls}} + \sum_{\text{atomes non liés}} V_{\text{électrostatique}}$$

Donc l'énergie stérique s'exprime par l'équation suivante :

$$E = \overbrace{E_{\text{stretching}} + E_{\text{bending}} + E_{\text{torsion}}}^{\text{Énergie entre atomes liés}} + \overbrace{E_{\text{vdW}} + E_{\text{elec}} + E_{\text{hydrogen}}}^{\text{Énergie entre atomes non liés}}$$

✓

Le terme « Stretching » représente l'élongation des liaisons.

✓

Le terme « Bending » représente la variation des angles.

✓

Le terme « Torsion » se rapporte à l'énergie de torsion des angles dièdres.

✓

Le terme « VdW » rend compte des énergies d'interaction non covalente entre atome non liés.

✓

Le terme « Elec » rend compte des énergies d'interaction électrostatiques entre atomes non liés.

✓

Le terme « Hydrogen » rend compte des liaisons d'hydrogènes. [7]

Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permette de reproduire une série de résultats expérimentaux. Un champ doit donc toujours être considéré comme une entité indivisible et il est exclu de combiner les termes et/ou les paramètres de deux champs dans l'espoir d'obtenir un meilleur ensemble. En outre, le paramétrage vise souvent à ce que le champ de forces puisse traiter de manière réaliste une catégorie particulière de composés. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques et de macromolécule, de nucléotides ou encore de complexes organométallique. Il est donc dans un premier temps important de vérifier si le champ choisi est adapté au système à étudier. [8]

➤

Exemples de formulation des termes d'un champ de force : [9]

L'énergie totale E_{totale} (appelée aussi énergie potentielle) d'une protéine est donnée par l'équation suivante :

$E_{totale} = E_{atomes\ liés\ covalamment} + E_{atomes\ non\ liés\ covalamment} = [E_{stretch} + E_{bend} + E_{torsion} + E_{improper}] + [E_{VdW} + E_{elec}]$ (en N.m ou J)

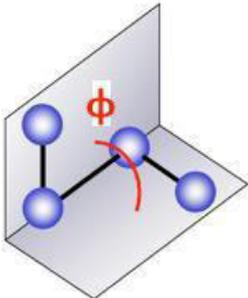
Estretch : l'énergie d'élongation (ou de tension "bond stretching") d'une liaison par rapport à sa distance d'équilibre est une fonction quadratique

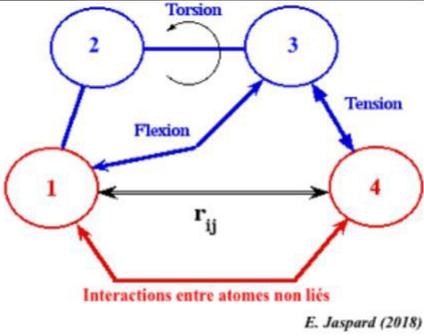
$$E_{elongation} = \frac{1}{2} \sum_i K_{d,i} (d_i - d_{0,i})^2$$

d_i : distance entre les atomes liés

$d_{0,i}$: distance d'équilibre standard pour la liaison i .
Exemple : 1,53 Å pour C-C.

$K_{d,i}$: constante de force d'élongation de la liaison i

		(exemple : $K_{\theta,i} = 3,16 \cdot 10^5$ kJ.mol ⁻¹ .Å ⁻²)
E _{bend} : l'énergie de déformation angulaire ou de courbure des angles ("angle bending") par rapport aux angles de valence standard est une fonction quadratique	$E_{\text{déformation}} = \sum_i K_{\theta,i} (\theta_i - \theta_{0,i})^2$	<p>θ_i : angle entre les liaisons</p> <p>$\theta_{0,i}$: angle de valence standard d'un atome donné.</p> <p>Exemple : 109°C pour -C - C.</p> <p>$K_{\theta,i}$: constante de force de déformation angulaire (exemple : $K_{\theta,i} = 6,33 \cdot 10^2$ kJ.mol⁻¹.deg⁻²)</p>
<p>E_{torsion} : énergie de torsion diédrale ("bond rotation - dihedral torsion")</p> 	$E_{\text{torsion}} = \sum_i \frac{V_{n,i}}{2} [1 + \cos(n_i \phi_i - \delta)]$	<p>Un angle dièdre est l'angle entre les plans formés par 2 séries de 3 atomes, ayant 2 atomes en commun.</p> <p>Φ_i : angle de torsion dièdre entre les liaisons</p> <p>δ : angle de phase du dièdre</p> <p>$V_{n,i}$: constante de force de torsion (en kJ.mol⁻¹)</p> <p>n_i : périodicité de la rotation (ordre de la série de Fourier). Souvent, $n = 1, 2, 3$ ou 4.</p>
E _{improper} : énergie de torsion diédrale impropre	$E_{\text{improper}} = k_{\text{improper}} (\omega - \omega_0)^2$	<p>Un type d'angles dièdres (appelé dièdre impropre, "improper dihedral") est utilisé pour forcer les atomes à rester dans un plan ou pour empêcher une configuration de chiralité opposée.</p>

<p>Schéma ci-contre : interactions entre 2 atomes non liés covalamment.</p> <p>L'énergie totale de rotation autour d'une liaison est la somme :</p> <p>de l'énergie de torsion proprement dite de l'énergie de van der Waals et de l'énergie d'interaction électrostatique impliquant les atomes non liés qui changent de position après cette rotation.</p>		<p>Cette interaction est responsable de l'encombrement stérique qui joue un rôle important dans la géométrie des protéines.</p> <p>Cette interaction résulte de l'attraction de van der Waal et de [l'attraction/répulsion] électrostatique qui s'exercent sur ces deux atomes.</p>
<p>EVdW : énergie des interactions de Van der Waals entre atomes non liés covalamment ("non-bonded interactions").</p> <p>Elle est exprimée en général sous la forme d'un potentiel de John Lennard-Jones (dispersion et de répulsion) ou d'un potentiel de Buckingham)</p>	$E_{\text{van der Waals}} = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left[\frac{A_{i,j}}{d_{i,j}^{12}} - \frac{B_{i,j}}{d_{i,j}^6} \right]$	<p>$d_{i,j}$: distance entre les atomes non liés i et j $A_{i,j}$: paramètres du champ de force lié à la répulsion entre les atomes i et j $B_{i,j}$: paramètres du champ de force lié à l'attraction entre les atomes i et j Le rayon de van der Waals correspond à la distance minimale entre les 2 atomes. Exemples : H = 1,2 Å, O=1,4Å, N=1,5Å, P = 1,9 Å.</p>

<p>Eelec : énergie des interactions électrostatiques entre atomes non liés covalamment. Elle est exprimée en utilisant un potentiel Coulombien.</p> <p>Ce terme augmente avec la polarité des liaisons chimiques et peut être particulièrement important, par exemple dans le cas de molécules qui contiennent des hétéroatomes.</p>	$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon d_{ij}}$	<p>d_{ij} : distance entre les atomes i et j</p> <p>q_i et q_j : charge partielle des atomes non liés i et j.</p> <p>Les charges partielles atomiques sont calculables pour de petites molécules en utilisant une méthode quantique ab initio ou semi-empirique (exemple : MOPAC et AMPAC)</p> <p>ϵ : permittivité du milieu = constante diélectrique de l'environnement (le solvant ou la molécule elle-même).</p> <p>Exemples : $\epsilon = 78$ pour l'eau; $\epsilon = 1$ pour le vide.</p>
<p>Exemple d'une autre formulation de Eelec : potentiel de Coulomb avec une longueur de criblage de Debye (λ_D) appliquée à tous les résidus avec des charges non nulles q_i</p>	$\sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_d} \exp\left[-\frac{d_{ij}}{\lambda_D}\right]$ <p>Avec : $\lambda_D = \sqrt{\frac{[\epsilon_d\epsilon_0 k_B T]}{2N_A e^2 I}}$</p>	<p>λ_D : longueur de Debye</p> <p>k_B : constante de Boltzmann; T : température</p> <p>N_A : constante d'Avogadro;</p> <p>e : charge élémentaire</p> <p>I : force ionique (en M)</p> <p>ϵ_0 : permittivité dans le vide; ϵ_d : constante diélectrique (souvent égale à 80)</p>
<p>Le nombre de termes, leur complexité, leur sophistication dépendent des auteurs qui développent un champ de force. Les champs de force les plus récents sont plus sophistiqués et incluent des termes mixtes qui tiennent compte des interdépendances des différents types d'interactions. Liste de champs de force.</p> <p>Description du champ de force Gromacs.</p>		

Tableau I.1. Exemples de formulation des termes d'un champ de force

II.2.2.Méthodes de la mécanique quantique :

II.1.2.1.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. 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

La fonction d'onde Ψ de l'atome d'hydrogène décrit l'état de l'électron (état fondamental ou état excité) et est liée au niveau d'énergie de celui-ci. La fonction dépend uniquement de trois nombres quantiques : n, l, m (et surtout pas du spin !). Les différentes fonctions d'onde possibles (selon les valeurs de n, l, m) sont appelées des orbitales. Ainsi, l'équation de Schrödinger en fonction de ces valeurs peut se noter :

$$\hat{H}\Psi_{n,l,m}(x, y, z) = E_n \Psi_{n,l,m}(x, y, z)$$

$$E_n = \frac{-13,6}{n^2} \text{ eV}$$

La fonction d'onde est une solution de l'équation de Schrödinger et est donc le résultat de l'interaction entre l'électron et le noyau (terme d'énergie potentielle), et le mouvement de l'électron (son énergie cinétique) en tenant compte du caractère quantique de l'électron.

La fonction en elle-même est complexe et n'a pas de signification physique. En revanche,

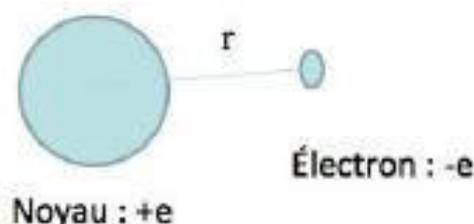


Figure II.1. L'atome d'hydrogène en mécanique quan

II.2.2.2. Les méthodes ab initio :

Les méthodes ab initio cherchent à prédire les propriétés des matériaux, par la résolution des équations de la mécanique quantique, sans utiliser des variables ajustables. Parmi les méthodes ab initio, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une reformulation du problème quantique à N corps en un problème portant uniquement sur la densité électronique. Aujourd'hui, la DFT constitue l'une des méthodes les plus utilisées pour les calculs quantiques de structure électronique du solide, car la réduction du problème qu'elle apporte permet de rendre accessible au calcul l'état fondamental d'un système comportant un nombre important d'électrons. C'est donc une méthode de choix pour l'étude des propriétés physiques de l'état fondamental des solides. Nous avons utilisé dans ce manuscrit pour les équations de la mécanique quantique les unités atomiques, ce qui donne des énergies en Hartree. [10]

II.1.2.2 Méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Comme nous l'avons dit, il existe de nombreuses approximations de la fonctionnelle d'échange-corrélation ; elles sont désignées dans Gaussian par un groupe de lettres (souvent les initiales des auteurs) dont la première partie désigne la méthode de calcul de l'échange et la deuxième la celle de la corrélation [11]

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 et montrent une grande précision dans le calcul de l'énergie. Le principal avantage de la DFT est l'économie du temps de calcul [6]

II. 1.3 Méthodes semi-empiriques :

Dans les méthodes ab-initio le quasi-totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothaan. Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétrée par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont

très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les méthodes semi-empiriques ne considérant que les électrons de la couche de valence, les électrons des couches internes sont incluses dans le cœur nucléaire.

CNDO/2 : (Complète Neglect of Differential Overlap/version 2) 1ere méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.

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.

MINDO/3 : Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes instables et sous-estime celle des molécules contenant des atomes

MNDO : voisins ayant des paires libres. (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) 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.

AM 1 : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.

PM 3 : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.

SAM 1 : (Semi-ab-initio Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique [12]

II.2.3. Dynamique Moléculaire :

La dynamique moléculaire permet d'avoir une description temporelle du comportement d'un système en s'appuyant sur la connaissance de la fonction énergie potentielle et la résolution de l'équation du mouvement de Newton pour chacun des atomes constituant le système étudié. On obtient ainsi un ensemble de "trajectoires atomiques" qui va spécifier comment les positions et les vitesses des atomes du système varient au cours du temps auquel correspond un ensemble de conformations successives du système.

II.2.3.1 Description d'un protocole :

Nous avons travaillé dans l'ensemble microcanonique NVE ou N : nombre d'atomes N, V : volume et E : énergie du système, doivent rester constants au cours de la simulation de dynamique moléculaire.

Les cinq phases principales nécessaires pour réaliser ce type d'étude sont :

II.2.1.1. Préparation du système :

La première étape, primordiale, consiste à obtenir un fichier renfermant les coordonnées de l'ensemble des atomes du système. Dans le cas d'une étude en solvant explicite, il est nécessaire de plonger la molécule dans le solvant puis de retirer les molécules de solvant dans l'environnement proche du soluté. Dans le cas de l'eau, toutes les molécules aqueuses dont l'atome d'oxygène est situé à moins de 2,8 Å d'un atome lourd du soluté sont supprimées.

II.2.1.2. Minimisation :

Pour une solvataion implicite, le système est simplement minimalisé par l'utilisation successive des deux méthodes SD et GC. Dans le cas d'une solvataion explicite, le protocole est plus élaboré. Les minimalisations s'effectuent successivement : sur le soluté

seul (le solvant étant fixe), puis sur le solvant seul (le soluté étant fixe). Ces 2 étapes sont répétées une deuxième fois puis, le système soluté solvant est minimalisé dans son ensemble, sans aucune contrainte. La structure finale obtenue correspond à un point minimum de l'hypersurface d'énergie potentielle pour une température théorique de 0 K.

II.2.1.3. Chauffage :

Cette étape permet l'apport progressif et uniforme d'énergie cinétique (E_{cin}) au système pour atteindre la température de simulation souhaitée qui est le plus souvent 300 K. A intervalles de temps réguliers, on attribue aléatoirement selon une distribution de Boltzmann, une vitesse à chacun des N atomes du système. La température est directement reliée aux vitesses par la relation :

$$E_{cin} = \sum 1/2 m_i v_i^2 = 3N/2 k_B T$$

Avec v_i : la vitesse de l'atome i , m_i : sa masse, k_B : constante de Boltzmann et T : température absolue.

II.2.1.4. Equilibrage :

Une fois la température désirée atteinte, il est nécessaire d'équilibrer le système, c'est à dire stabiliser l'énergie totale et par conséquent la température.

Dans nos simulations, nous avons eu recours à deux étapes d'équilibrage :

- ✓ dans la première, on laisse évoluer le système librement tout en surveillant l'énergie totale que l'on stabilise en jouant sur la température par l'intermédiaire des vitesses comme durant la phase de chauffage;
- ✓ Dans la seconde étape d'équilibrage, le contrôle de l'énergie totale est également effectuée via la température, mais avec un contrôle par "réajustement", la température ne devant pas s'écarter de ± 10 K par rapport à la température définie.

II.2.1.5. Production :

Durant la phase de production, le système évolue librement, sans contrainte. C'est cette phase qui donne la trajectoire de simulation de dynamique moléculaire proprement dite et qui va

servir à l'analyse du comportement du système. Pour vérifier qu'elle est correcte, il faut au minimum surveiller la stabilité du système par l'intermédiaire de l'énergie totale et de la température. Si l'une de ces grandeurs ne reste pas constante, c'est-à-dire que sa valeur dérive, cela signifie qu'il y a eu une erreur ou une incompatibilité entre les paramètres de simulation utilisés, par exemple : la phase d'équilibrage a été trop courte ou bien le pas d'intégration n'est pas adapté.

II.3 Analyse Conformationnelle :

La plus part des programmes modernes de mécanique moléculaire ont une interface graphique qui permet à l'utilisateur d'entrer la structure d'une molécule et de minimiser son énergie dans cette conformation. Cependant la conformation obtenue n'est pas nécessairement la structure de plus basse énergie ce qui lui confère une stabilité relative. En effet, il est tout à fait possible que la structure minimisée ait une énergie fortement élevée par rapport au minimum global ce qui lui donne peu d'intérêt pratique. L'analyse conformationnelle est une méthode qui permet de calculer l'énergie relative associée à la conformation d'une molécule. Son but est donc de trouver le plus de minima possible et de calculer la population de Boltzmann. Cette dernière nous renseigne sur la population des niveaux occupés à une température donnée.

$$\left. \begin{array}{l} N_i = N_0 \exp(-E_i/KT) \\ N_j = N_0 \exp(-E_j/KT) \end{array} \right\} \Rightarrow N_i/N_j = \exp(-\Delta E_{ij}/KT)$$

E_i : Energie de la molécule.

K : Constante de Boltzmann ($K=1.38 \times 10^{-23} \text{J/K}$).

T : Température (Kelvin).

Les molécules flexibles présentent un nombre considérable de conformations différentes, mais les plus importantes sont celles ayant une énergie libre suffisamment basse pour qu'elles puissent être peuplées à des températures raisonnables. Les propriétés physiques

observées d'une molécule fortement flexible ne résultent pas d'un seul état de conformation globale optimale, mais plutôt d'une distribution d'états représentant diverses régions de modèles les plus réussis utilisés en chimie computationnelle est la surface d'énergie potentielle, Potential Energy Surface « PES ».

C'est une représentation remarquable des molécules individuelles, des complexes moléculaires et des interconversions conformationnelles. Elle permet aussi, de faire le lien entre les concepts chimiques clés et les caractéristiques géométriques de base des surfaces. Dans le cas de l'analyse conformationnelle, les minima et les points de selle sur la PES sont les caractéristiques les plus importantes. Les minima correspondent à des conformations d'énergie minimale et les points de selle à des états de transition associés à des interconversions conformationnelles. En analyse conformationnelle, un grand nombre de géométries de départ de haute énergie sont générées, minimisées et stockées. Pour que la recherche soit fiable, les géométries de départ brutes doivent

l'espace conformationnelle. Cette réalisation a profondément influencé les croyances concernant le comportement des macromolécules biologiques. Pour cette raison, il est important de trouver tous les conformères de basse énergie de la molécule étudiée.

Un des couvrir toute la surface d'énergie potentielle : dans le cas contraire, on n'est pas sûr de trouver tous les minima.

De nombreuses méthodes de recherche conformationnelle sont décrites dans la littérature. Parmi elles, on trouve celles qui sont destinées au traitement des petits cycles, des peptides acycliques et des molécules organiques [38-39-40], D'autre part, les petites protéines, les polymères et les hydrates de carbone. L'analyse conformationnelle permet de trouver les minima et les points de selle et d'identifier les interconversions impliquant des petites barrières énergétiques. Pour cela il faut générer un ensemble de structures d'essai, et passer à la minimisation ensuite. Dans un système moléculaire sans contrainte et avec un nombre d'atomes n , le nombre de degrés de liberté est égal au nombre de coordonnées internes c'est à dire $3n-6$. Lors de la minimisation de l'énergie, l'ensemble des structures d'essai est généré en faisant varier les n degrés de liberté les plus flexibles à savoir les angles dièdres. De façon générale, pour les liaisons simples, la Modification d'un angle dièdre coûte moins cher en Kcal/mol que la déformation d'un angle de valence qui, à son tour, est plus facile que l'élongation d'une liaison. On dit que les angles

dièdres sont plus mous que les autres coordonnées internes . Pour pouvoir faire varier tous les angles dièdres d'une molécule, on dresse une grille pour obtenir toutes les possibilités combinatoires. Ainsi, une molécule avec trois angles dièdres va générer 216 conformations si l'incrément d'angle est de 60° c'est à dire 63. Pour une molécule ayant six angles dièdres on atteindra déjà 46656 conformères, tandis qu'avec neuf angles on arrive à plus de 10 millions de conformations possibles .

La recherche et la localisation des structures des états d'équilibre et de transition sur l'hypersurface d'énergie potentielle d'un système moléculaire sont nécessaires pour la détermination des propriétés thermodynamiques et cinétiques, de même que pour l'interprétation de spectres de vibration et de rotation. Des techniques spéciales d'optimisation de géométrie ont été élaborées pour cela [13]

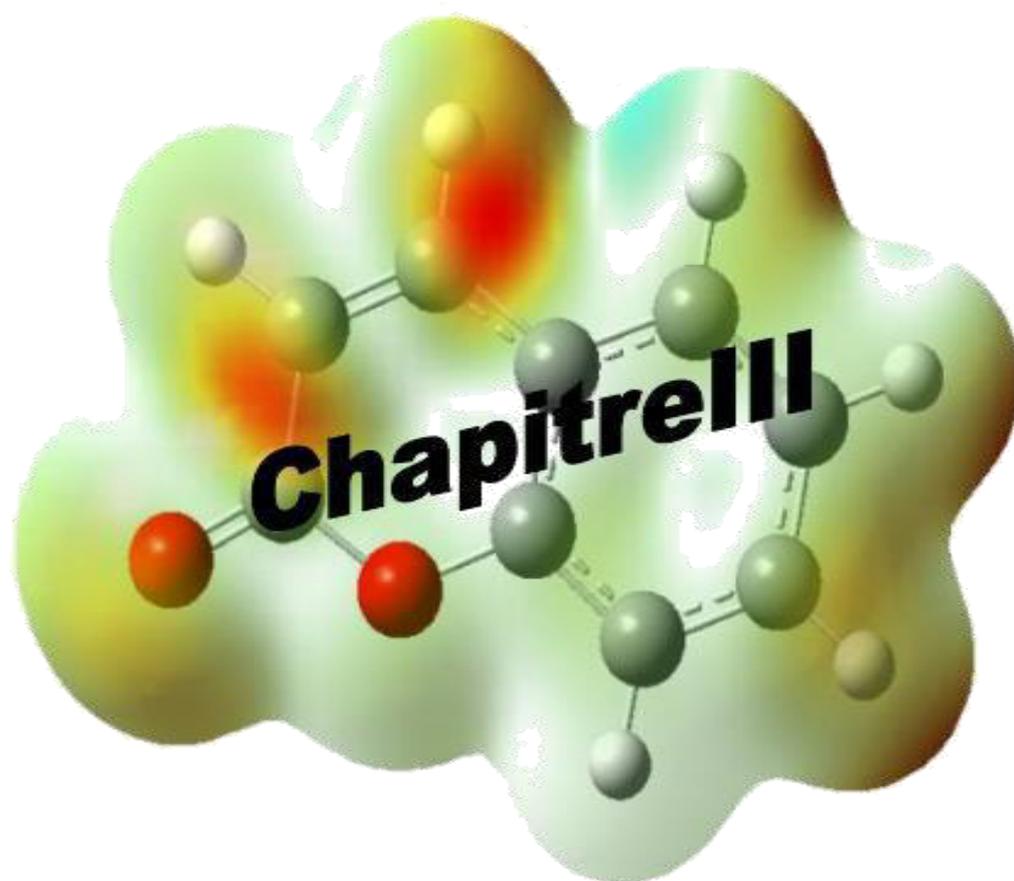
Références bibliographiques

- [1] :G. R. Brubaker, D. W. Johnson, coord. Chem. Rev., 1, 53, 1989
- [2] :S. Ghalem, Thèse de doctorat, Université Denis Diderot Paris VII- France, 199
- [3] :M.R.Malachowski ,L.J.Tomlinson, M.J.Parker, T.D.Davis, Polyhedron ,17, 8 , 1289 , 1998.
- [4] :Med.El kodadi, Thèse de doctorat, Université Mohamed Premier-Oujda, 2005.
- [5] :N. I. Zhokhova, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, A. N. Zefirov, N. S. Zefirov, Russ. Chem. 52: 1061-1065, 2003 .
- [6] :KHELFA Nedjla . « Mémoire de fin d'étude en Master Intitulé Analyses multivariées (Drug likeness, SAR, QSAR) des relations structure-activité d'une série de dérivés de 1,3,5-triazine ». Université Med Khider Biskra . 2018-2019
- [7] :B. R. Brooks, R. E. brucoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, J. Comp. Chem, 4, 187,1983.
- [8] :I. K. Roterman, M. H. Lambert, K. D. Gibson, H.A. Scheraga, J. Biomol. Struct. Dyn, 7, 421, 1989.
- [9] <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/9BioinfoSTRUCTURALE/1MecaniqueMoleculaire/1MecaniqueMoleculaire.htm>
- [10] : V. TRINITE Etude « ab initio et simulation à l'Echelle atomique des transitions de phase du titane ».Thèse de Doctora de l'Ecole Polytechnique ;29 Jul 2010

[11] : <https://www.lct.jussieu.fr/pagesperso/chaquin/DFT.pdf>

[12] L. Nygaard, D. Christen, J. T. Nielsen, E. J. Pedersen, O. Smerleng, E. Vestergaard, G. O. Sorensen, J. Mol. Structure, 22, 401, 1974,.

[13] : Bouchareb née Lebbad Fatima. « Contribution à l'étude de la stabilité des Complexes de « métaux-pyrazoles » par modélisation Moléculaire ». Université Abou-Bakr Belkaid de Tlemcen. 2011



CHAPITRE III : Étude structurale et Électronique du noyau de base : 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés, en utilisant plusieurs méthodes quantiques.

2019/2020

III.1. Introduction :

Les méthodes de chimie informatique (ou la chimie computationnelle) 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 [1].

C'est le développement de la théorie de Huckel en 1931 qui a marqué le point de départ de la modélisation théorique de la réactivité. A présent, deux théories sont largement utilisées par les chimistes : la théorie des orbitales frontières qui dérivent de la théorie des orbitales moléculaires et la théorie conceptuelle de la fonctionnelle de la densité. Au cœur de ces modèles se trouve l'énergie d'interaction entre deux partenaires chimiques qui s'approchent l'un de l'autre et se perturbent mutuellement. En ce sens, ils visent à prédire le résultat d'une réaction chimique à partir des propriétés de ses réactants. Ces modèles ont conduit à la définition de divers indices de réactivité, et qui peuvent être évalués à partir des méthodes de chimie quantique [2].

La modélisation moléculaire est l'investigation des structures et des propriétés moléculaires, utilisant la chimie calculatoire sur ordinateur et les techniques de visualisation graphique afin de donner une représentation tridimensionnelle plausible dans des circonstances définies [3].

Dans les méthodes de chimie quantique [4]. La théorie de la fonctionnelle de la densité, est une méthode, maintenant standard, acceptée par la communauté de chimie théorique. Il s'agit d'un outil d'étude fiable des réactions chimiques impliquant aussi bien des molécules à couches fermées que des molécules à couches ouvertes (espèces possédant un ou plusieurs électrons célibataires). Il est ainsi possible de caractériser des réactifs, des produits et des états de transition, c'est à dire des mécanismes réactionnels, pour une grande variété de composés grâce à cette méthode [5].

CHAPITRE III : Étude structurale et Électronique du noyau de base : 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés, en utilisant plusieurs méthodes quantiques.

2020/2021

Les méthodes de corrélation ab initio coûteuses sont requises pour l'obtention des propriétés Physiques et chimiques hautement précises pour les molécules construites à partir d'éléments électronégatifs, la méthode de la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) offre une alternative De méthode computationnelle moins coûteuse qui pourrait relativement gérer des molécules larges [6].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conceptualisation rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés et la structure moléculaire des molécules connues permet au scientifique de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation tel que le produit final aura un ensemble sur mesure de propriétés prédéfinies 7 .

III.2 Comparaison structurale et électronique du noyau de base :

III.2.1 Etude du noyau de base de 1, 2,5-thiadiazole :

Dans cette partie nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques de la conformation privilégiée du noyau de base de 1, 2,5-Thiadiazole qui est présenté dans les figures suivantes :

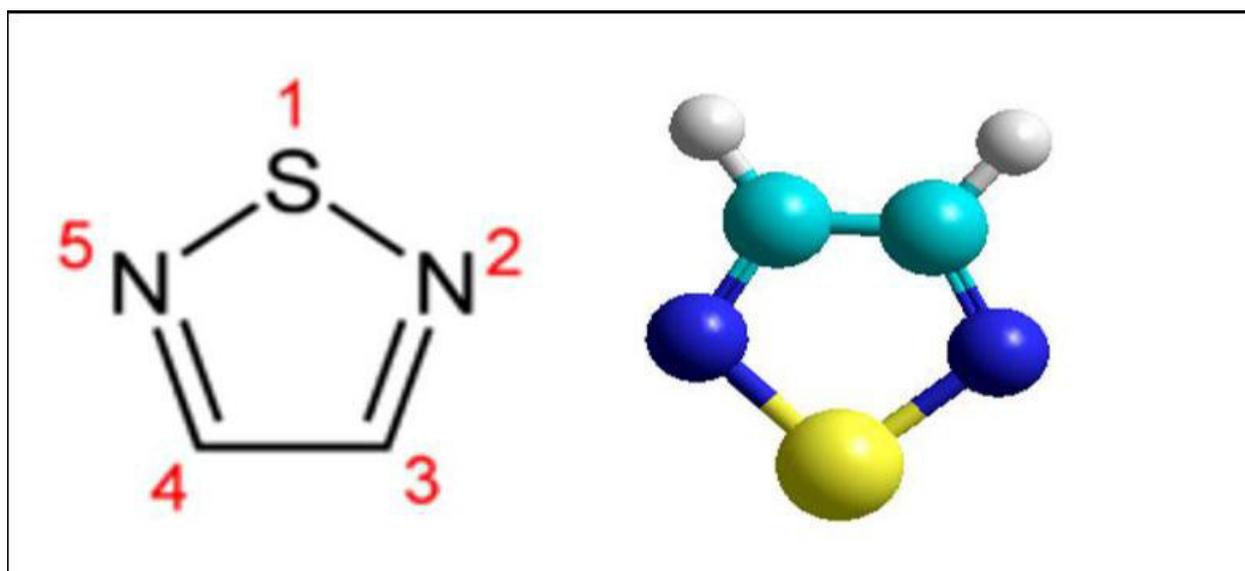


Figure N°III-01 : noyau de base 1, 2,5-thiadiazole.

CHAPITRE III : Étude structurale et Électronique du noyau de base : 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés, en utilisant plusieurs méthodes quantiques. 2020/2021

L'objectif de notre étude est de calculer les caractéristiques structurales et électroniques avec des différentes méthodes de calcul théorique et d'obtenir une éventuelle similitude entre les résultats de calcul obtenue les résultats expérimentaux [8].

Les calculs pointent les caractéristiques suivantes :

- ✓ Les distances entre les atomes liés (*tableau III-1*).
- ✓ Les angles de valence formés par trois atomes liés (*tableau III-2*).
- ✓ Les angles dièdres formés par quatre atomes successifs (*tableau III-3*).
- ✓ Les charges de chaque atomes par la méthode DFT et méthode Ab-initio

(*Tableau III-4*).

Méthodes de calcul utilisées :

Les molécules ont été optimisées initialement par logiciel Hyperchem 8.03. Structure de 1, 2,5-thiadiazole et ses dérivés ; d'abord ont été optimisées par 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 $0,1 \text{ kcal. mol}^{-1}$ [9].

Ensuite dans l'étape suivante, nous avons effectué des calculs d'optimisation de géométrie du 1,2,5 thiadiazole. Nous nous sommes basés sur la méthode ab initio de type Hartree-Fock (HF) [10]. et la théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais : DFT / Density Functional Theory) avec la fonctionnelle B3LYP [11]. 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.

**CHAPITRE III : Étude structurale et Électronique du noyau de base :
1,2,5-thiadiazole et ses dérivés, en utilisant plusieurs méthodes quantiques.**
2020/2021

Tableau N°III-01 : Valeurs calculées de longueur de liaison, les angles de valence de 1, 2,5-Thiadiazole.

	paramètres	Ab initio/HF		DFT/B3LYP		EXP [12], [13]
		6-31G++ (d, p)	6-311G (d, p)	6-31G++ (d, p)	6-311G (d, p)	
Longueur de liaison (Angstrom)	S1-N2	1.774	1.770	1.651	1.663	1.630
	S1-N4	1.774	1.770	1.653	1.663	1.630
	N2-C3	1.281	1.280	1.392	1.394	1.327
	N4-C5	1.281	1.280	1.393	1.394	1.327
	C3-C5	1.358	1.355	1.474	1.475	1.417
	C3-H6	1.068	1.066	1.056	1.057	1.081
	C5-H7	1.068	1.066	1.056	1.057	1.081
Angle de valence(°)	N5-S1-N2	91.983	92.076	93.44	94.309	99.4
	S1-N2-C3	108.75	108.663	109.08	100.924	106.5
	S1-N4-C5	108.75	108.663	109.08	100.924	106.5
	N2-C3-C5	115.256	115.299	120.045	121.902	113.8
	C3-C5-N4	115.256	115.299	120.043	121.902	113.8
	H6-C3-C5	124.284	124.47	126.245	126.414	126.3
	N2-C5-H6	120.46	120.231	122.905	122.358	120.0

Tableau N°III-03 : Charge nette atomique de 1, 2, 5-thiadiazole.

Atomes	ab initio/HF		DFT/B3LYP	
	6-31G++ (d, p)	6-311G (d, p)	6-31G++ (d, p)	6-311G (d, p)
S1	0.549	0.501	0.091	0.253
N2	-0.509	-0.574	-0.027	-0.103
C3	0.042	0.055	0.199	0.007
N4	-0.509	-0.574	-0.027	-0.103
C5	0.042	0.055	0.199	0.007
H6	0.276	0.229	0.181	0.016



INTERPRETATIONS DES RESULTATS OBTENUS

A partir des résultats obtenus, on peut noter une bonne corrélation entre les valeurs calculées (par 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.

CHAPITRE III : Étude structurale et Électronique du noyau de base : 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés, en utilisant plusieurs méthodes quantiques.

2020/2021

L'efficacité des méthodes théoriques utilisées dans les calculs peuvent être évaluée par comparaison des résultats obtenus avec les résultats expérimentaux [14].

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

❖ **Pour les distances atomiques :**

- ★ l'écart varie de [0.013Å à 0.144Å] entre les résultats obtenus par les deux bases de la même la méthode **Ab initio** et les valeurs expérimentales.
- ★ l'écart varie de [0.024Å à 0.065Å] entre les résultats obtenus par les deux bases de la même par la méthode **DFT** et les valeurs expérimentales.

Les résultats obtenus par la méthode DFT sont les plus proches aux résultats expérimentaux.

❖ **Pour les angles de valence**

- ★ L'écart varie de [0.231° à 7.417°] entre les résultats obtenus par les deux bases de la même la méthode **Ab initio** et les valeurs expérimentales.
- ★ L'écart varie de [0.055Å à 8.102Å] entre les résultats obtenus les deux bases de la même par la méthode **DFT** 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'écarte varie de 0.095° à 0.482° entre les résultats obtenus par la méthode Ab-initio et DFT pour la base 6-31G++ (d, p).
- ★ L'écarte varie de 0.048° à 0.471° 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 0.048° à 0.482° entre les résultats obtenus par DFT et Ab-initio.

Les résultats obtenus par la méthode DFT sont proches des résultats expérimentaux, donc on peut déduire que la méthode DFT avec la base 6-31G ++ (d, p) est la meilleure

CHAPITRE III : Étude structurale et Électronique du noyau de base : 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés, en utilisant plusieurs méthodes quantiques.

2020/2021

Méthode pour calculer notre étude sur les propriétés structurales et électroniques de la molécule de **1.2.5-thiadiazole**.

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 S, C2, C4 et C6 ont des charges positives ce qui privilège l'attaque nucléophile.

Tableau III.4 : Charges de Mulliken par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-31G++ (d, p).

Atomes	DFT/B3LYP
	6-31G ++ (d, p)
S1	0.091
N2	-0.027
C3	0.199
N4	-0.027
C5	0.199
H6	0.181

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)

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 [15].

CHAPITRE III : Étude structurale et Électronique du noyau de base : 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés, en utilisant plusieurs méthodes quantiques.

2020/2021

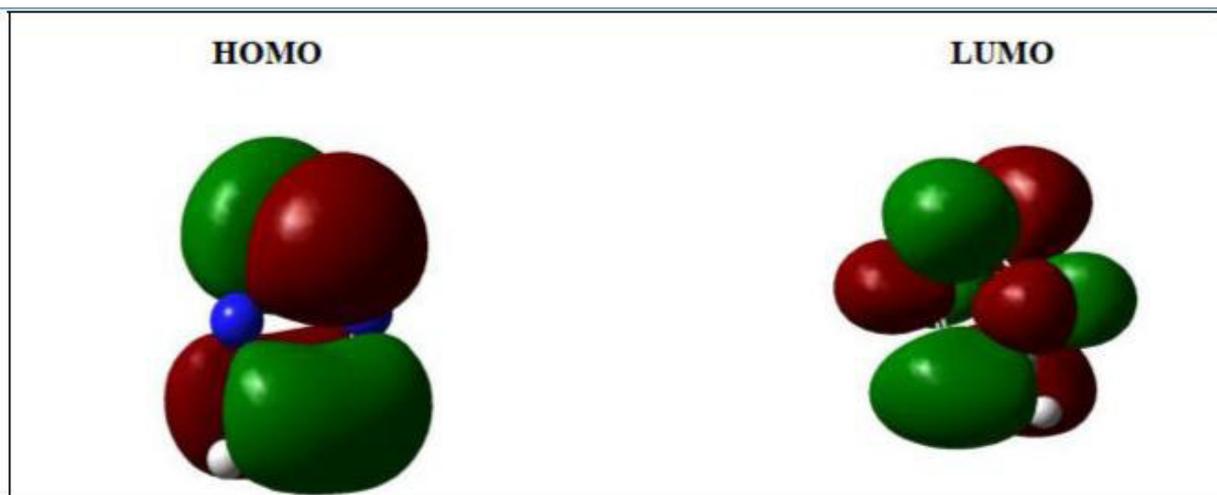


Figure III.2 : Les orbitales frontières HOMO et LUMO du noyau de base 1, 2,5-thiadiazole.

Les orbitales frontières HOMO et LUMO de l'état fondamental du 1, 2,5-thiadiazole sont représentées dans la figure III.2. Nous pouvons constater que l'orbitale moléculaire HOMO se concentre principalement sur l'atome S1 et sur C3 et C4 du cycle 1, 2,5-thiadiazole avec une certaine délocalisation le long des liaisons S1-N2, S1-N5 et C3-C4 tandis que l'orbitale moléculaire LUMO se répartit sur toute la molécule. Cette distribution des orbitales a montré l'existence de la délocalisation des électrons π dans le système conjugué frontières de la molécule.

III.3. Conclusion

On a réalisé une comparaison structurale et électronique avec les différentes méthodes théoriques (ab initio/HF et DFT/ B3LYP) et on a remarqué après la comparaison, qu'il y a une similitude entre les résultats de calcul obtenus par les différentes méthodes.

Par comparaison entre les résultats du calcul et les résultats expérimentaux, on a trouvé une similitude entre les résultats obtenus. La méthode (DFT) est la méthode la plus appropriée pour faire des calculs sur le noyau de 1,2,5-thiadiazole puisque les résultats obtenus par la méthode **DFT** sont **plus proche** aux **résultats expérimentaux** donc c'est la meilleure méthode la plus appropriée pour notre étude.

CHAPITRE III : Étude structurale et Électronique du noyau de base : 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés, en utilisant plusieurs méthodes quantiques.

2020/2021

On a trouvé que :

- ✓ le 1,2,5-thiadiazole à une structure plane parfaite.
- ✓ Il y a une symétrie(C_{2v}) dans la structure du noyau de base 1,2,5-thiadiazole.

Références bibliographiques

[1]: W. Hehere, "Practical Strategies for Electronic Structure Calculations, Wave functions, Inc, Irvine California" , 1995.

[2] : J. Debord, " Introduction à la modélisation moléculaire", 37-41, 2004.

[3]: R. Terreux, "UE6-Cycle de vie du médicament, Conception rationnelle : université Lyon 1, Faculté de Pharmacie (ISPB) Département pédagogique des Sciences Physico-Chimiques et Pharmacie Galénique 8 avenue Rockefeller, 36373 Lyon Cedex 08, France".

[4] : A. thématique, "Modélisation des propriétés de molécules : pratique du logiciel Gaussien" Reims, 2009.

[5]: J.M. Frisch et al, "Gaussian 03, Revision B.05, Gaussian, Inc, Wallingford CT", 2004.

[6]: E. R. Davidson, "Quantum theory of matter: introduction," Chemical Reviews, 91,649, 1991.

[7]: H.R. Allcock, Science, 225, 1106, 1992.

[8]: J.S. Kwiatkowski, J. Leszczyński and I. Teca, J. Mol. Struct. 451, 436-437, 1997

[9]: J. Smith, M. Karplus, J. Amer. Chem. Soc. 114, 801-812, 1992.

[10]: G. Boucekkine, "Méthodes de la chimie quantique : Techn. Ing", 6050, 2007.

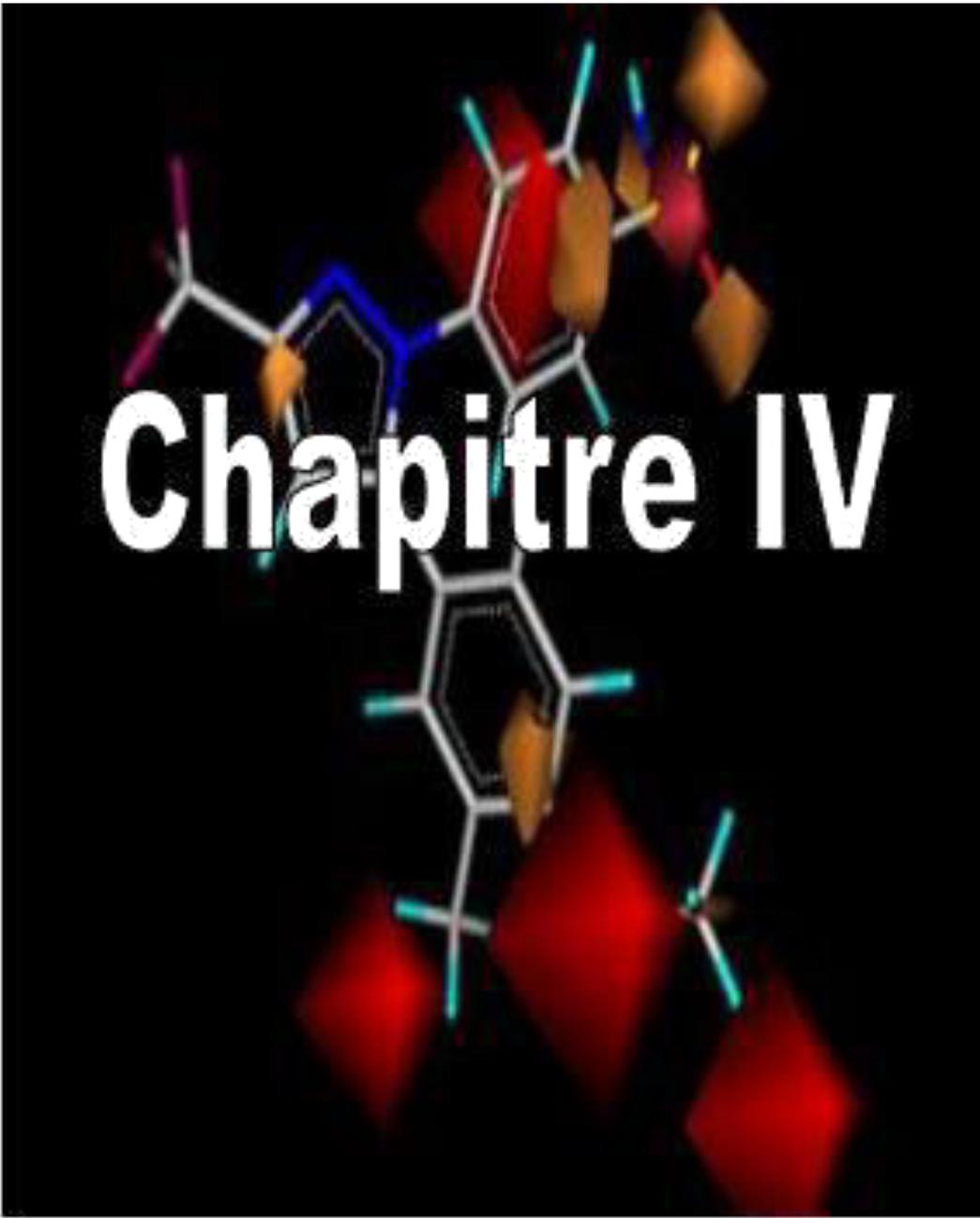
[11]: F. Jensen, J. Wiley, "Introduction to Computational Chemistry, Chichester, Angleterre" "1999.

[12]: O.L. Stiefvater, Z, Naturforsch, 33, 1511, 1987.

[13]: V. Dobyns, L. Pierce, J. Am. Chem, 85, 3553, 1963.

[14]: C.H. Wei, "Acta Crystallogr, ", 41, 1768, 1985.

[15] : Imane Benbrahim, "Étude des Propriétés QSAR d'une Série Bioactive de 1,3,4-Oxadiazole, mémoire de Master, Université Med Khider Biskra, " 2012-2013.



Chapitre IV

IV.1 INTRODUCTION :

L'activité biologique d'une molécule dépend en outre de sa constitution chimique et de sa structure tridimensionnelle qui déterminent ses interactions avec un récepteur. Une meilleure connaissance des relations structure-activité permet de rationaliser la mise au point d'agents thérapeutiques nouveaux.

Celle-ci repose sur le développement et l'utilisation de techniques expérimentales d'analyse structurale telles que la radiocristallographie (RX) et la résonance magnétique nucléaire (RMN) d'une part, et de techniques théoriques permettant de visualiser, de manipuler les structures et d'effectuer des calculs pour caractériser leurs propriétés conformationnelles et électroniques d'autre part. La modélisation moléculaire est un outil informatique indispensable aux chimistes pour concevoir de nouvelles molécules et essayer de faire des prédictions sur l'activité biologique de composés nouveaux [1].

Le terme de relations structure-activité (RSA) décrit la relation existant entre structure chimique et activité pharmacologique pour une série de composés. En terminologie anglo-saxonne, on utilise le terme "structure-activité Relationship" ou SAR. Le vocable « RSA » recouvre en fait différentes approches, allant de simples considérations de similarité ou de diversité des molécules à l'établissement de relations mathématiques liant la structure chimique à une activité mesurable [2].

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.

S'il existe des relations mathématiques reliant la structure chimique à l'activité biologique de manière quantitative pour une série de composés, on parlera de relations structure-activité quantitatives (RSAQ, quantitative SAR ou QSAR) Il existe bien d'autres approches en RSA, comme les HQSAR (Hologram QSAR), I-QSAR (Inverse-QSAR) ou les RSAQ binaires (binary QSAR) [3].

série des dérivés de 1, 2,5-Thiadiazole

Parmi les notions importantes, il convient de définir les termes suivants

- Pharmacophore : désigne l'élément structural porteur de l'activité.
- Toxophore : désigne l'élément structural porteur d'une toxicité [2].

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 [4].

L'étude de la relation structure-activité biologique de certaines molécules permis d'établir des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule [5].

De nombreuses corrélations ont été établies entre l'activité biologique d'une molécule et la surface accessible de certains de ses substituants non polaires. La surface accessible et la lipophilie de groupements non polaires sont très étroitement liées [6]. La représentation volumique d'une molécule : forme, volume et surface accessible au milieu (solvant, récepteur), permet une approche de la complémentarité des interactions drogues- récepteur est assurée lorsqu'il y a ajustement optimal de la surface de contact des deux partenaires [7].

Par conséquent, les études quantitatives de RSA sont relativement rares lorsqu'elles se focalisent sur une grande variété de structures totalement différentes et elles se bornent alors à examiner l'influence de l'hydrophobicité. Il est plus courant de prendre connaissance d'études de RSA ayant trait à des composés caractérisés par une même structure générale, mais dans laquelle des substituants de noyaux aromatiques ou de groupes fonctionnels classiques sont modifiés. L'étude quantitative de RSA examine alors de quelle manière les propriétés hydrophobes, électroniques et stériques des divers substituants affectent l'activité biologique de cette famille des molécules [8].

IV.2. Etude des propriétés QSAR de la série des dérivés de 1,2,5-thiadiazole :

IV. 2.1 Structures chimiques des dérivés de 1, 2,5 thiadiazole :

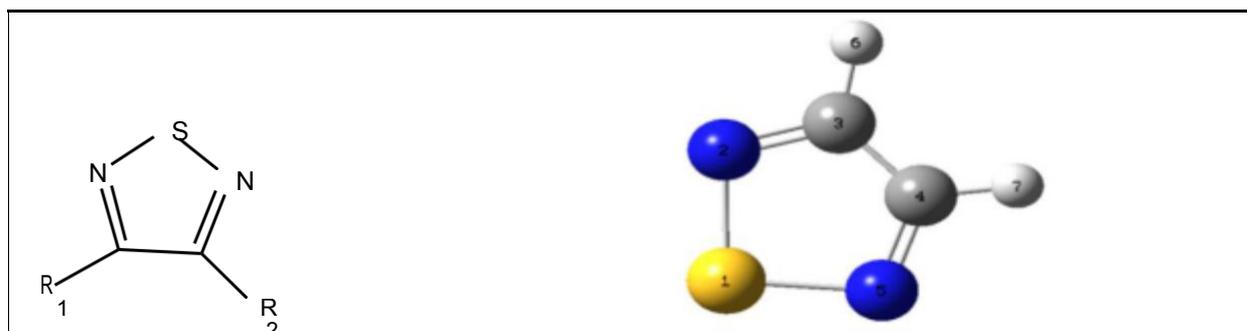
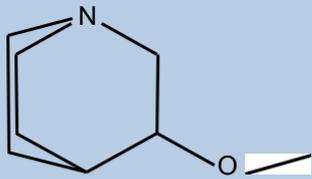
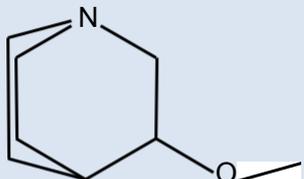
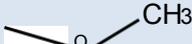
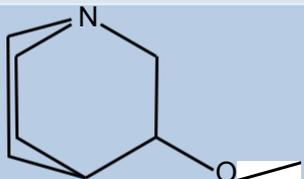
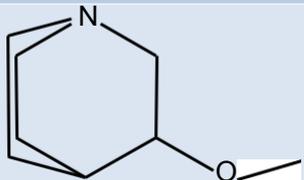
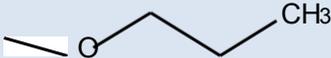
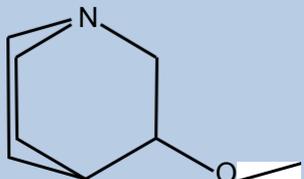
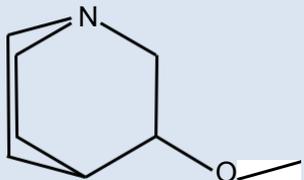
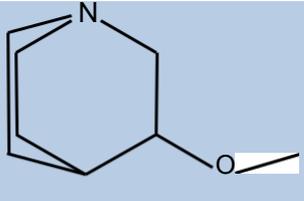
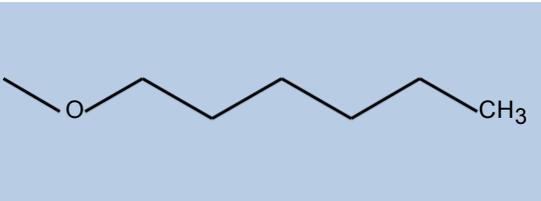
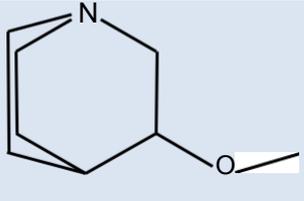
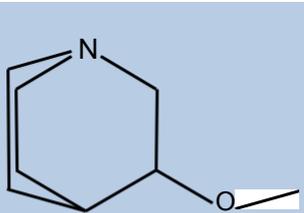
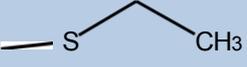
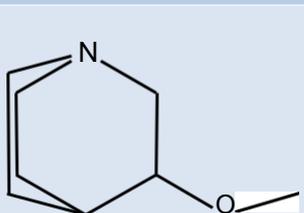
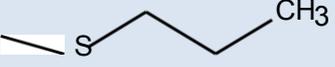
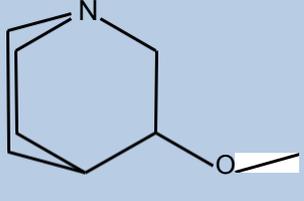
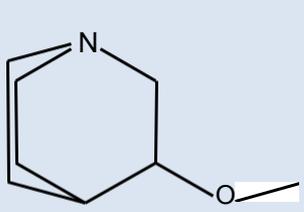
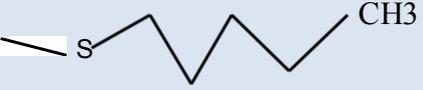


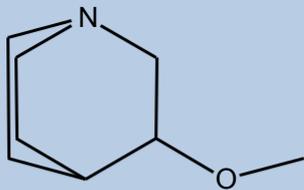
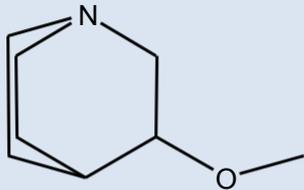
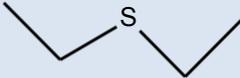
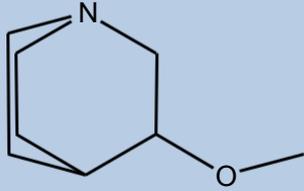
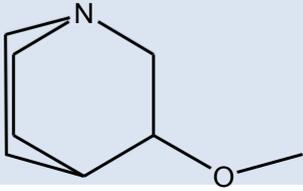
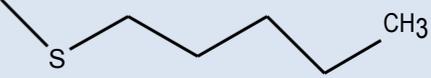
Figure IV.1 : Squelette de la base des dérivés de 1, 2,5 thiadiazole.

Tableau IV.1 : Comparaison structurales des dérivés 1, 2,5 thiadiazole étudiés

	R1	R2
1		
2		
3		
4		

5		
6		
7		
8		
9		
10		

11		
12		
13		
14		
15		
16		

17		
18		
19		
20		

IV.2.2 : Étude des paramètres amphiphiliques de la série de 1,2, 5 Thiadiazole :

Dans cette partie nous avons étudié sept propriétés physico-chimiques d'une série de vingt de dérivés de 1, 2,5 thiadiazole à l'aide du logiciel Hyperchem 8.03 [9].

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

IV.2.2.1 Volume et surface moléculaire :

Le volume moléculaire et la surface moléculaire sont défini par détermination du volume (ou la surface) occupé par l'enveloppe de Van der Waals de la molécule considérée.

Le volume est défini par la relation :

$$V = \frac{MW}{d}$$

Où : **MW** : est la masse moléculaire.

d : est la densité [10].

IV.2.2.2 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 [11]. La polarisabilité est exprimée en Å³. Elles ont la dimension d'un volume. La polarisabilité atomique augmente avec la taille des atomes.

$$P_{(e)} = \epsilon_0 \alpha E$$

Où :

P_(e) : Coefficient de polarisabilité.

ε₀ : Constante diélectrique.

α : Moment électrique dipolaire induit.

IV.2.2.3 Energie d'hydratation :

L'hydratation est un des facteurs clé qui déterminent la conformation, la stabilité et les interactions des protéines et donc leurs fonctions biologiques. Par exemple, dans les liaisons qui impliquent des sites d'interactions principalement hydrophobes, l'hydratation est la contribution énergétique principale [12].

IV.2.2.4 Réfractivité molaire :

C'est un critère pour mesure le facteur stérique, il importante dans le cas où les substances possède des électrons ou double libre.

La réfractivité molaire est définie par la relation suivante :

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \times \frac{MM}{d}$$

Ou : **n** : est l'indice de réfraction.

MM : masse molaire moléculaire.

Le terme **MM /d** définit un volume, tandis que $(n^2 - 1) / (n^2 + 2)$ représente un facteur de correction qui prend en considération la facilité avec laquelle le substituant peut être polarisé. Ceci est particulièrement important si le substituant possède des électrons π ou des paires électroniques libres [13].

IV.2.2.5 : le coefficient de partage log p :

La lipophilie est une propriété qui a un effet important sur la solubilité, l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion des médicaments. Hansch et Leo ont estimé que les molécules qui portent une grande lipophilie seront conservées à l'intérieur des lipides membranaires.

La meilleure méthode pour estimer la capacité d'un composé à se dissoudre dans les milieux aqueux et dans les milieux organiques est la mesure de la lipophile.

Chapitre IV : Étude qualitative de la relation structure-activité d'une série des dérivés de 1, 2,5-Thiadiazole

2020/2021

La lipophilie c'est le coefficient de partage d'une molécule médicamenteuse dans deux phases, organique et aqueuse. [14].

Le coefficient de partage P se calcule de la manière suivante :

$$\text{Log P} = \frac{\log(\text{concentration du médicament})_{\text{Octanol}}}{\log(\text{concentration du médicament})_{\text{Aqueuse}}}$$

Le solvant organique couramment utilisé pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le n-octanol la phase aqueuse est habituellement tamponné à pH=7.4.

Une valeur positive pour log P, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile. Une valeur négative pour log P, ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile. Ce paramètre peut être utilisé pour estimer la biodisponibilité de l'administration par voie orale d'une molécule médicamenteuse.

$0 < \text{Log P} < 3$: 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) [15].

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

Composé	Surface moléculaire (Å ³)	Volume moléculaire (Å ³)	Masse moléculaire (uma)	Polarisabilité (Å ³)	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Réfractivité (Å ³)	Log p
1	499,43	793,95	245,34	25,84	-3,79	66,18	2,62
2	489,05	794,75	257,35	26,90	-3,29	68,74	2,56
3	491,96	764,53	243,32	25,07	-6,01	63,45	2,20
4	466,98	720,88	229,30	23,23	-6,95	58,58	2,15
5	406,55	654,91	245,73	23,75	-3,84	61,34	2,17
6	432,32	695,17	241,31	24,29	-4,47	62,25	1,72
7	466,45	751,75	255,33	26,13	-3,48	67,00	2,07
8	491,20	803,42	269,36	27,96	-2,78	71,53	2,54
9	530,60	860,83	283,39	29,80	-2,40	76,13	2,93
10	556,84	907,47	297,42	31,63	-2,04	80,73	3,33

11	584.40	584.40	311.44	33.47	-1.69	85.33	3.72
12	433.61	723.38	257.37	26.66	-3.29	68.70	2.07
13	474.24	776.72	271.40	28.49	-2.46	73.45	2.41
14	503.27	829.20	285.42	30.33	-1.89	77.97	2.88
15	540.69	885.55	299.45	32.16	-1.58	82.57	3.28
16	563.18	932.24	313.48	34.00	-1.32	87.17	3.67
17	386.07	603.39	211.28	21.82	-4.62	56.56	1.28
18	462.53	790.25	285.42	30.33	-2.69	78.41	2.75
19	475.26	804.87	285.42	30.33	-3.01	78.36	2.59
20	592.93	984.07	327.50	35.83	-0.96	91.77	4.07

En rouge : Grande valeur

En rose : petite valeur

Interprétation des résultats :

D'après les résultats du calcul, nous remarquons que la polarisabilité et la réfractivité molaire augmentent relativement avec la taille et le poids moléculaire des 1, 2,5-Thiadiazole étudiés (Tableau-IV.2). Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz Lorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume

[16].

Cette relation montre que la réfraction molaire et la polarisabilité sont proportionnelles avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, le (composé 20) est un 1,2, 5-thiadiazole substitués par des radicaux volumineux, ce composé possède des grandes valeurs de polarisabilité ($35,83 \text{ \AA}^3$) et de réfractivité molaire ($91,77 \text{ \AA}^3$) et de la masse (327.50 uma) et logP (4.07) (TableauIV.2). Le (composé 17) c'est le petit dérivé dans la série étudiée de 1, 2,5-thiadiazole, il possède une petite valeur de la polarisabilité ($21,82 \text{ \AA}^3$) et de réfractivité molaire (56.56 \AA^3).

La présence des groupes hydrophobes dans la structure des 1,2, 5-thiadiazole provoquent la diminution de l'énergie d'hydratation ; ainsi que, la présence des groupes hydrophiles augmentent l'énergie d'hydratation (TableauIV.2).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (6.95 kcal/mol) a été observée pour le composé 4. La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (0.96 kcal/mole) a été observée pour le composé 20. En effet, dans les milieux biologiques, les

molécules polaires sont entourées par les molécules d'eau où les liaisons hydrogènes peuvent être établies entre les molécules d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de protons interagissent avec l'atome d'hydrogène. Ces molécules hydratées sont partiellement déshydratées avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie et généralement réversibles, que l'on observe généralement avec les différents récepteurs biologiques [17].

Ce qui signifie la valeur importante de l'énergie d'hydratation en valeur absolue correspondant au composé 4 (6.95Kcal/mol) qui a 6 sites accepteurs d'hydrogènes (2O, 3N et 1S) et il possède un site donneur de protons (NH) (voir Figure IV.2) Par contre, la valeur la plus faible correspondant au composé 20 (0.96Kcal/mol) qui a 5 sites accepteurs d'hydrogènes (1O, 2N et 2S) mais il ne possède aucun site donneur de protons. Après ça, nous pouvons dire que l'augmentation des sites accepteurs d'hydrogènes augmente l'énergie de l'hydratation qui signifie l'augmentation de la solubilité dans l'eau [18].

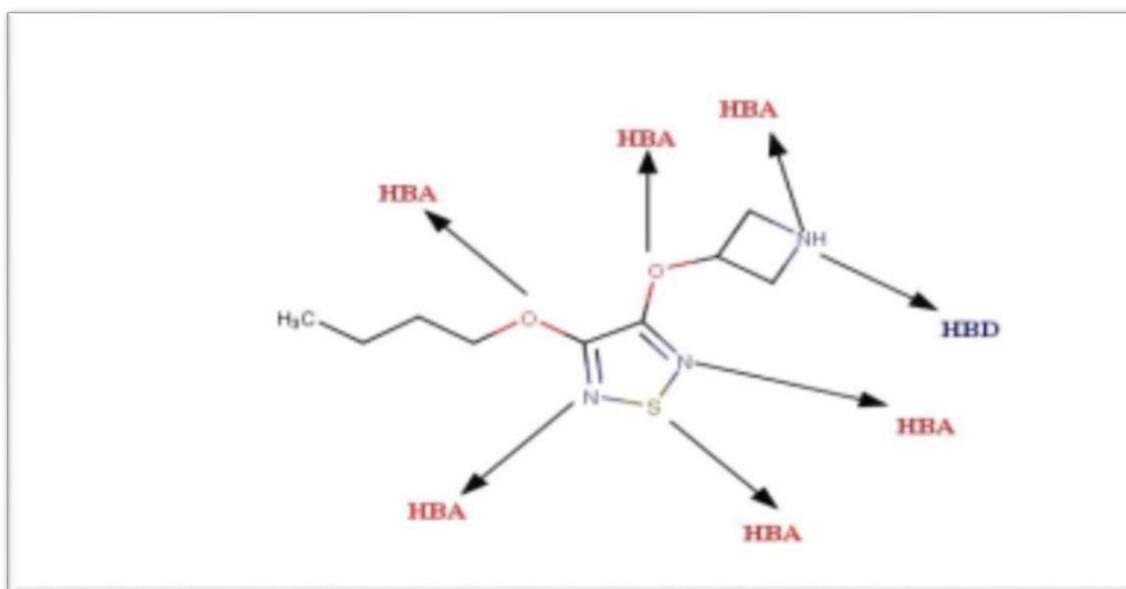


Figure IV.2: Site donneur et accepteur du composé 4.

La lipophilie est un facteur important dans les processus de solubilité, d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ainsi que, l'activité pharmacologique.

Hansch et Leo ont démontrés que les molécules très lipophiles se réparties et conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires [19]. Pour une bonne biodisponibilité orale, le log P doit être supérieur à zéro et inférieur à 3 ($0 < \log P < 3$). En effet, Pour un log P trop élevé, le médicament présente une faible solubilité aqueuse. Dans le cas d'un log P très faible, le médicament présente une difficulté de se pénétrer dans les bicouches lipidiques des membranes cellulaires [20]. A l'opposé de l'énergie d'hydratation, la lipophile augmente proportionnellement avec le caractère hydrophobe des groupes substituants. Les composés 1,2,3,4,5,6,7,8,9, 12, 13, 14, 17, 18 et 19 qui portent respectivement, les valeurs de log P 2.62, 2.56, 2.20, 2.15, 2.17, 1.72, 2.07,2.54, 2.93, 2.07, 2.41, 2.88, 1.28, 2.75 et 2.59. Ces molécules ont une bonne absorption intestinale due à une bonne balance entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive, le métabolisme est minimisé à cause de faible fixation avec les Enzymes métaboliques. Les composés 10, 11, 16, 17 ,20 qui portent respectivement, les valeurs de log p 3.33, 3.72, 3.67 ,4.07 indique que ses composés a une bonne Biodisponibilité orale, et la capacité à dépende de protéines plasmatique.

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

Les méthodes d'optimisation multi paramètres permettent de mieux utiliser les données pour cibler rapidement des composés ayant un bon équilibre des propriétés, mais elles ont toutes leurs forces et leurs faiblesses [21]. Par conséquent, nous pouvons utiliser les méthodes d'optimisation multiparamétriques (MPO) pour prédire le meilleur équilibre des propriétés, parmi ces méthodes, nous appliquons des règles de base. Les plus couramment utilisés sont les règles de Lipinski et Veber [20,21].D'autre part, les métriques les plus anciennes et les plus couramment utilisées sont l'efficacité du ligand (LE) et l'efficacité lipophile (Lip E) [22].

IV.3. 1 .Représentation des calculs Drug-likeness sur la base de Lipinski :

On parle de propriétés « Drug-like ». Les bases de ces caractéristiques ont été établies par Lipinski et al. À travers la « rule-of-five » ou « règle des cinq ».

Elles décrivent de façon simple quelques indicateurs de la biodisponibilité que sont la masse moléculaire, la lipophilicité et le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaison hydrogène [23]. Ces règles ont évolué depuis pour répondre aux nouvelles connaissances dans les domaines de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique, mais le principe est resté le même, à savoir établir un certain nombre de critères permettant de réduire la base de ligands à l'essentiel, ce qui revient idéalement à sélectionner uniquement des molécules pertinentes biologiquement, tout en n'en excluant aucune [24].

Outre une affinité qui lui confère une activité biologique, une molécule tête de série doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés d'ADME-T de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain. Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement [25].

Ces règles de Lipinski : sont un ensemble de valeurs de propriété qui ont été tirées de la classification des propriétés physicochimiques des composés clés de la drogue, etc.

La règle de Lipinski [26] est la plus utilisée pour caractériser les composés « drug-like ». Nous rappelons que cette règle a pour but d'identifier et sélectionner les composés posant des problèmes d'absorption et de perméabilité, et qu'elle a été établie à partir d'une liste de composés ayant passé avec succès les tests cliniques de phase II. D'autres règles ont depuis été introduites.

Les propriétés les plus importantes qui affectent la perméabilité intestinale passive d'une molécule sont la lipophilicité, l'hydrophobicité, la taille et la charge. L'effet individuel de chaque facteur est difficile ou même impossible à déterminer parce qu'ils se produisent simultanément.

Ces règles, communément appelées « règles de Lipinski » ou « la règle de 5 », comportent cinq critères physico-chimiques qui décrivent la molécule :

La 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 (1-20) 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 [27].

Tableau IV.3 : Règles de Lipinski des dérivés de 1, 2,5 thiadiazole :

Composé	MW ≤ 500 Da	Log p ≤ 5	HBD ≤ 5	HBA ≤ 10	N° de Violation
1	245.34	2.62	0	5	0
2	257.35	2.56	0	5	0
3	243.33	2.20	1	5	0
4	229.30	2.15	1	5	0
5	245.73	2.17	0	4	0
6	241.31	1.72	0	5	0
7	255.34	2.07	0	5	0
8	267.39	2.54	0	4	0
9	383.3	2.93	0	5	0
10	297.42	3.33	0	5	0
11	311.44	3.72	0	5	0
12	257.38	2.07	0	4	0
13	271.40	2.41	0	4	0
14	285.43	2.88	0	4	0
15	299.46	3.28	0	4	0
16	313.48	3.67	0	4	0
17	211.28	1.28	0	4	0
18	285.43	2.75	0	4	0
19	285.43	2.59	0	4	0
20	327.51	4.07	0	4	0

Note : en utilisant - logiciel Swiss ADME pour calcule MW, HBD, HBA.

-logiciel Hyperchem pour calculer $\log p$.



Interprétation des résultats :

La règle de Lipinski est la plus utilisée pour caractériser les composés « Drug likeness » nous rappelons que cette règle a pour but d'identifier et sélectionner les biomolécules étudiées qui posent des problèmes d'absorption et de perméabilité, nous avons appliqué les règles de Lipinski, certains composés ne valent pas au moins de ces règles :

Pour les poids moléculaires de tous les composés de la série étudiée ont des valeurs inférieures à 500 Da, donc ils sont facilement traversés la membrane cellulaire et vraisemblablement solubles, la valeur maximale de MW est de 383.3 Da pour le composé 9 et la valeur minimale est 211.28 Da pour le composé 17.

Toutes les valeurs pour $\log p$ sont positives indiquent que tous les composés sont trop lipophiles et il y a une bonne perméabilité à travers la membrane biologique et une meilleure liaison à la protéine plasmatique, l'élimination par le métabolisme, mais une faible solubilité et une mauvaise tolérance gastrique [28].

On peut également voir dans le tableau **IV.3** tous les composés de notre série étudiée de 1 à 20 ont des valeurs moins de 5 pour la lipophilie, allant de 1.28 à 4.07 donc ces composés sont mieux solubilisés dans des solutions lipidiques.

Tous ces composés ont des nombres d'accepteurs d'hydrogène inférieurs à 10 (O, S, F, Cl) et des nombres de donneurs d'hydrogène inférieurs à 5 (OH, NH). Les composés 3 et 4 possèdent un seul donneur de liaison hydrogène HBD (NH), le composé 4 possède 6 accepteurs de liaison hydrogène HBA (deux azotes cycliques, NH, 2O, 1S), résultant en une augmentation de l'énergie d'hydratation et une faible perméabilité. Car les HBA qui sont d'un grand nombre conduisent à une faible perméabilité à travers une membrane bicouche. Le plus petit nombre conduit à une meilleure perméabilité [29], par contre d'autres composés n'ont pas de donneur d'hydrogène donc ont une bonne perméabilité à travers une membrane bicouche.

Par conséquent, pour le nombre de violations 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),

D'après, ces critères là on peut dire que les composés de la série sont acceptables d'être administrés par voie orale [30].

IV.3.2 La règle de Veber :

Les règles Veber suggèrent que la flexibilité moléculaire (RBN) et la surface polaire (PSA) sont des déterminants importants de la biodisponibilité orale [31]. Il est bien connu qu'une biodisponibilité orale élevée est un facteur important pour le développement de molécules bioactives en tant qu'agents thérapeutiques. 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 [32].

Pour une biodisponibilité orale idéale, il existe deux autres descripteurs identifiés par Veber et al [21] :30

-Le nombre des liaisons rotatives ≤ 10

-La surface polaire (PSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$

Egalement, le PSA a été utilisé pour calculer le pourcentage d'absorption (% ABS) selon l'équation : % ABS = $109 \pm 0,345 \times \text{PSA}$ [32].

a. Surface moléculaire polaire (PSA)

La surface moléculaire polaire (PSA) est un paramètre très utile pour la prédiction des propriétés de transport du médicament. La surface polaire est définie comme la somme des surfaces des atomes polaires (généralement les atomes d'oxygène, les atomes d'azote et les atomes d'hydrogène attachés) dans une molécule. Il a été montré que ce paramètre est très bien corrélé avec l'absorption intestinale humaine, la perméabilité des monocouches de Caco-2 et la pénétration de la barrière hémato-encéphalique [33].

b. Liaison rotative

Ce paramètre topologique simple est une mesure de la flexibilité moléculaire. Il s'est avéré être un très bon descripteur de la biodisponibilité orale des médicaments. La liaison rotative est définie comme toute liaison non annulaire unique, liée à un atome lourd non terminal (c'est-à-dire non hydrogène). Les liaisons CN Amide ne sont pas prises en compte en raison de leur haute barrière énergétique [34].

Tableau IV.4 : règle de veber des dérives de 1, 2,5 Thiadiazole.

Composé	NRB ≤10	PSA ≤140	Veber Scor	%ABS
1	8	75.72	2	82.876
2	6	75.72	2	82.876
3	6	84.51	2	79.844
4	6	84.51	2	79.844
5	2	66.49	2	86.061
6	3	75.72	2	82.876
7	4	75.72	2	82.876
8	5	75.72	2	82.876
9	6	75.72	2	82.876
10	7	75.72	2	82.876
11	8	75.72	2	82.876
12	3	91.79	2	77.332
13	4	91.79	2	77.332
14	5	91.79	2	77.332
15	6	91.79	2	77.332
16	7	91.79	2	77.332
17	2	66.49	2	86.061
18	5	91.79	2	77.332
19	5	91.79	2	77.332
20	8	91.79	2	77.332



Interprétation des résultats :

D'après les résultats de tableau IV.4, on remarque que tous les composés de la série ayant le nombre de liaisons inférieure à 10. Le faible nombre de liaisons rotatives (flexibilité réduite) correspondante les composés 5 et 17 avec une valeur égale à 2, indique que ces ligands lors de

la liaison à une protéine ne changent que légèrement leur conformation. Et le composé qui porte un grand NRB est le composé 12 avec une valeur égale à 6, ce composé possède une flexibilité élevée et il explique ce composé est le plus susceptible d'adopter une conformation reconnue par le cytochrome P450.

Pour les résultats de PSA, les composés 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20 qui ont une grande valeur égale à 91.79 par contre les faibles valeurs correspondantes à la composés 5,17 et égale à 66.49

Et on remarque aussi que tous les composés de notre série, ont des valeurs de la surface polaire sont en accord avec la règle 2^{ème} de Veber c'est-à-dire tous les valeurs de la surface polaire inférieure à 140 Å² et ce résultat qui montre une bonne corrélation avec le transport moléculaire passive à travers les membranes, donc, il permet l'estimation des propriétés de transport des médicaments.

IV.3. 3. Les règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski :

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 (CMC).

Ce filtre définit les contraintes de ressemblance médicale comme suit :

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. [35]

Tableau IV.5 : Règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski des dérivés de 1, 2,5-Thiadiazole.

Composé	Log p	MW (uma)	Réfractivité molaire (Å ³)	Nombre d'atome	Score de Ghose et al
1	2.62	245.34	66,18	35	4
2	2.56	257.35	68.74	36	4
3	2.20	243.33	63.45	33	4
4	2.15	229.30	58.58	30	4
5	2.17	245.73	61.34	27	4
6	1.72	241.31	62.25	31	4
7	2.07	245.34	67.00	34	4
8	2.54	257.35	71.53	37	4
9	2.93	383.3	76.13	40	4
10	3.33	297.42	80.73	43	4
11	3.72	311.44	85.33	46	4
12	2.07	257.38	68.70	31	4
13	2.41	271.40	73.45	34	4
14	2.88	285.43	77.97	37	4
15	3.28	299.46	82.57	40	4
16	3.67	313.48	87.17	43	4
17	1.28	211.28	56.56	27	4
18	2.75	285.43	78.41	37	4
19	2.59	285.43	78.36	37	4
20	4.07	327.51	91.77	46	4

✓

Interprétation des résultats :

D'après les résultats de *tableau IV.5* on obtient des valeurs de log P entre 1.28 et 4.07 et avec une valeur moyenne de 2.65, pour les masses moléculaires les valeurs sont comprises entre 211.28 et 4.07 avec une valeur moyenne de 274.70

Aussi pour les valeurs de réfractivité molaire qui sont entre 56.56 et 91.77 et valeur moyenne 72.81 et enfin pour les nombres d'atome appartient à une gamme allant de 27 à 46 et prend une valeur moyenne 36.2

Donc on peut remarquer que la majorité des composé 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 **5** qui porte les valeurs de log P , MW , réfractivité molaire et le nombre d'atome respectivement (2.17, 245.73 u.m.a , 61.34 Å³ , ...),

Donc ces composés peuvent être les classer 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.

IV.3. 4. Efficacité de ligand « LE » :

L'efficacité du ligand est une mesure de l'énergie de liaison par atome d'un ligand à son partenaire de liaison, tel qu'un récepteur ou une enzyme [36].

A pour objectif d'atténuer la tendance à trop mettre l'accent sur l'optimisation de l'activité au détriment d'autres propriétés nécessaires. Efficacité de ligand provient de l'observation ce que les composés les plus petits ont tendance à avoir les meilleures propriétés physico-chimiques et ADME que les grands composés [37].

Note : Le calcul de ce paramètre est réalisé comme suit :

$LE = \frac{\Delta G}{N_H}$ Avec : ΔG est l'énergie libre de fixation

N_H : N_H est le nombre d'atomes lourds.

$LE = \frac{pIC_{50}}{N_H}$

Avec : pIC_{50} est l'activité biologique

$pIC_{50} = -\log (IC_{50})$

Tableau IV.6 : Efficacité de ligand des dérivés de 1,2 ,5-thiadiazole :

Composé	NH	pIC50 [37]	LE
1	16	7.17	0.63
2	17	7.38	0.61
3	16	6.80	0.60
4	15	6.98	0.65
5	15	7.00	0.65
6	16	6.70	0.59
7	17	7.70	0.63
8	18	7.90	0.61
9	19	7.97	0.59
10	20	7.90	0.55
11	21	7.93	0.53
12	16	7.76	0.68
13	17	8.19	0.67
14	18	8.54	0.66
15	19	8.60	0.63
16	20	8.36	0.58
17	14	6.27	0.63
18	18	7.18	0.59
19	18	7.23	0.56
20	21	8.12	0.54

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 lourd 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 [38]. Ce qui est bien expliqué dans le tableau IV.6. Par exemple pour les composés (17,4) ayant les petites valeurs d'atomes lourds prennent respectivement l'efficacité (0,63-0,65) , tandis que les composés (11 et 20) qui ont la plus grande valeur d'atome lourd 21 correspondant à la petites valeurs d'efficacité de ligand (0,53-0,54) respectivement, cela peut avoir des mauvaises propriétés physico-chimiques et ADME . Par contre, l'efficacité variée proportionnellement avec les valeurs de pIC50.

IV.3.5. Efficacité lipophile de ligand (LLE)

LLE est un paramètre qui combine à la fois l'activité et le caractère lipophile, il est défini comme une mesure de l'efficacité d'un ligand exploitant son caractère lipophile pour se lier à une cible donnée. En bref, dans une série d'optimisation (les composés du plomb), il y a une grande probabilité d'obtenir de bonnes performances in vivo lorsque l'activité peut être augmentée sans augmenter les valeurs de log P ou log D [39].

Lorsqu'une valeur calculée de log P est souvent utilisé. On peut donc essayer de maximiser l'activité tout en conservant un caractère lipophile aussi bas que possible, à cause de la liaison entre une forte lipophile et plusieurs questions, y compris une faible solubilité, perméabilité et stabilité métabolique, ainsi le manque de sélectivité et un risque plus élevé de toxicité non-spécifique[40].

LLE est un paramètre qui combine à la fois l'activité et le caractère lipophile, il est défini comme une mesure de l'efficacité d'un ligand exploitant son caractère lipophile pour se lier à une cible donnée. En bref, dans une série d'optimisation (les composés du plomb), il y a une grande probabilité d'obtenir de bonnes performances in vivo lorsque l'activité peut être augmentée sans augmenter les valeurs de log P ou log D. Pour une LLE de 5 à 7 ou même plus, on peut dire que ces composés optimisés devraient être plus sélectifs [40] Tableau

IV.7 : Efficacité lipophile de ligand pour les dérivés 1, 2,5- thiadiazole

Composé	pIC50 [37]	Log P	LLE
1	7.17	2.62	4.55
2	7.38	2.56	4.82
3	6.80	2.20	4.6
4	6.98	2.15	4.83
5	7.00	2.17	4.83
6	6.70	1.72	4.98
7	7.70	2.07	5.63
8	7.90	2.54	4.57
9	7.97	2.93	5.04
10	7.90	3.33	4.57
11	7.93	3.72	4.21
12	7.76	2.07	5.69
13	8.19	2.41	5.78
14	8.54	2.88	5.66
15	8.60	3.28	5.32
16	8.36	3.67	4.69
17	6.27	1.28	4.99
18	7.18	2.75	4.43
19	7.23	2.59	4.64
20	8.12	4.07	4.05

Interprétation des résultats :

Comme la lipophilie est le principal facteur de la promiscuité des composés, LipE devraient être plus sélectifs pour les composés optimisés. Il est suggéré de cibler un LipE dans une gamme de 5-7 ou même plus élevé [41]. Si LipE est entre 5 et 7 ou plus de 7, les composés optimisés sont plus sélectifs [42]. Pour maximiser la puissance tout en maintenant

la lipophiles aussi faible que possible, en raison de l'association entre une lipophiles élevée et Plusieurs problèmes, y compris une faible solubilité, perméabilité membranaire, stabilité métabolique, ...etc....

D'après les valeurs d'efficacité de ligand lipophile obtenues dans le **tableau IV.7** on voit que la LLE change de valeur 4.05 à 5.78. Nous prendrons par exemple les composés (7 ,12 ,13) ayant des valeurs de LipE respectivement (5,63- 5,69 -5,78) qui appartiennent à la gamme 5-7 cela indique que ces composés ont été optimisés avec succès.

Par contre les valeurs de l'efficacité lipophile de ligand pour les autres composés tels que (3, 11, 20) sont respectivement (4.6, 4.21 ,4.05), 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.4 Conclusion :

La présente étude offre une comparaison structurelle entre les composés dérivés de 1, 2,5-thiadiazole. Elle fournit également une discussion de nombreuses approximations qualitatives de la structure relation activité / propriété.

Les valeurs de polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs de volumes et surfaces et à la réfractivité. Le composé 20 possède des grandes valeurs de polarisabilité (35,83) et de réfractivité molaire (91,77), ainsi que les valeurs de volume et de surface qui sont respectivement de 984.07 \AA^3 , 592.93 \AA^2 .

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (6.95kcal/mol) a été observée pour le composé 4 Il est donc la meilleure distribution dans les tissus.

Toutes les valeurs pour log p sont positives indique que toutes les composé sont trop lipophiles et il y a bonne perméabilité à travers la membrane biologique et une meilleure liaison à la protéine plasmatique, l'élimination par le métabolisme, mais une faible solubilité et une mauvaise tolérance gastrique. En effet, le composé 17 a le plus faible coefficient de partage (Log P) (1.28), 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, 2,5-thiadiazole étudiés montre que les composés étudiés ne présentent théoriquement aucun problème de biodisponibilité orale.

Les 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 le composé qui porte un grand NRB est le composé 12 avec une valeur égale à 6 ,et Pour les résultats de PSA sont tous inférieure à 140 \AA^2 , les composés 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20 qui port une grand valeur de %ABS égale à 91.79, 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 12 a la plus grande valeur de LE qui est 0.68 cela le permet des bonnes propriétés physico-chimiques et ADME.

Le composé 13 présentait la valeur LipE la plus élevée de l'ensemble de données qui correspond à 5.78 et était considéré comme le composé le plus optimal.

Références bibliographiques :

[1]: Crum Brown, A.; Fraser, T.R. Trans. Roy. Soc. Edinburgh, 693, 1868-69, 2008.

[2]: Wermuth CG, Ganellin CR, Lindberg P, Mitscher LA. Glossary of terms used in medicinal chemistry. Pur. Appl. Chem. 69, 1137-1152, 1997.

[3]: Glossary of terms used in medicinal chemistry, IUPAC Recommendations, 1998.

[4]: Z.R. Boissier, J. Asselimean, J.P. Zalta "Les antibiotiques, structures et exemples de mode D'action" Herman.Paris .1993.

[5]: G. Grant W. Richards, "Computational Chemistry", Oxford Chemistry Primers, Oxford, 1995.

[6]: M. Deleu, thèse de doctorat en sciences, Fusagx, Belgique, 2000.

[7] : Imidazole derivatives as angiotensin II AT1 receptor blockers: Benchmarks, drug-like calculations and quantitative structure-activity relationships modeling, Mebarka Allouia, Salah Belaidi, Hasna Othmani, Nejm-Eddine Jaidane, Majdi Hochlaf, Chemical Physics Letters, 696 ,70–78 , 2018

[8]: Graham L. PATRICK ; « chimie pharmaceutique » ; 2ème édition ; de boeck ; Paris ; pp. 206, 2003.

[9]: HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115 MV 4th Street, Gainesville, EL 32601; USA, 2007, <http://www.hyperchem.com/>.

[10]: Y. Cohen, "Pharmacologie moléculaire", Masson, paris, 1978.

[11]: TAMMO, "Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization" Editions CRC Press: Boca Raton, Florida, USA ,1995.

[12]: <http://www.lps.ens.fr/-Postdoc-thesis-training-offer->

[13]: Nouvelle approche de la stéréosélectivité dans des macrolides antibiotiques à 20 chaînons par la modélisation moléculaire, Belaidi Salah, Laabassi Mohammed, Grée René et Botrel Alain, Revue roumaine de chimie, 9, 759, 2005.

[14]: Contribution à l'étude de la relation structure-activité dans des nouveaux macrolides et antibiotiques, S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez A. Dibi, Journal de la Société Algérienne de Chimie, 14, 27-39, 2004.

[15]: A. Carpy, Importance de la lipophilie en modélisation moléculaire, *Analisis*, 27,3, 1999

[16]: N. I. Zhokhova, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, A. N. Zefirov, N. S. Zefirov, *Russ. Chem.* 52, 1061-1065,

[17]: Kier L.B. *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press, New York, NY, USA. 1981.

[18]: G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Marcel Dekker, New York, 1995.

[19]: H. Pajouhesh, G.R. Lenz. *J. Am. Soc. Exp. Neuro Therap.* 2, 541, 2005.

[20]: E.H. Kerns, L. Di, *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization*, Academic Press, USA, 2008.

[21]: D. M. Segall, *J. Curr. Pharm. Des.* 18, 1292, 2012.

[22]: C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney. *J. Adv. Drug Delivery Rev.* 64, 4, 2012.

[23]: C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 23, 3, 1997.

[24]: Judith Elkaim, *Drug Design In Silico Criblage Virtuel De Protéines à Visée Thérapeutique*, Thèse De Doctorat Université De Bordeaux 1 École Doctorale Des Sciences Chimiques ; 2011.

[25]: C.A.Lipinski; F.Lombardo; B.W.Dominy; P.J.Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews*.46, 3, 2001.

[26]: Lipinski, Christopher A., et al. "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings." *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17, 2012.

[27]: C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 23, 3-25, 1997.

[28]: S.Schultes, C. Graaf, E. Haaksma, J. P. Iwan, O. Kramer, *J. Drug Discovery Today, Technologies*, 7, 157, 2010.

[29]: R. L, *Trends Pharmacol*, Lipnick, *Sci. 10*, 265, 1989.

[30]: Yasmina Rouahna, Salah Belaidi, "QSAR Studies, Electronic Structure, Drug Likeness of 1, 2-Dithiole-3-One Derivatives," 12, 1–9, 2015.

[31]: D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, and K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* 45, 2615, 2002.

[32]: M. Remko, M. Swart, and F. M. Bickelhaupt, *J. Bioorg. Med. Chem*, 14, 1715, 2006.

[33]: <http://www.molinspiration.com/>

[34]: A. P. S. Molegro, "MVD 5.0 Molegro Virtual Docker." *Aarhus C, Denmark*, 8000, 2011.

[35]: A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem*, 1, 55-68, 1999.

[36]: Toufik Salah, Salah Belaidi, NadjibMelkemi, and NouredineTchouar, "Molecular Geometry, Electronic Properties, MPO Methods and Structure Activity/Property Relationship Studies of 1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives by Theoretical Calculations, journal of chemical research, *Reviews in Theoretical Science*" 3, 1–10, 2015.

[37]: D. Pritam, N. M. Santosh, D. Prasanna, "Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University" 52, 125-134, 2014.

[38]: K .Loving, I.Alberts, W.Sherman, *Curr.Top.Med, Chem*, 10, 14, 2012.

[39]: Computational Methods Applied in Physical-Chemistry property Relationships of Thiophene Derivatives, Salah Belaidi, Houmam Belaidi and Djemoui Bouzidi, Journal of Computational and Theoretical Nanoscience, 12, 1737-1745, 2015.

[40]: Molecular structure, substituent effect and physical-chemistry property relationship of indole derivatives, Dalal Harkati , Salah Belaidi , Aicha Kerassa and Nouredine Gherraf , Quantum Matter , 5, 36-44 ,2016.

[41]: Pathak, Jitendra, et al. "Theoretical Raman and FTIR vibrational analysis of 2-phenyl-1H-indene-1, 3 (2H)-dione by ab initio method." J Atomic Mol Sci 3.2, 95-105, 2012.

[42]: 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.

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours du travail présenté dans ce manuscrit, nous avons utilisé plusieurs approches théoriques de la modélisation moléculaire dans le cadre de la découverte de nouveaux médicaments.

Le présent travail se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et appliqué sur 1, 2,5 thiadiazole et ses dérivés contre la maladie d'Alzheimer.

Dans ce travail, nous avons appliqué les méthodes de la modélisation moléculaire sur les molécules de base de 1, 2,5 thiadiazole .donc notre étude a été concentrée principalement sur les sujets suivants :

-Une analyse conformationnelle sur le noyau de base des 1, 2,5-Thiadiazole. -Une étude qualitative sur les relations structure-propriétés/activité d'une série bioactive de dérivés de 1, 2,5-Thiadiazole.

Le large spectre d'activité biologique de 1, 2,5-Thiadiazol 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 1, 2,5 Thiadiazole de diverses maladies en très peu de temps prouvent son importance pour la recherche en chimie médicinale.

Les résultats montrent que la comparaison structurale et électronique pour le noyau de base de 1, 2,5 thiadiazole présente des résultats similaires entre les résultats expérimentaux et les différentes méthodes de calcul (HF et DFT dans les deux bases 6-31G++ et 6-311G). La méthode (DFT/B3LYP) est la méthode appropriée pour faire des calculs sur les dérivés du noyau de 1, 2,5 thiadiazole.

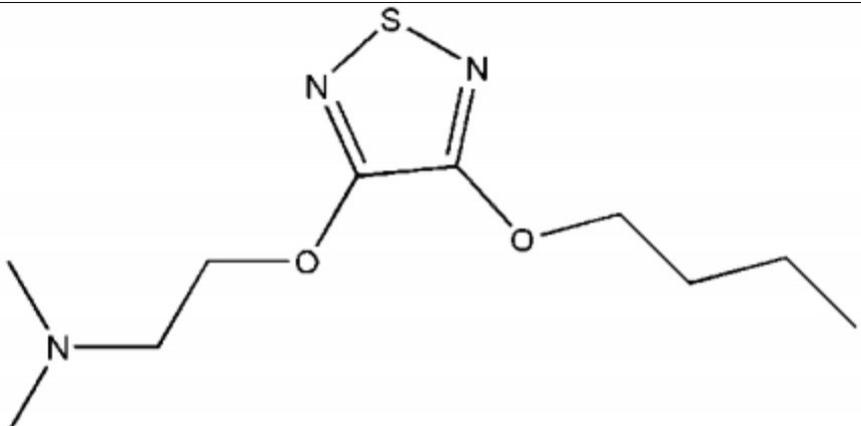
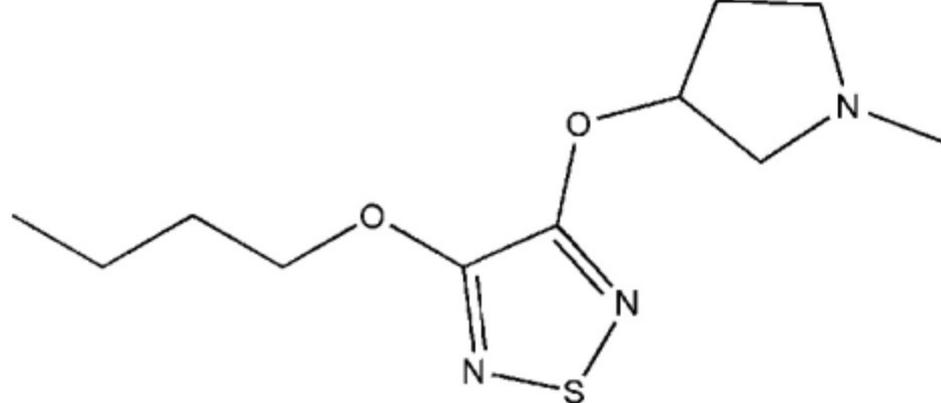
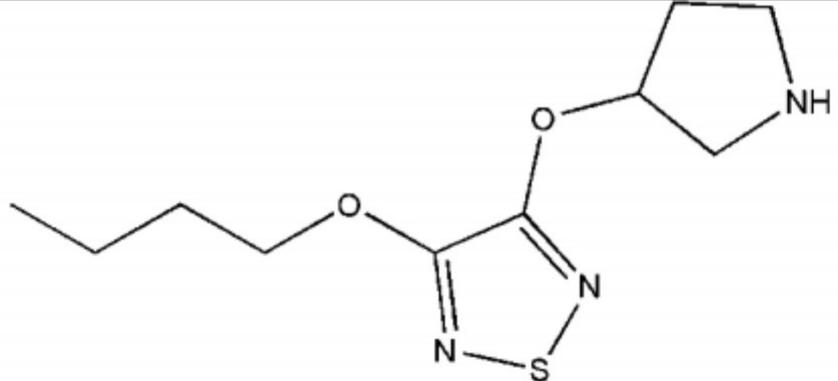
Ensuite, nous avons d'abord porté notre attention sur L'étude qualitative de la relation structure-propriétés/activité a été ensuite réalisée sur une série de vingt composé dérivés de 1, 2,5-thiadiazole. Les molécules utilisées dans cette étude ont des activités pharmacologiques. La diversité des groupements 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 1, 2,5 thiadiazole et par conséquent sur leur propriété pharmacologique.

Conclusion générale

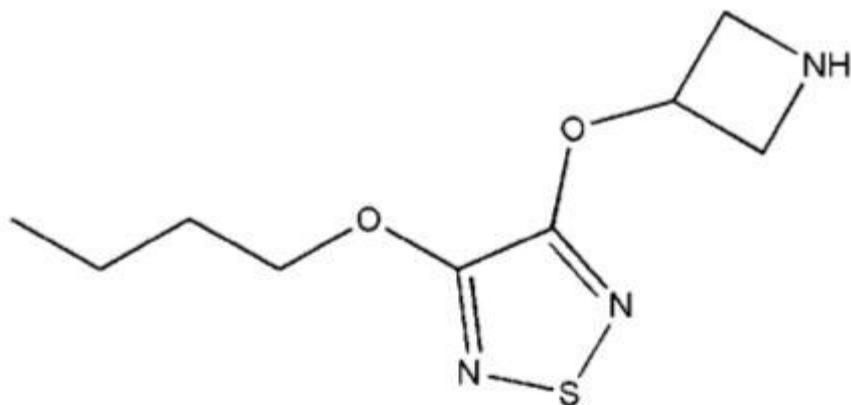
Les études qualitatives de la relation structure-propriétés et activités a été réalisée sur les dérivés de 1, 2,5-thiadiazole. Les molécules étudiées présentent une activité pharmacologique. La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques. Tous les critères de la règle de la Lipinski de Viber, de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski, l'efficacité de ligand, l'efficacité lipophylique de ligand sont vérifiés. Car d'après leurs résultats, il ne présente théoriquement aucun problème de biodisponibilité orale, une meilleure perméabilité membranaire, des bonnes propriétés physico-Chimique et ADME et une bonne clairances.

ANNEXE

Annexe : La nomenclature des dérivés de 1,2,5-thiadiazole

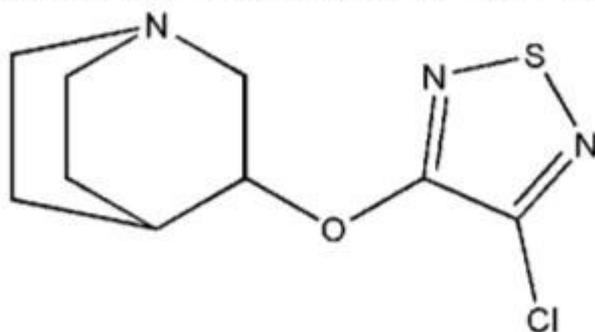
composé	nomenclature
1	 <p>3-(Butyloxy)-4-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
2	 <p>-3-(Butyloxy)-4-((1-methyl-3-pyrrolidinyl)oxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
3	 <p>-3-(Butyloxy)-4-(3-pyrrolidinyloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>

4



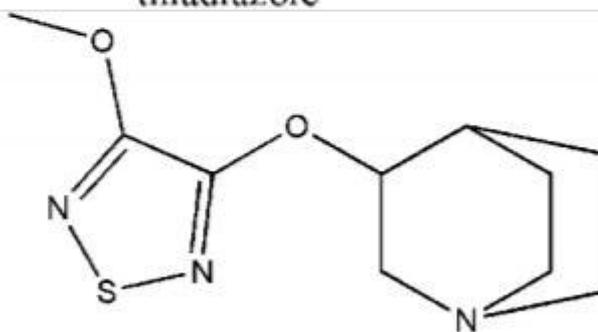
3-(Butyloxy)-4-(3-azetidinyloxy)-1,2,5-thiadiazole

5



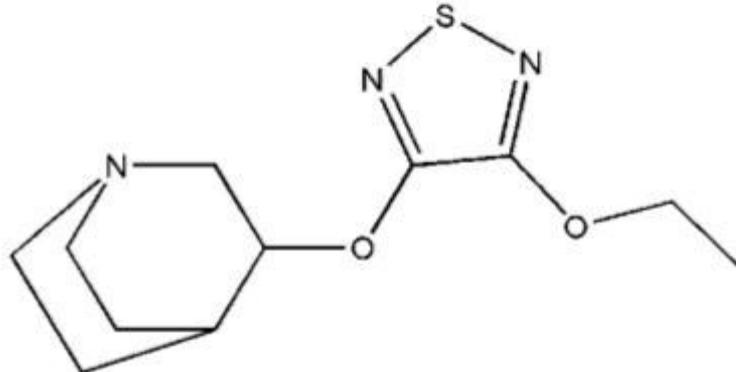
-3-Chloro-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole

6

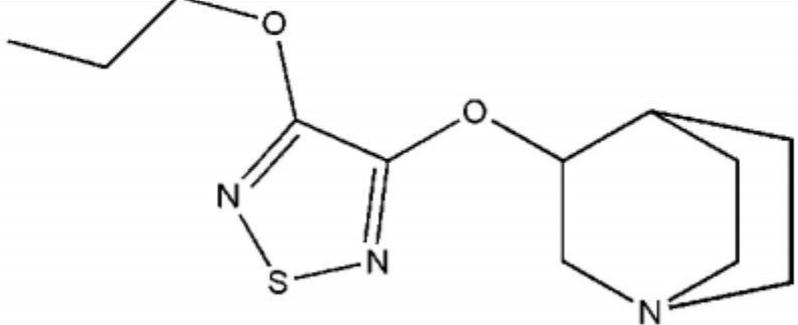
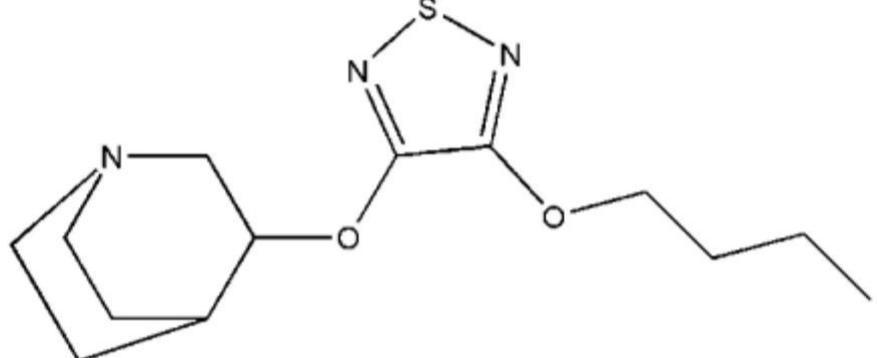
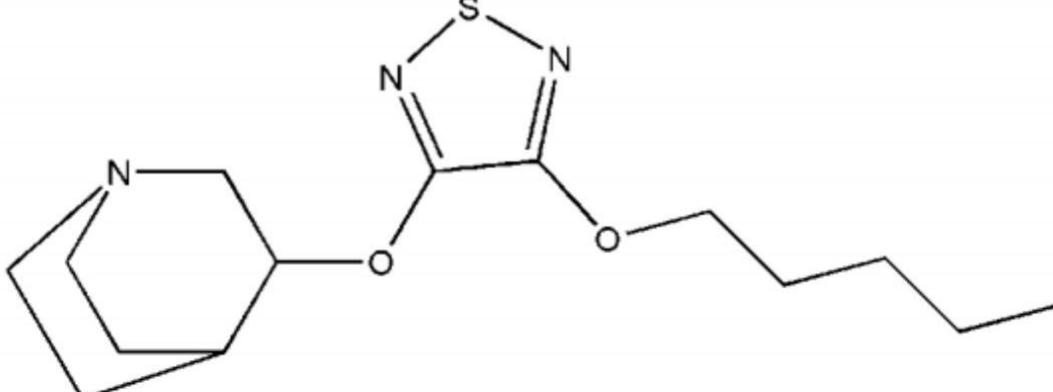


-3-Methoxy-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole

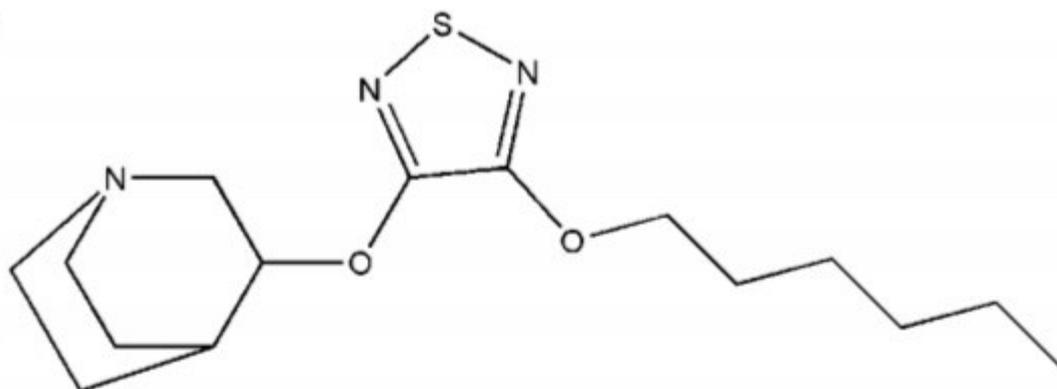
7



-3-Ethoxy-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole

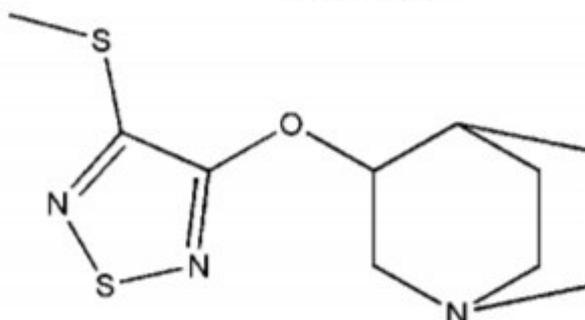
8	 <p>-3-(Propyloxy)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
9	 <p>-3-(Butyloxy)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
10	 <p>-3-(Pentyloxy)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>

11



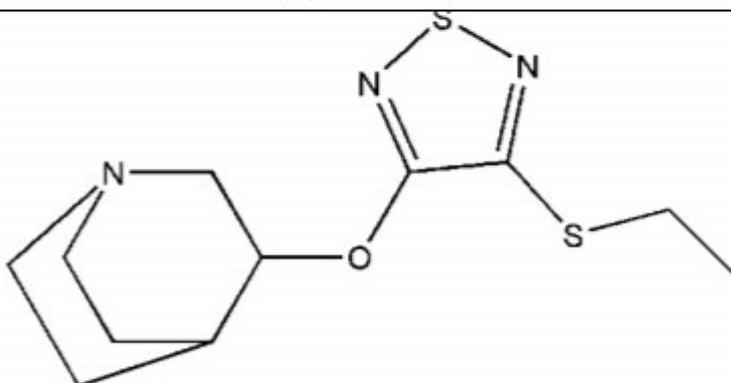
-3-(Hexyloxy)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole

12



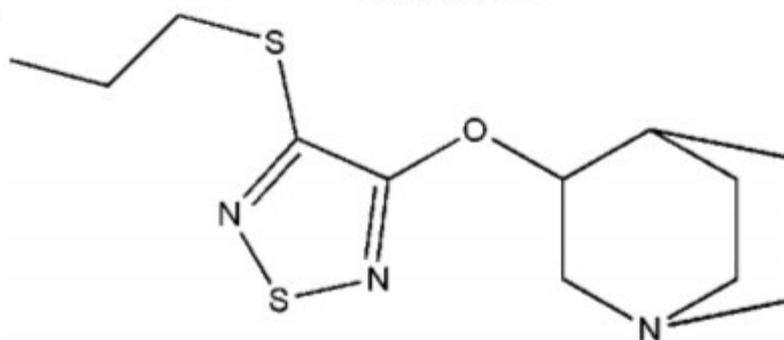
-3-(Methylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole

13

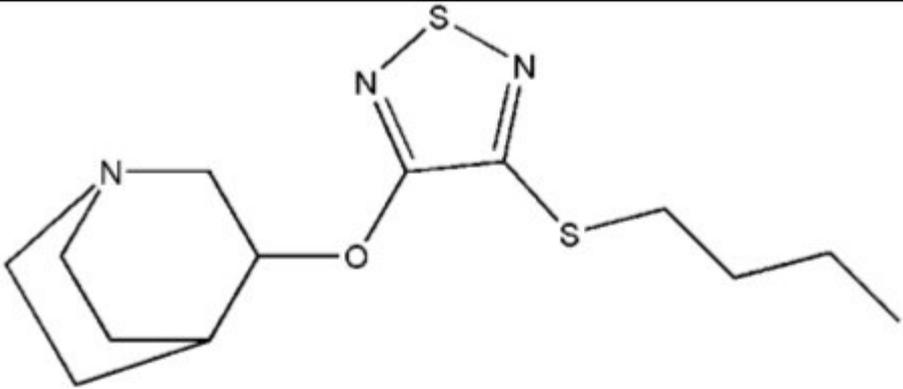
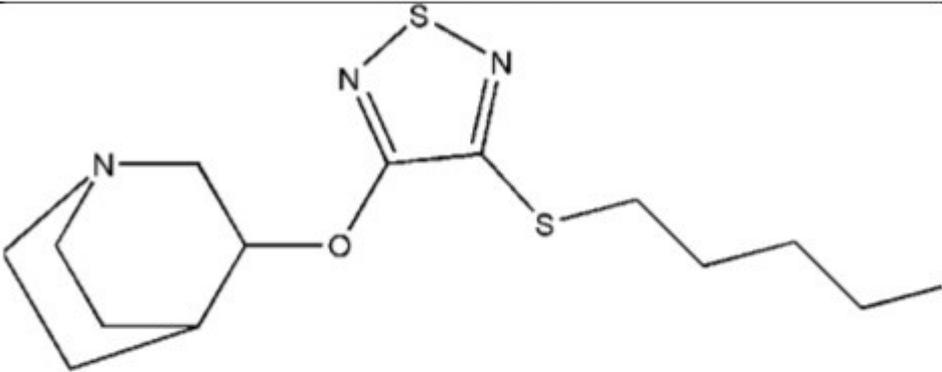
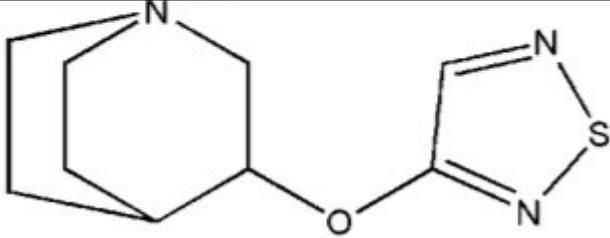
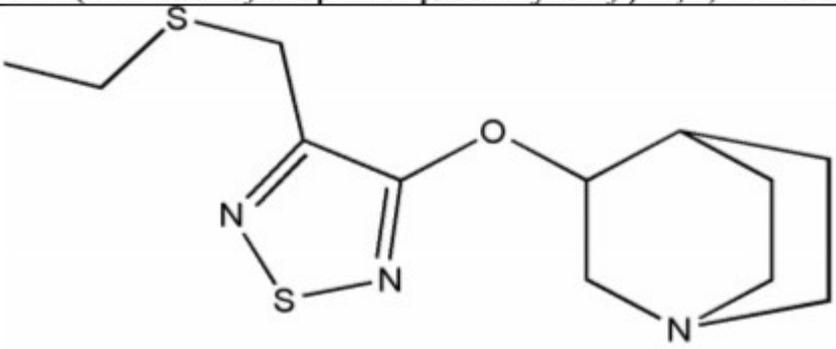


-3-(Ethylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole

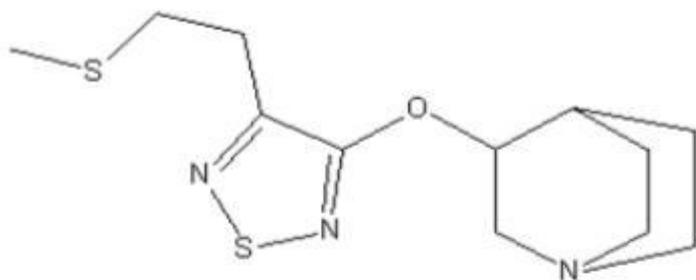
14



3-(Propylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole

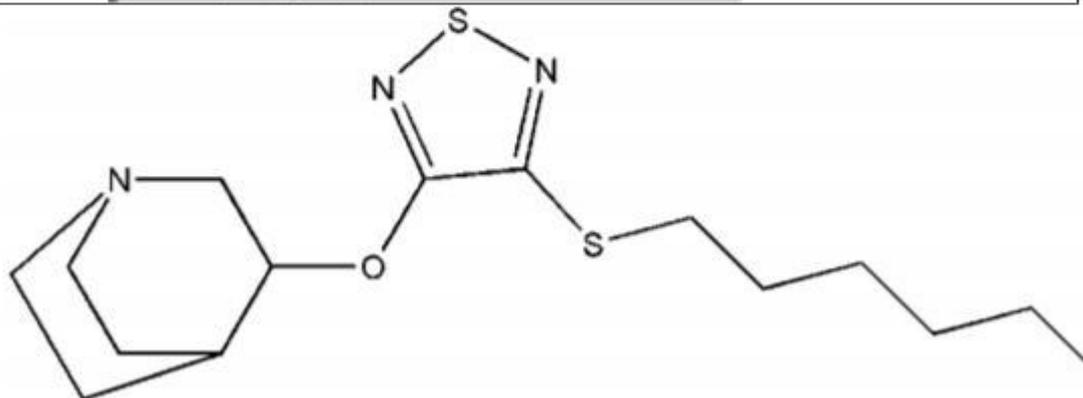
15	 <p>-3-(Butylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
16	 <p>-3-(Pentylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
17	 <p>-3-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
18	 <p>-3-((Ethylthio)methyl)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>

19



-3-(2-(Methylthio)ethyl)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole

20



-3-(Hexylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole

Résumé

Ce travail comprend à la fois des recherches fondamentales et innovantes sur une étude Relation entre structure et activité dans 20 chaînes 1,2,5 thiadiazole contre Alzheimer. la base de la modélisation moléculaire Une comparaison structurale et électronique a été réalisée en utilisant différentes méthodes théoriques (Ab-initio, DFT) et une similitude a été trouvée entre les résultats obtenus par les deux méthodes. DFT est le moyen pratique d'effectuer des calculs de base du noyau. Ensuite, une étude qualitative de la relation structure-activité (SAR) d'une chaîne biologiquement active de dérivés 1,2,5 thiazole a été réalisée.

MOTS-CLES : 1,2,5 thiadiazol, Ab-initio, DFT,SAR,

الملخص

يتضمن هذا العمل كلاً من البحث الأساسي والمبتكر حول دراسة العلاقة بين الهيكل والنشاط في 20 سلسلة 1،2،5 ثياديازول ضد مرض الزهايمر. أساس النمذجة الجزيئية تم إجراء مقارنة بنيوية ووجد تشابه بين النتائج التي تم (DFT، Ab-initio) والإلكترونية باستخدام طرق نظرية مختلفة هي الطريقة الملائمة لإجراء حسابات النواة الأساسية. بعد ذلك، تم DFT. الحصول عليها بالطريقتين لسلسلة نشطة بيولوجياً من مشتقات 1،2،5 (SAR) إجراء دراسة نوعية للعلاقة بين التركيب والنشاط ثيازول.

الكلمات الرئيسية: 1،2،5 ثياديازول - initio، DFT، SAR.

Abstract:

This work includes both fundamental and innovative research on a study Relation between structure and activity in 20 chains 1,2,5 thiadiazole against Alzheimer's. the basis of molecular modeling A structural and electronic comparison was carried out using different theoretical methods (Ab-initio, DFT) and a similarity was found between the results obtained by the two methods. DFT is the convenient way to perform basic kernel calculations. Then, a qualitative study of the structure-activity relationship (SAR) of a biologically active chain of 1,2,5 thiazole derivatives was carried out.

KEYWORDS: 1,2,5 thiadiazol, Ab-initio, DFT, SAR.