



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

# MÉMOIRE DE MASTER

Science de la matière  
Chimie  
Chimie pharmaceutique  
Réf. : Entrez la référence du document

---

Présenté et soutenu par  
**BASLI YASMINA**

Le :

## Etude par modelisationmoleculaire d'imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles antiproliferative

---

### Jury :

Mme	Fetah Asma	MCB	Université Mohamed Khider de Biskra	Présidente
Mme	Zekri Afaf	MCB	Université Mohamed Khider de Biskra	Examineur
Mme	Mazri Radhia	MCB	Université Mohamed Khider de Biskra	Rapporteur

Année universitaire : 2023/2022

## Remerciements



Avant toute chose, J'exprime d'abord mes  
profonds remerciements à Allah qui m'a  
donné.

la santé, le courage et la patience pour finir  
ce trav

En premier lieu, je tiens à remercier mon  
encadreur Dr Mazri Radhia.. pour avoir me  
diriger dans ce travail avec bienveillance et  
.patience

A Dr Fatah Asma. d'avoir accepté de juger ce  
.travail en qualité de président de Jury

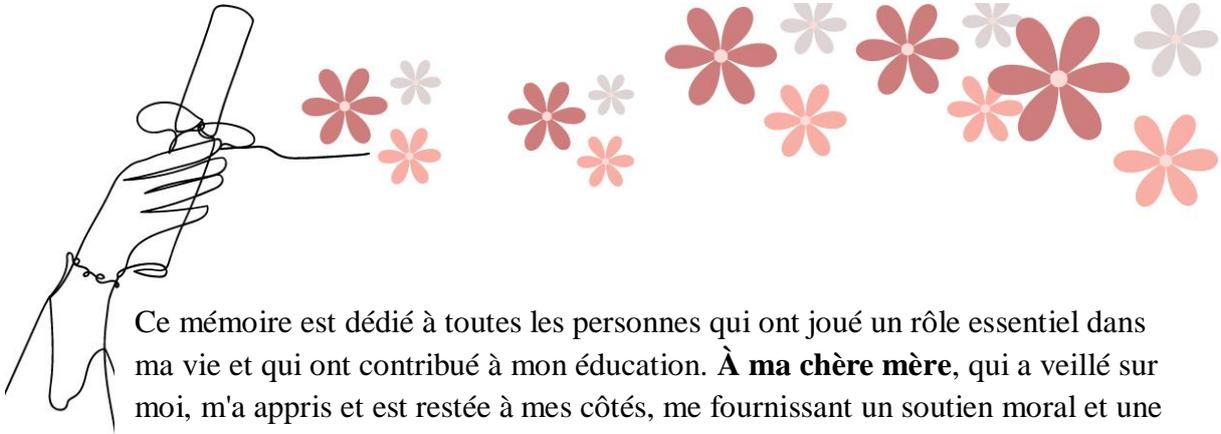
A Dr Zikri Afaf.d'avoir accepté d'examiner ce  
.modeste travail

Mes sentiments de reconnaissances et mes  
remerciements vont également à l'encontre  
de

toute personne qui a participé de près ou de  
loin, directement ou indirectement à la  
réalisation de ce travail



## Dédicace



Ce mémoire est dédié à toutes les personnes qui ont joué un rôle essentiel dans ma vie et qui ont contribué à mon éducation. **À ma chère mère**, qui a veillé sur moi, m'a appris et est restée à mes côtés, me fournissant un soutien moral et une source inépuisable de tendresse.

**À mon cher père**, qui m'a donné une solide éducation et a insufflé en moi l'esprit de persévérance pour réussir.

Je suis fier de mes sœurs **Kheira et Imane**, ainsi que de mes frères **Fathallah, Issam et Mostafa**.

Je suis également reconnaissant envers leurs enfants : **Taj-Eldin, Malak, Rime, Hidaya et Younis**, ainsi qu'à toute ma famille.

Leur présence dans ma vie m'apporte bonheur et fierté.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance et mon affection envers mes amis et compagnons qui ont partagé avec moi les moments les plus agréables. À toutes mes amies et collègues du département SM de la promotion 2023, je vous adresse mes remerciements sincères.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Votre soutien a été précieux. Enfin, un message spécial à tous ceux qui me sont chers et à toutes les personnes que j'aime, vous occupez une place spéciale dans mon cœur.



## Table de matières

Liste des tableaux.....	I
Liste des figures.....	I
Liste des principales abréviations.....	I
Introduction générale.....	1

### **Chapitre I:**

I.1.Généralité sur la maladie de cancer.....	7
I.1.1.Introduction.....	7
I.1.2.Définition.....	8
I.1.3. Facteurs de risque de cancer.....	8
I.2. Lignée cellulaire.....	9
I.2.1.Définition.....	9
I.3. La relation entre cancer et les hétérocycle.....	10
I.4. Hétérocycle.....	11
I.4.1.Définition.....	11
I.5. L'imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazoles.....	11
I.5.1.Définition.....	11
I.5.2.Activités biologiques.....	12
I.5.2.1.Activité anticancéreuse.....	12
I.5.2.2.Activité antimicrobienne (activité antibactérienne et antifongique)..	12
I.5.2.3.Activité antituberculeuse.....	13
I.5.2.4. Activité antivirale.....	14

**Chapitre II:** généralités sur la modélisation moléculaire.

<b>II.</b> Modélisation moléculaire.....	17
<b>II.1.</b> Introduction.....	17
<b>II.2.</b> Représentation des méthode de calculs.....	17
<b>II.2.1.</b> Mécanique quantique.....	17
<b>II.2.1.1.</b> Les méthodes ab-initio.....	18
<b>II.2.1.2.</b> Théorie de la fonctionnelle de la densité(DFT).....	19
<b>II.2.1.3.</b> Méthode de huckel simple.....	19
<b>II.2.1.4.</b> Méthode de semi-empirique.....	20
<b>II.2.2.</b> La mécanique moléculaire.....	20
<b>II.2.2.1.</b> Le champ de force.....	21
<b>II.2.2.2.</b> Energie d'interaction entre atomes lies.....	21
<b>II.2.2.2.1.</b> Energie de liasion.....	22
<b>II.2.2.2.2.</b> Energie de flexion .....	23
<b>II.2.2.2.3.</b> Energie de torsion .....	23
<b>II.2.2.3.</b> Energie d'interaction entre atomes non liés.....	24
<b>II.2.2.3.1.</b> Energie de wan der waals.....	24
<b>II.2.2.3.2.</b> Interaction électrostatiques.....	25
<b>II.2.3.</b> Dynamique moléculaire.....	26
<b>II.3.</b> Méthode de corrélation quantitative(QSAR).....	26
<b>II.3.1.</b> Introduction.....	26
<b>II.3.2.</b> Définition.....	27
<b>II.3.3.</b> Principe.....	28
<b>II.4.</b> Les propriétés QSAR qui caractérisent la structure moléculaire.....	29
<b>II.4.2.</b> Surface moléculaire(SAG).....	29
<b>II.4.2.</b> Homo et Lumo.....	29
<b>II.4.3.</b> Coefficient de partage Octanol/eau (logp).....	30
<b>II.4.4.</b> Le poids moléculaire.....	30

<b>II.4.5.</b> Polarisabilité.....	31
<b>II.4.6.</b> Réfractivité molaire.....	31
<b>II.4.7.</b> Energie d'hydratation.....	32
<b>II.4.8.</b> Energie totale.....	32
<b>II.4.9.</b> Le moment dipolaire.....	32
<b>II.5.</b> Méthodes statistiques.....	33
<b>II.5.1.</b> Paramètres statistiques.....	33
<b>II.5.1.1.</b> Prss.....	33
<b>II.5.1.2.</b> Ssy.....	33
<b>II.5.1.3.</b> R <sup>2</sup> adj.....	33
<b>II.5.1.4.</b> R <sup>2</sup> cv.....	33
<b>II.5.1.5.</b> Spress.....	34
<b>II.5.1.6.</b> F.....	34
<b>II.5.1.7.</b> SE.....	34
<b>II.5.1.8.</b> S.....	34
<b>II.5.2.</b> Régression linéaire simple.....	35
<b>II.5.3.</b> Régression linéaire multiple.....	37

**Chapitre III:**

<b>III.1.</b> Introduction .....	44
<b>III.2.</b> Étude des propriétés structurales et électroniques de noyau de base de imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole .....	46
<b>III.3.</b> Materials and Methods.....	46
-Pour les distances atomiques .....	48
-Pour les angles de valence .....	48
<b>III.3.</b> Étude de la surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEPS) sur le squelette de noyau de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole .....	49

**Chapitre III: Résultats et discussions.**

<b>IV.1.</b> Inroduction.....	57
-------------------------------	----

<b>IV.2.</b> Sélection descripteurs et méthodes de calculs.....	57
<b>IV.3.</b> Méthodologie.....	58
<b>IV.3.1.</b> Base de données.....	58
<b>IV.3.2.</b> Étude des paramètres amphiphiliques de la série de l'imidazo [2,1b][1,3,4]thiadiazoles .....	61
<b>IV.3.3.</b> Théorie QSAR et optimisation multiparamètre (MPO) .....	64
<b>IV.3.4.</b> Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski.....	64
<b>IV.3.5.</b> Les règles de Veber .....	70
<b>IV.4.</b> La modèle QSAR.....	73
<b>IV.5.</b> Validation de modèle QSAR.....	74

## Liste des tableaux

<b>Tableau III.1</b> : Valeurs calculées de longueur de liaison, les angles de valence de imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazole.....	47
<b>Tableau III.2</b> : Chargement Mulliken de la matrice par la méthode DFT/B3LYP.....	49
<b>Tableau IV.1</b> : Structures chimiques et activité biologiques expérimentale des molécules utilisé dans l'étude QSAR.....	60
<b>Tableau IV .2</b> : Valeurs des descripteurs physicochimique utilisés dans l'étude QSAR.....	63
<b>Tableau IV .3</b> : Valeurs es descripteurs quantique utulusé dans l'etue QSAR.....	67
<b>Tableau IV .4</b> : Les règles lipinski de composés.....	70
<b>Tableau IV .5</b> : Les règles de veber.....	72
<b>Tableau IV.6</b> : Matrice de corrélation.....	74
<b>Tableau IV .7</b> : Les valeurs experimntales prédictees et résiduelles.....	76

## Liste des figures

<b>Figure I.1:</b> Schéma du néoplasme.....	8
<b>Figure I.2:</b> Schéma d'une lignée cellulaire.....	10
<b>Figure I.3:</b> Montrant des composé cycliques et acycliques.....	11
<b>Figure I.4:</b> Formules de structure des dérivés hybrides quinazolinone-imidazole [2,1-b][1,3,4]thiadiazole.....	12
<b>Figure I.5:</b> Formules de structures des dérivés de imidazole [2,1-b][1,3,4]thiadiazole fusionnés avec l'imidazole.....	13
<b>Figure I.6:</b> Formules de structures des dérivés de imidazole [2,1-b][1,3,4]thiadiazole.....	14
<b>Figure I.7:</b> Formules de structures des dérivés de imidazole [2,1-b][1,3,4]thiadiazole à partir d'hydrates de carbone SAR de dérivés imidazole [2,1-b][1,3,4]thiadiazole en tant qu'agents antiviraux.....	15
<b>Figure III .1 :</b> Structure de base de imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.....	47
<b>Figure III.2 :</b> Structure de base de imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole ( <i>Gaussian09</i> ).....	49
<b>Figure III.3 :</b> Orbitales frontières HOMO et LUMO du imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole ( <i>Gaussian09</i> ).....	49
<b>Figure III.4 :</b> Représentation de la carte MEPS. (2D et 3D par gaussien ).....	50
<b>Figure IV.1:</b> Structures chimiques des dérivés de imidazole [2,1-b][1,3,4]thiadiazole.....	57
<b>Figure. IV 2:</b> Corrélation entre les activités biologiques expérimentales et prédites pour le modèle.....	76
<b>Figure IV.3:</b> Représentations graphiques des valeurs résiduelles en fonction des valeurs expérimentales pour le modèle.....	77

## Liste des abréviations

- LipE** L'efficacité lipophile
- log P** Lipophile
- LOO** Leave-one-out
- LUMO** Orbitale Moléculaire plus bas Occupée
- MR** Réfractivité moléculaire
- MW** Poids moléculaire
- MM** La Mécanique Moléculaire
- MLR** Multiple linear regression
- PM3** Parametric Method 3
- Pol** Polarisabilité
- PRESSE** Predicted residual sum of squares
- PSA** La surface polaire
- SAG** Surface Area Grid
- HBA** Accepteurs de liaisons hydrogène
- HBD** Donneurs de liaisons hydrogène
- HE** Énergie d'hydratation
- HF** Hartree-Fock
- HOMO** Orbitale Moléculaire plus Haut Occupée
- EP** Erreur de prédiction
- Et** Energie totale
- DFT** Density-functional theory
- B3LYP** Becke 3-parameter lee-yang-parr
- QSAR** Quantitative structure-activity relationships
- QSPR** Quantitative structure-propriété relationships

# **Introduction générale**

## Introduction générale

L'outil informatique a été mis en œuvre dans le domaine chimique dans le but de modéliser les structures moléculaires. Depuis cette époque, l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs a permis à la modélisation moléculaire de s'appliquer à des structures de plus en plus complexes de manière de plus en plus rigoureuse et réaliste. Ainsi, petit à petit, la modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale [1]

La modélisation moléculaire d'une molécule implique généralement une présentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule suivie de l'application d'une méthode théorique, comme la mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ou semi-empirique,... permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la conformation des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique ou l'activité biologique [2].

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

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

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

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et

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

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

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

La chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimiste expérimentateurs et théoriciens, les hétérocycle constituent les squelettes de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmaceutique et industriel[8,9].

Dans notre travail, nous rapportons une étude computationnelle de imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles et ces dérivés ;l'objectif principal de ce travail est d'appliquer l'ensemble des méthodes de calculs pour déterminer les propriétés structurales et électroniques du noyau imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles ;enfin des corrélation entre la structure chimique et l'activité biologique d'une série des molécules pour prédire les activités biologique attendues par rapport à leur activité antiproliférative des lignée cellulaire du cancer.

Ce travail est présenté en quatre chapitre divisées en deux parties :

\*nous présentant dans la première partie une étude bibliographique de deux chapitre contenant respectivement :

- ✓ **Chapitre 1** : généralité sur la maladie du cancer et imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles
- ✓ **Chapitre 2** : méthode utilisée dans la modélisation moléculaire

\*pour la deuxième partie, dans laquelle nous présenterons et discuterons les résultats de Nos calculs obtenus pour notre étude, elle est composée de deux chapitre contenant respectivement :

- ✓ **Chapitre 3** : étude structurale et électronique sur le noyaux de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles .
- ✓ **Chapitre 4** : étude qualitative de la relation structure-activité d'une serie des dérivés de imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles .

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

**Références bibliographiques:**

[1] L.João , Z.Mackey , E.Hansell , H.James. Mc.Kerrow , Alexandra Paulo , and Rui. (2012). Antitrypanosomal and cysteine protease inhibitory activities of alkyldiamine cryptolepine derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* , 6256-6260.

[2]Emmanuel Estève a, Dominique Bazin c d, Chantal Jouanneau a, Stephan Rouzière d, Aurélien Bataille a, Alex Kellum c, Karine Provost e, Christian Mocuta f, Solenn Reguer f, Dominique Thiaudière f, Kris Jorissen g, John J. Rehr g, Alexandre Hertig a h, Éric. (2016). How to assess the role of Pt and Zn in the nephrotoxicity of Pt anti-cancer drugs? An investigation combining  $\mu$ XRF and statistical analysis: Part I: On mice. *Comptes Rendus Chimie* , 1580-1585.

[3]Vincent Obakachi Babita Kushwaha Sithabile Mokoena Narva Deshwar Kushwaha. (2021). Synthetic and anti-cancer activity aspects of 1, 3, 4-thiadiazole containing bioactive molecules: A concise review. *Journal of Sulfur Chemistry* , 1-22.

[4] G .Wermuth. (2008). *Designing prodrugs and bioprecursors*. The Practice of Medicinal Chemistry (Third Edition) .

[5] G .Wermuth. (2008). *Designing prodrugs and bioprecursors*. *The Practice of Medicinal Chemistry (Third*

# **Partie Bibliographique**

**Chapitre 1 :**  
**Généralités sur la maladie de can**  
**cer et delimidazo**  
**2,1-b][1,3,4]thiadiazoles**

## **I. Généralités sur la maladie de cancer**

### **I.1. Introduction :**

Le cancer présente une cause importante en matière de santé publique et demeure la principale cause de la décennie dans la Mondiale. De plus des facteurs contribuent à l'apparition de cette maladie, notamment l'utilisation de produits chimiques dans divers domaines.

Bon nombre de ces produits chimiques présentent des propriétés carcinogènes ou toxines, ce qui a conduit à considérer le cancer comme une maladie aiguë.

En France, le nombre de décès liés au cancer augmente régulièrement (150 000 en 2000 contre 125000 en 1980), parallèlement à l'augmentation de la durée de vie. Les cancers touchent principalement les personnes âgées et leur gravité est accumulée dans cette population. Cependant, cette augmentation est importante pour la cellule de ce nombre de cas diagnostiqués (278 000 contre 170 000).

qui reflète au fonds des progrès de la médecine dans le lot du cancer et les efforts des axes de la santé publique principalement sur la prévention et le dépistage.

Le cancer n'est pas seulement une préoccupation majeure de la santé publique, mais c'est aussi un problème social En effet, la perception populaire du cancer peut être différente de la réalité médicale, ce qui contribue à la stigmatisation et aux faux idéologiques.

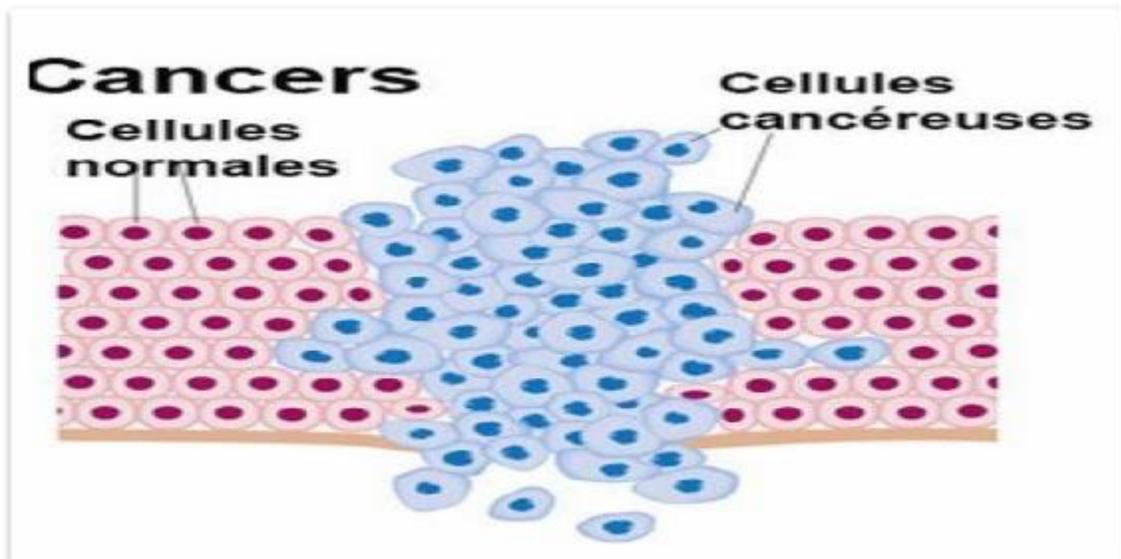
C'est la sensibilisation essentielle et l'éducation de la société sur les causes véritables, les méthodes de prévention, les traits de caractère et les perspectives d'amélioration de la qualité de vie des personnes touchées par le cancer

## I.2.Définition:

Le cancer peut être décrit comme une prolifération sous contrôle de cellules qui ne suivent pas les normales de développement tissulaire. Ce processus anarchique conduit à la formation d'un tissu néoplasique, qui se distingue par une architecture anormale (voir **Figure I.1**). En raison de sa capacité d'invasion et de métastase, le néoplasme peut être aussi classé que le bénin s'il est localisé et ne présente pas de caractéristiques agressives, ou que Malin s'il a la capacité de se propager à d'autres sites.

Le cancer est une maladie destructrice qui envahit les tissus qu'elle atteint.

Les métastases, à leur tour, endommagent les tissus éloignés. Cette maladie altère les fonctions normales des organes et, à terme, peut entraîner la mort [2].



**Figure I.1:** Schéma du néoplasme [3].

## I.3.Facteurs de risque de cancer:

Les habitudes de vie telles que le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, une mauvaise alimentation, un manque d'activité physique et l'exposition à la pollution de l'air sont reconnues comme facteurs de risque de cancer et d'autres maladies transmissibles. Parallèlement, certaines infections chroniques sont également considérées comme des facteurs de risque de cancer, en particulier dans les pays à faible revenu ou intermédiaire.

Environ 13% des diagnostics de cas de cancer dans le monde en 2018 étaient attribuables à des infections cancérogènes. Parmi ces infections, on compte *Helicobacter pylori*, le papillomavirus humain (PVH), le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et le virus d'Epstein Barr[4].

Il est très important de prendre en compte ces facteurs de risque dans la prévention et la gestion du cancer, ainsi que dans les politiques de santé publique visant à réduire l'incidence de cette maladie.

### **I.3.Lignée cellulaire:**

#### **I.3.Définition:**

Le concept de lignée cellulaire est utilisé dans différents domaines pour désigner des populations de cellules génétiquement ce qui relève de la même souche. A phylogénétique, une ligne représente une branche distincte de l'arbre évolutif, tandis qu'en culture cellulaire, une ligne cellulaire est dérivée d'une division cellulaire sélectionnée à partir d'un organisme multicellulaire.

La germinale fait référence à l'ensemble des cellules qui se différencieront en jeux, tels que les spermatozoïdes et les ovules.

Dans le cadre de la recherche en biologie et en médecine, les lignées cellulaires ne sont pas créées dans le cadre de cultures cellulaires en division qui sont sélectionnées et propagées pendant le travail. Certaines lignées pour cellulaires ont plus de 60 types de tumeurs. Ces lignées cellulaires rejoignent un rôle essentiel dans les études sur le cancer, permettant aux chercheurs de mieux comprendre la biologie des cellules cancéreuses et de développer de nouvelles approches de traitement [5].

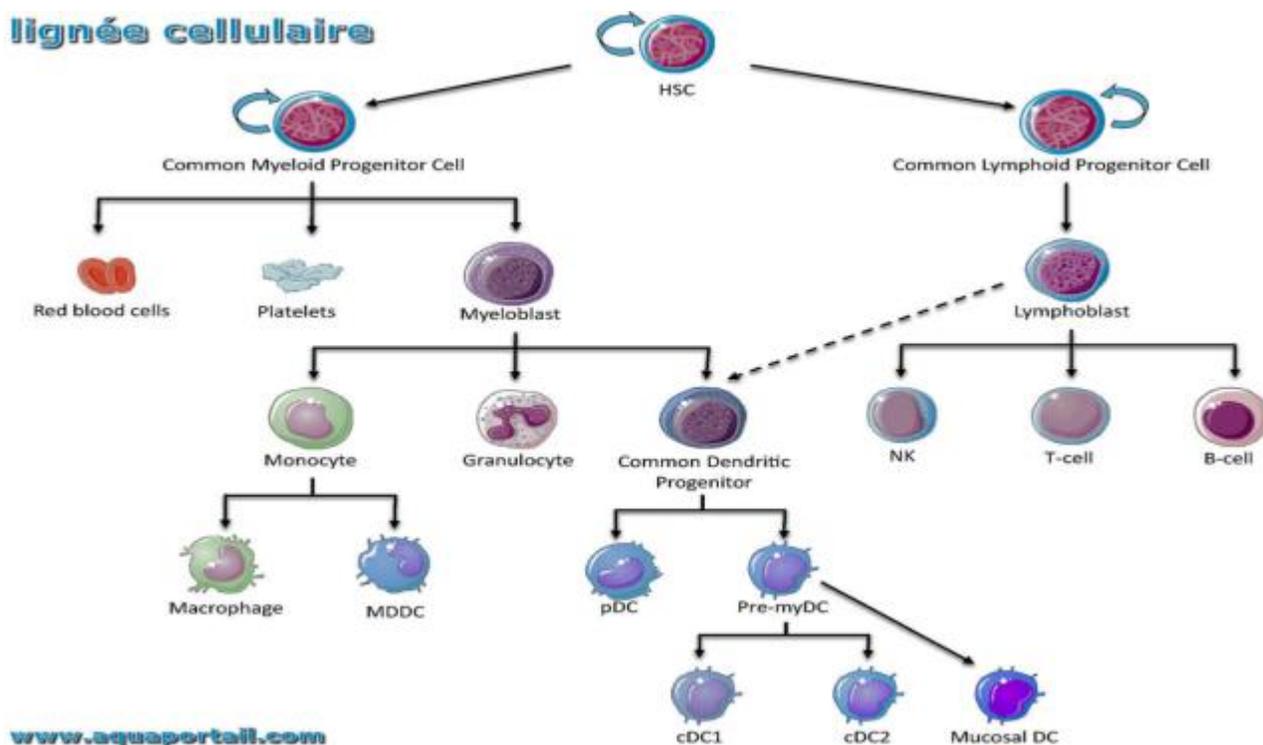


Figure I.2 :Schéma d'une lignée cellulaire[6].

#### I.4.la relation entre cancer et les hétérocycles:

La chimiothérapie est l'un des traitements les plus courants du cancer, Cependant, ce traitement a des effets indésirables importants, et il existe également des preuves que les cellules cancéreuses développent une résistance aux médicaments de chimiothérapie.

Les taux élevés de mortalité et d'incidence de la maladie et les échecs thérapeutiques rendent essentielle la recherche de nouvelles molécules ayant une activité anticancéreuse.

Les composés hétérocycliques parmi lesquels se trouvent les thiazoles et les oxazoles ; ces composés ont attiré l'attention de la chimie médicinale en raison de la grande variété d'activités biologiques qu'ils présentent [7].

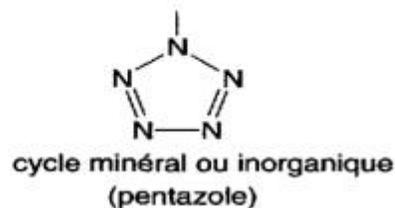
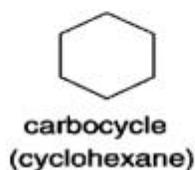
## I.5. Hétérocycle:

En chimie organique, la classification des molécules est basée sur le nombre et la diversité des atomes qui les composent, mais aussi sur les différents types de liaisons qui constituent leur structure. Dans le cas où les atomes forment une chaîne, les composés correspondants sont dits acycliques. Au contraire, si l'enchaînement des atomes forme un cycle, on dira qu'il s'agit de composés cycliques.

Si le cycle est entièrement composé d'atomes de carbone, il s'agit de *carbocycle*. D'une manière générale, si le cycle est entièrement constitué d'un seul type d'atome, carbone ou autre, on ajoute le préfixe *iso*, composés isocycliques [8].

**Composé acyclique:**  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$

**Composés cycliques:**



**Figure I.3:** montrant des composés cycliques et acyclique[9].

## I.6. Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole:

### I.6.1. Définition:

L'hétérocycle imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazole a été découvert dans les années 1950. Depuis lors, de nombreux nouveaux dérivés sont développés et évalués pour leurs profils biologiques,

Depuis lors, de nombreux nouveaux dérivés ont été développés et évalués pour leurs profils biologiques. Les dérivés des imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazoles sont largement explorés pour leur potentiel biologique, à savoir antimicrobien, antifongique, anticancéreux, anticonvulsivant, analgésique, anti-inflammatoire, anesthésique et diurétique.

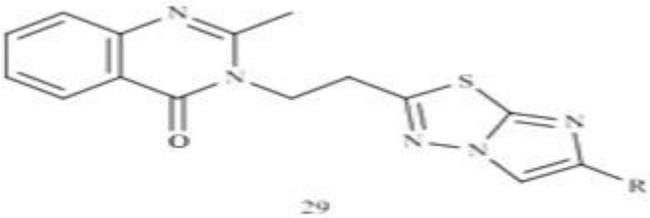
diurétique. Ils sont également signalés comme des inhibiteurs enzymatiques potentiels de la cyclo-oxygénase, de la kinase Jun et de l'anhydrase carbonique, ce qui démontre leur importance possible dans la conception et la découverte de médicaments orientés vers une cible. La présente analyse met en lumière les six dernières décennies de recherche sur les activités biologiques de limidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazoles[10].

### I.5.2. activités biologiques:

Les dérivés de l'imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazole ont été évalués pour diverses activités biologiques.les diverses activités biologiques et certains d'entre eux ont montré une activité significative[11].

#### I.5.2. 1. Activité anticancéreuse:

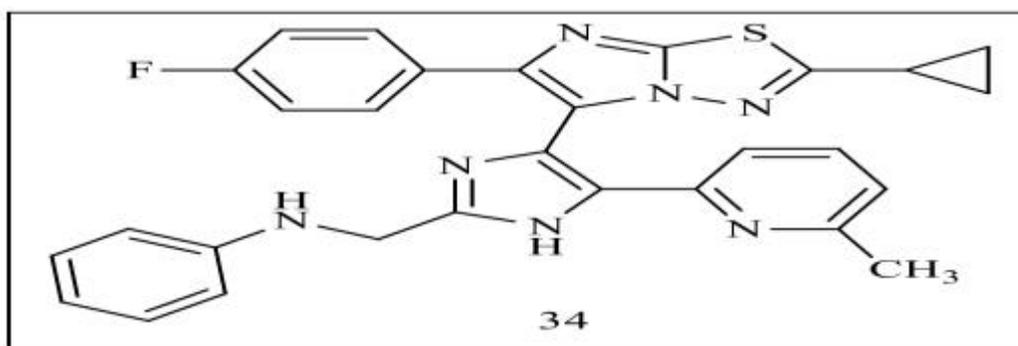
Une nouvelle série de dérivés hybrides quinazolinone-imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazole a été conçue, synthétisée et évaluée pour ses activités anticancéreuses contre les lignées cellulaires cancéreuses humaines A549, HeLa et MDA-MB-231 en utilisant la méthode de dosage MTT avec du paclitaxel et de la doxorubicine comme drogues standard. Le composé 11c a montré une activité anti-proliférative in vitro contre A549 avec des valeurs GI50 de 0,25 µM, tandis que l'autre composé 11i a montré une activité anti-proliférative prometteuse contre la lignée cellulaire MDA-MB-231 avec des valeurs GI50 de 0,23 µM respectivement [12].

Compound	R	
11c		
11i		

**Figure I.4:Formules de structure des dérivés hybrides quinazolinone-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole[13].**

#### I.5.2.2.Activité antimicrobienne (activité antibactérienne et antifongique) :

Une nouvelle série de dérivés hybrides quinazolinone-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole a été conçue, synthétisée et évaluée pour ses activités anticancéreuses contre les lignées cellulaires cancéreuses humaines A549, HeLa et MDA-MB-231 en utilisant la méthode de dosage MTT avec du paclitaxel et de la doxorubicine comme drogues standard. Le composé 11c a montré une activité anti-proliférative in vitro contre A549 avec des valeurs GI50 de 0,25  $\mu$ M, tandis que l'autre composé 11i a montré une activité anti-proliférative prometteuse contre la lignée cellulaire MDA-MB-231 avec des valeurs GI50 de 0,23  $\mu$ M respectivement[14].



**Figure I.5:** Formules de structure des dérivés de l'imidazo[2,1- b][1,3,4]thiadiazole fusionnés avec l'imidazole[15].

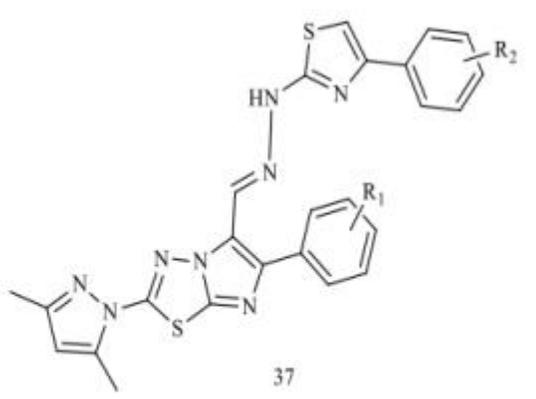
### I.5.2.3. Activité antituberculeuse:

Syed M.A et al, 2018 décrivent la synthèse de dérivé d'imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazoles et évaluent l'activité antifongique et antituberculeuse.

L'activité antifongique et antituberculeuse. Les composés 37a, 37b, 37c, 37d, 37e ,et 37f ont eu l'activité la plus élevée contre le Mycobacterium tuberculosis contre la souche H37Rv de Mycobacterium tuberculosis. L'activité antifongique des composés a également été évaluée.

Les composés 37a, 37b, 37g et 37h ont démontré une activité antifongique avec des valeurs MIC de 5 $\mu$ g/mL. [16].

Compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
37a	p-NO <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub>
37b	p-NO <sub>2</sub>	p-NO <sub>2</sub>
37c	p-NO <sub>2</sub>	p-CH <sub>3</sub>
37d	p-OCH <sub>3</sub>	p-NO <sub>2</sub>
37e	p-OCH <sub>3</sub>	m-NO <sub>2</sub>
37f	p-Cl	p-OCH <sub>3</sub>
37g	p-NO <sub>2</sub>	p-Cl
37h	p-NO <sub>2</sub>	p-Br



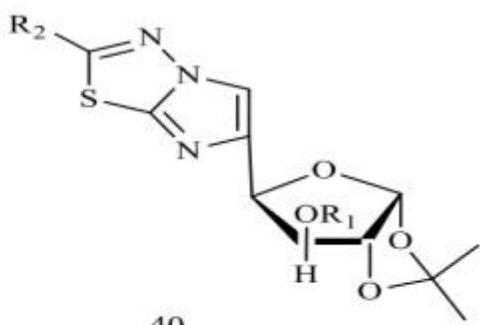
**Figure I.6:** Formules de structure des dérivés dl'imidazo [2,b][1,3,4]thiadiazole[17].

#### I.5.2.4. Activité antivirale:

Fascio M.L. et al. 2019 décrivent la synthèse d'imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles à partir d'hydrates de carbone avec une configuration Dribo et D-Xylo évaluée pour l'activité antivirale. Un test d'inhibition de la production de virus a été utilisé pour évaluer l'activité antivirale. La concentration efficace de 50 % (CE50) a été déterminée comme étant la concentration nécessaire pour réduire de 50 % la production de virus dans les cultures traitées par le composé par rapport aux cultures de contrôle non traitées. Dans un essai antiviral

Dans un essai antiviral simultané, la ribavirine (RIB) (Sigma-Aldrich, USA) a été utilisée comme contrôle positif anti-arénavirus[18].

Compound	R1	R2
40a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
40b	CH <sub>3</sub>	
40c	CH <sub>3</sub>	3,4,5-OCH <sub>3</sub> Ph
40d	CH <sub>3</sub>	
40e		
40f		3,4,5-OCH <sub>3</sub> Ph
40g		



40

**Figure I.7:** Formules de structure des dérivés d'imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles à partir d'hydrates de carbone SAR des dérivés d'imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole en tant qu'agents antiviraux[19].

**Références bibliographiques:**

- [1] BENHAMZA Sara BASSI Samra. (2020-2021). Identification de nouveaux inhibiteurs de protéine kinase B par criblage virtuel. MÉMOIRE DE MASTER. Université Mohamed Khider de Biskra.
- [2] KHITER SALSABIL BEKHOUCHE NECHOUA. Etude sur les molécules anticancéreuses phytosynthétiques et leur mode d'action. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master. Université Frères Mentouri Constantine.
- [3](s.d.). Récupéré sur [www.docteurclic.com](http://www.docteurclic.com): [www.docteurclic.com](http://www.docteurclic.com)
- [4] de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. (2020). « Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis ». *The Lancet Global Health* , 8(2):e180-e190.
- [5] lignée cellulaire. (s.d.). Récupéré sur <https://www.aquaportail.com/definition-12266-lignee-cellulaire.html>
- [6] [www.aquaportail.com](http://www.aquaportail.com). (s.d.).
- [7] Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties. ((2015) ). *European Journal of Medicinal Chemistry* , 666-683.
- [8] LOUIS - JEAN. (2003). *Chimie organique heterocyclique*. (p. 2). France: © EDP Sciences.
- [9] LOUIS - JEAN. (2003). *Chimie organique heterocyclique*. (p. 2). France: © EDP Sciences.
- [10] Bhoomendra A. Bhongade a,\* , Sirajunisa Talath a, Ravikiran A. Gadad b,. ((2016)). Biological activities of imidazo[2,1-b][1,3,4]-. *Journal of Saudi Chemical Society* , S463–S475.
- [11] Bhoomendra A. Bhongade a,\* , Sirajunisa Talath a, Ravikiran A. Gadad b,. ((2016)). Biological activities of imidazo[2,1-b][1,3,4]-. *Journal of Saudi Chemical Society* , S463–S475
- [12] Alugubelli Gopi Reddy a, Reddymasu Sireesha b, V. Harinadha Babu c, Y. Jaya Prakasa Rao d, E. Susithra e, M.V. Basaveswara Rao d f. (February 2021). Design, synthesis, anti-proliferative and molecular docking studies of quinazolinone-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole hybrid derivatives. *Chemical Data Collections* , 100614.
- [13] Seema Sharma\*1, D. A. (2021). REVIEW- IMIDAZO[2,1-B][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES: AN INSIGHT. *International Research Journal of Modernization in Engineering*

Technology and Science , 663

[14] Fang Yan Guo 1, Chang Ji Zheng 2, Meiyuan Wang 2, Jiangping Ai 2, Lan Ying Han 1, Liu Yang 1, Ye Fang Lu 1, Yu Xuan Yang 1, Ming Guan Piao 2, Hu-Ri Piao 2, Chun-Mei Jin 2, Cheng Hua Jin 1 2. (2021). Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of Imidazole-Fused Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole Analogues. *ChemMedChem* , 2354-2365

[15]Seema Sharma\*1, D. A. (2021). REVIEW- IMIDAZO[2,1-B][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES: AN INSIGHT. International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science , 663.

Seema Sharma\*1, D. A. (2021). REVIEW- IMIDAZO[2,1-B][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES: AN INSIGHT. International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science , 665.

[16] Seema Sharma\*1, Deepali\*2, Anjali Goyal\*3, Monika Gupta\*4. (2021). REVIEW- IMIDAZO[2,1-B][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES: AN INSIGHT. International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science , 667

[17] Seema Sharma\*1, Deepali\*2, Anjali Goyal\*3, Monika Gupta\*4. (2021). REVIEW- IMIDAZO[2,1-B][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES: AN INSIGHT. International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science , 667

[18] Seema Sharma\*1, Deepali\*2, Anjali Goyal\*3, Monika Gupta\*4. (2021). REVIEW- IMIDAZO[2,1-B][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES: AN INSIGHT. International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science , 668

[19] Seema Sharma\*1, Deepali\*2, Anjali Goyal\*3, Monika Gupta\*4. (2021). REVIEW- IMIDAZO[2,1-B][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES: AN INSIGHT. International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science , 668

**Chapitre 2 :**  
**Généralités sur la**  
**modélisation Moléculaire**

## **II Modélisation moléculaire**

### **II .1.Introduction :**

La modélisation moléculaire connaît un développement rapide et trouve des applications dans de nombreux domaines de recherche tels que la physique, la chimie et la biologie. Elle permet d'étudier la structure moléculaire des systèmes de grande envergure. La modélisation moléculaire est largement utilisée pour simuler le comportement moléculaire dans les systèmes chimiques et biologiques. Cette approche, basée sur les lois de la physique et les données expérimentales, permet d'analyser diverses propriétés moléculaires telles que la géométrie, les liaisons, l'énergie, l'enthalpie et les fréquences vibratoires. De plus, elle peut prédire des propriétés moléculaires et biologiques, ce qui est essentiel pour la conception de médicaments. La modélisation moléculaire utilise la mécanique moléculaire basée sur des fonctions potentielles classiques ou des méthodes de mécanique quantique pour calculer l'énergie des structures simulées [1].

La modélisation moléculaire utilise des méthodes théoriques et de calcul pour résoudre des problèmes liés à la structure moléculaire et à la réactivité chimique .Ces méthodes varient en complexité, certaines étant simples et rapides, tandis que d'autres requièrent des ressources informatiques considérables, y compris des superordinateurs, et peuvent prendre des centaines d'heures de calcul. De plus, la modélisation moléculaire fait souvent appel à des outils graphiques sophistiqués qui facilitent la représentation visuelle de grandes quantités de données sous forme de graphiques interprétables.

Les méthodes de modélisation moléculaire peuvent être regroupées en trois catégories :

#### **Les méthodes quantiques.**

**La mécanique moléculaire.**

**La dynamique moléculaire [2].**

### **II.2.Représentation des méthodes de calculs:**

#### **II .2.1.mécanique quantique:**

En mécanique quantique, l'accent est mis sur la distribution des électrons (orbitales) dans l'espace. Les meilleurs programmes intègrent des processus d'optimisation de la géométrie

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

moléculaire. L'objectif principal de la mécanique quantique est de déterminer l'énergie et la distribution électronique d'un système moléculaire.

A cet effet, les énergies moléculaires sont calculées à l'aide de l'équation de Schrödinger avec le formalisme des orbitales moléculaires (MO). Résoudre l'équation de Schrödinger d'un système moléculaire implique l'introduction d'approximations.

Les méthodes de mécanique quantique utilisées sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger pour les systèmes à plusieurs électrons. Elles reposent sur des données ajustées par rapport aux résultats expérimentaux pour simplifier les calculs. Les méthodes semi-empiriques utilisent une base minimale par défaut (STO-3G), tandis que les méthodes quantiques pures utilisent des bases et des corrélations différentes en fonction du type de calcul. Le logiciel HyperChem propose des méthodes semi-empiriques (CNDO, INDO, MINDO3, PM3, RM1) ainsi que des méthodes quantiques (ab initio et DFT) [3].

### **II .2.1.1.Les méthodes ab-initio:**

Les méthodes ab initio sont des approches non empiriques où toutes les intégrales sont calculées sans recourir à des approximations, à l'exception de l'approximation de Born-Oppenheimer et de l'approximation CLOA. Dans ces méthodes ab initio, toutes les particules du système (noyaux et électrons) sont prises en compte sans simplifications majeures. Aucun paramètre empirique n'est utilisé dans le calcul de l'énergie. L'Hamiltonien d'un système contenant n électrons et des noyaux est donné par : [formule de l'Hamiltonien] [4].

$$\mathbf{H_{tot}} = \mathbf{TE} + \mathbf{TN} + \mathbf{VEN} + \mathbf{VEE} + \mathbf{VNN}$$

Avec:

**TE** : énergie cinétique de n électrons.

**TN** : énergie cinétique des noyaux N.

**VEN** : énergie d'attraction électron-noyau.

**VEE** : énergie de répulsion électron-électron.

**VNN** : énergie de répulsion nucléaire-nucléaire.

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

D'après l'approximation de Born Oppenheimer qui suppose que les noyaux sont fixes, l'énergie cinétique du noyaux s'annule et l'énergie de ravitaillement entre noyaux se ramène à une constante.

$$H_{\text{tot}} = T E + V_{EN} + V_{EE} + V_{NN}$$

$$H_{\text{tot}} = H_{\text{électronique}} + H_{\text{nucléaire}}$$

Avec :  $H_{\text{électronique}} = T E + T_{EN} + V_{EE}$

$$H_{\text{nucléaire}} = V_{NN}$$

Et ceci après le théorème des électrons indépendants l'énergie totale sera égale à :

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{électronique}} + E_{\text{nucléaire}}$$

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est de la forme :

$$H_{\text{éle}} \Psi_{\text{éle}} = E_{\text{éle}} \Psi_{\text{éle}}$$

### **II .2.1.2. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT):**

La théorie de la densité fonctionnelle (DFT) est en effet une approche puissante pour étudier la structure électronique de la matière, allant des atomes et des molécules aux solides, ainsi qu'aux noyaux et aux fluides quantiques et classiques. Elle repose sur la notion de densité électronique, qui décrit la répartition probabiliste des électrons dans un système.

Dans sa formulation originale, la DFT permet de décrire les propriétés d'état fondamental d'un système en termes de sa densité électronique. Cette approche a connu un grand succès et a permis de calculer une grande variété de propriétés moléculaires, telles que la structure, les fréquences de vibration, l'énergie des liaisons, l'énergie d'ionisation, les propriétés électriques et magnétiques, les réactions chimiques, et bien d'autres encore [5].

### **II.2.1.3. Méthode de Hückel simple:**

La méthodologie de Hückel est simple et fondamentale, utilisant une approche topologique. Elle permet une expression rapide de la forme des orbitales moléculaires (OM) d'un système. Malgré l'utilisation d'approximations très simplifiées, elle conduit à des résultats étonnamment pertinents, fournissant des informations importantes sur la réactivité des molécules conjuguées grâce à des calculs simples.

Cette approche, malgré sa simplicité, permet de rationaliser de nombreuses réactions et observations spectroscopiques en se basant exclusivement sur la forme des orbitales moléculaires (OM), les poids respectifs des orbitales atomiques (OA) qui les composent, ainsi

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

que leurs énergies correspondantes. La découverte de cette méthode par Hückel a véritablement constitué une petite révolution dans le domaine de la chimie, et a servi de déclencheur pour le développement de la chimie quantique [6].

### **II .2.1.4.Méthodes semi-empiriques:**

Cette catégorie de méthodes a été développée parallèlement aux méthodes ab initio pour répondre au besoin de calculs simplifiés sur des systèmes moléculaires et des réactions plus importants. La principale différence entre les méthodes semi-empiriques et les méthodes ab initio ou DFT est l'utilisation de paramètres dérivés de calculs ab initio empiriques ou de haut niveau, au lieu de calculs explicites de certaines intégrales moléculaires. Cela permet des calculs plus rapides mais peut sacrifier la précision. Des méthodes telles que AM1 et PM3 fonctionnent bien pour des propriétés telles que les charges atomiques, les potentiels électrostatiques, les moments dipolaires et les énergies HOMO/LUMO par rapport aux méthodes ab initio et DFT. Cependant, ils peuvent avoir des limites pour prédire avec précision les structures moléculaires, en particulier en ce qui concerne les géométries des liaisons hydrogène et l'hybridation de certains atomes. Néanmoins, ce sont des outils précieux pour les chimistes computationnels, en particulier lorsqu'ils travaillent avec des systèmes moléculaires plus grands [7].

### **II.2.2.La mécanique moléculaire:**

L'approche actuellement connue sous le nom de "Mécanique Moléculaire" est une méthode de calcul qui vise à obtenir des résultats de géométrie et d'énergie moléculaire en se basant sur la mécanique classique. Elle a été approuvée en 1930, mais son développement s'est principalement développé dans les années 1960, lorsque les ordinateurs sont devenus plus accessibles et plus performants. La Mécanique Moléculaire repose sur l'approximation de Born-Oppenheimer, qui considère que les électrons sont beaucoup plus rapides que noyaux et traite donc implicitement ces derniers. Il s'agit d'une méthode empirique dans laquelle les atomes (ou noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons entre eux par des ressorts de forces différentes. Les valeurs de ces forces sont issues de données expérimentales telles que les spectres de vibrations, les données de diffraction aux rayons X, ou obtenues à l'aide de méthodes ab initio. Le calcul de toutes ces forces selon les règles définies pour les oscillateurs harmoniques permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer sa structure tridimensionnelle.

Aujourd'hui, la Mécanique Moléculaire est également utilisée pour interpréter les données de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). L'avantage principal de la Mécanique Moléculaire

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

par rapport à d'autres méthodes réside dans la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification de l'équivalence des forces, qui permet de traiter les molécules de la grande queue. Cependant, cette méthode ne prend pas en compte la structure moléculaire électronique, et ne permet donc pas d'étudier tous les effets liés aux électrons. Les résultats obtenus en Mécanique Moléculaire, en particulier les résultats énergétiques, ne sont pas absolument significatifs, mais seulement interprétables par comparaison entre deux valeurs obtenues pour deux conformations différentes [8].

### **II.2.2.1.Le champ de force:**

L'énergie totale du système est de manière empirique en utilisant un champ de force. Ce champ de force inclut des paramètres spécifiques dans les différents termes énergétiques, ce qui explique pourquoi les énergies relatives calculées n'ont pas de signification physique absolue. Seules les différences d'énergies relatives entre différentes configurations peuvent être interprétées [9].

L'énergie totale peut être décomposée en deux termes distincts :

$$E_{totale} = E_{liante} + E_{nonliante}$$

L'énergie liée regroupe les atomes liés par deux ou trois liaisons covalentes au maximum.

Cette énergie peut être décomposée en termes plus distincts :

$$E_{liante} = E_{liaison} + E_{flexion} + E_{torsion}$$

De plus, l'énergie est calculée comme énergie non contraignante :

$$E_{nonliante} = E_{elec} + E_{vdW}$$

### **II .2.2.2.Energie d'interaction entre atomes lies:**

Les potentiels utilisés dans ce contexte sont similaires à ceux utilisés en analyse vibrationnelle. Elle permet de décrire la déformation du squelette moléculaire, qui est caractéristique de la longueur des liaisons et de la distorsion des angles de valence. Ses désignations de liaisons et d'angles ne sont pas représentatives des oscillateurs harmoniques. Une sommation est effectuée sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par des liaisons covalentes pour tenir compte de ces déformations [10].

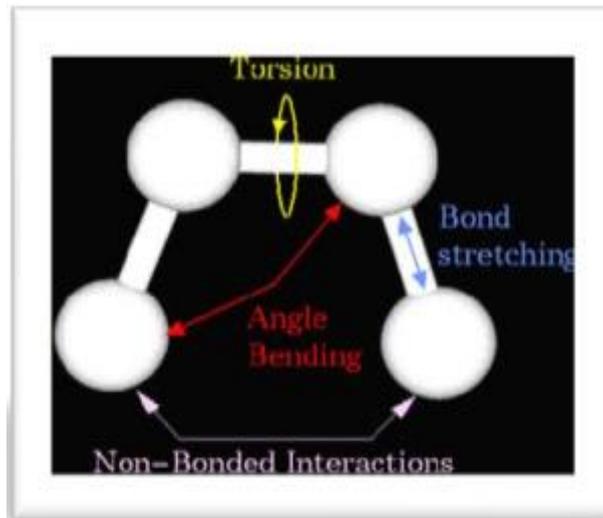


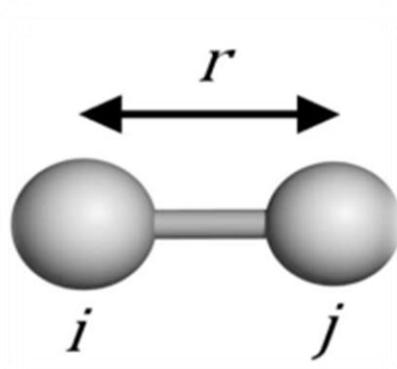
Figure II.1: Énergie de liaison.HNGNNVBN

### II .2.2.2.1.Energie de liaison:

L'énergie de la liaison covalente entre deux atomes est calculée de manière analogue à l'oscillateur harmonique à partir de la distance entre ces atomes (Figure II.2).

$$E_{\text{liaison}} = \sum k_b (r - r_0)^2$$

où  $i$  et  $j$  représentent deux atomes séparés par une distance  $r$ , où  $r_0$  est la distance d'équilibre et  $k_b$  est la constante de force, qui est déterminée en comparant les données expérimentale [11].



FigureII.2:Distance entre deux atomes i et j

### II .2.2.2.2.Energie de flexion :

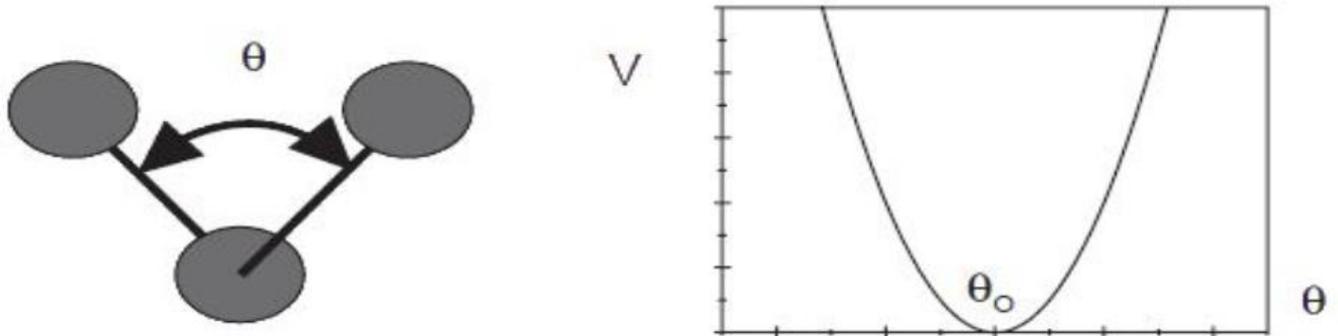
Le courrier est le changement d'angle entre deux liaisons covalentes, comme l'angle de HCH dans un groupement méthylène, par exemple, car les atomes d'hydrogène d'une molécule d'eau se rapprochent. , l'angle entre les liaisons O-H changera (**FigureII.3**) [12].

$$E(\theta) = \frac{1}{2} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$$

**$K_{\theta}$**  : constante de flexion.

**$\theta_0$**  : angle de liaison de référence.

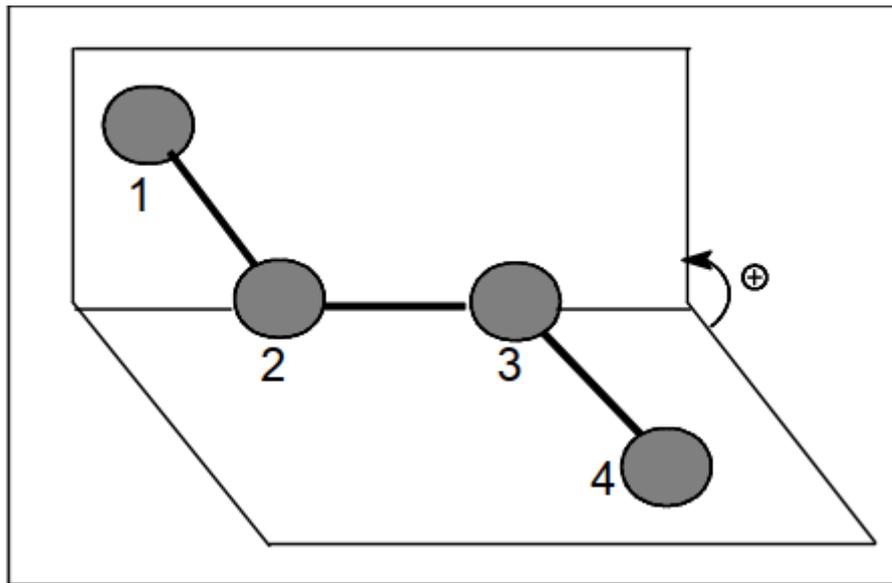
**$\theta$** : angle de liaison.



**FigureII.3:** Angle de flexion entre trois atomes dépendants.

### II .2.2.2.3.Energie de torsion:

Il fait référence à l'angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4. Cet angle dièdre est essentiel pour décrire la structure tridimensionnelle de la molécule (**FigureII.4**) [13].



**Figure II.4 :** Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4.

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

$$E(x) = 1/2 [V_1(1+\cos x) + V_2(1 - \cos 2x) + V_3(1+\cos 3x)]$$

L'angle dièdre ( $x$ ) définit la torsion autour de la liaison 2-3.

$V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$  sont les constantes potentielles de l'énergie de torsion.

### **II.2.2.3.Énergie d'interaction entre atomes non liés:**

Les deux termes restants décrivent les interactions entre atomes non liés de manière covalente. Ces atomes séparés par plus de trois liaisons sont tarifés en compte pour ces interactions qui ne sont pas liées. Ce choix se justifie par le fait que les interactions entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons ne sont pas suffisamment bien représentées par les termes de déformation de longueurs de liaisons et d'angles formés par deux liaisons covalentes [14].

#### **II .2.2.3.1.Énergie de Van der Waals:**

Cette énergie concerne les atomes qui ne sont pas liés entre eux et qui ne sont pas liés à un atome commun. Elle est composée de deux termes, l'un répulsif et l'autre attractif, et peut être exprimée par l'équation suivante :

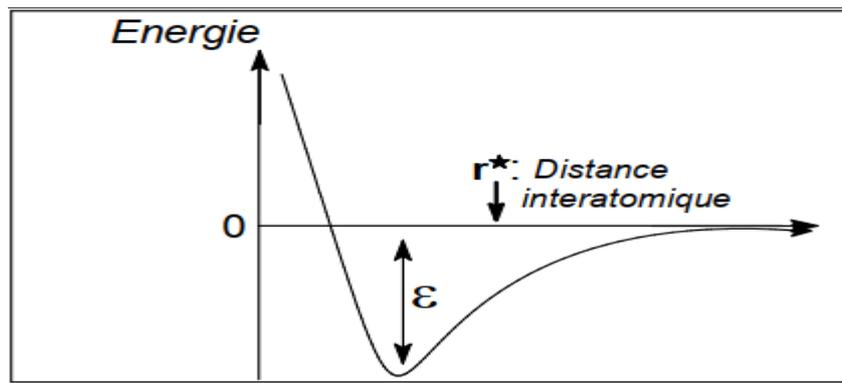
$$E(\text{vdw}) = x^*[- C_1(r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3(r/r^*))]$$

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

\* :  $\epsilon$  Paramètre énergétique qui caractérise la profondeur du puits de potentiel à la distance  $r^*$ , également appelé "dureté".

$r^*$  : somme des rayons VdW des atomes en interaction. : distance interatomique. C1, C2, C3 : constantes de champ de force.

On peut donc représenter cette énergie en fonction de la distance interatomique " $r$ " de la manière suivante[15].



**Figure II.5 : Courbe d'énergie de Van der Waals**

### II.2.2.3.2. Interactions électrostatiques:

Enfin, le cinquième terme est le potentiel de Coulomb, qui explique les interactions électrostatiques entre différentes paires d'atomes. Ce sont des interactions entre deux atomes, chacun avec une charge. L'énergie de cette interaction est décrite par la loi de Coulomb [16].

$$E_{elec} = \sum q_i q_j / D r_{ij}$$

$q_i, q_j$  : sont les charges portées par les atoms.

$r_{ij}$  : la distance entre deux atomes et

$D$  : le constant diélectrique du milieu. l'énergie de cette interaction est décrite par la loi de Coulomb :

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

Cette constante diélectrique est une propriété macroscopique du milieu entourant les charges ; son évaluation n'est pas aisée. Elle prend les valeurs 1.0 et 78.8 dans le vide et dans l'eau respectivement, alors que des valeurs de D entre 4.0 et 7.0 sont employées pour simuler un environnement de protéine [16].

### **II.2.3. Dynamique moléculaire:**

La dynamique moléculaire (**MD**) est une méthode de calcul qui consiste à générer des configurations successives d'un système en intégrant les lois du mouvement de Newton. Cette approche permet d'obtenir une trajectoire qui décrit l'évolution des positions et des vitesses des particules dans le système au fil du temps [17].

La MD est utilisée pour étudier les mouvements internes de divers systèmes moléculaires. Grâce aux améliorations constantes de la méthodologie et de la puissance de calcul, il est désormais possible d'appliquer cette technique à des systèmes plus vastes, tels que ceux comprenant un environnement de solvant ou de membrane explicite, des changements de conformation significatifs et des durées de simulation plus longues [18].

Les simulations de dynamique moléculaire ont de nombreuses applications en conception de médicaments. Elles permettent, par exemple, d'estimer les énergies de liaison entre une cible et un ligand, de prédire la sélectivité des interactions, de générer plusieurs conformations pour un amarrage flexible, de développer des modèles de dynamique des pharmacophores basés sur les protéines, d'étudier le métabolisme des médicaments et d'affiner les modèles d'homologie des protéines [19].

### **II.3. Méthode de corrélation quantitative (QSAR):**

#### **II.3.1. Introduction:**

Depuis le milieu du 19<sup>ème</sup> siècle et plus particulièrement à partir de la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, une compréhension s'est développée selon laquelle l'activité biologique est liée à la structure chimique et surtout aux propriétés physicochimiques. Les Relations Quantitatives Structure-Activité (QSAR) consistent à construire des modèles prédictifs d'activités biologiques en utilisant l'information sur la structure moléculaire d'une série de composés. Il s'agit d'une approche qui établit une relation quantitative entre les propriétés moléculaires, appelées descripteurs, et l'activité biologique, en se basant sur un modèle mathématique [20].

$$[\textit{Activité biologique}] = f [\textit{Descripteurs}]$$

Exactement, les méthodes de QSAR sont utilisées pour expliquer pourquoi il n'y a pas d'expérimentaux et pour prédire les actifs biologiques des nouveaux composés ou composés pour leur manque d'expérience qui sont limités ou indisponibles. En utilisant des scripteurs moléculaires et des techniques statistiques, les modèles QSAR présentent une corrélation quantitative entre les propriétés moléculaires et l'activité biologique, ce qui permet de prédire l'activité de composés similaires. Cela permet aux enseignants et aux scientifiques de rationaliser la relation entre la structure chimique et l'activité biologique, ce qui peut être très utile dans le développement de nouveaux médicaments, l'optimisation des composés existants et la réduction des coûts et délais associés [20].

### **II.3.2. Définition :**

Tout à fait, une Relation Quantitative Structure-Activité (QSAR) est un processus par lequel la structure chimique d'une substance est corrélée avec un effet spécifique tel que l'activité biologique ou la réactivité chimique. L'activité biologique est quantifiée de manière précise, par exemple en mesurant la concentration nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique. Lorsque les propriétés ou structures physicochimiques sont exprimées sous forme numérique, il est possible d'établir une relation mathématique, ou une QSAR, entre ces propriétés et l'activité biologique.

La relation mathématique résultante peut ensuite être utilisée comme prédicteur de la réponse biologique de substances ayant des structures similaires.

. Ainsi, les QSAR permettent de faire des prédictions quantitatives sur l'activité biologique de nouveaux composés en se basant sur leur structure chimique, ce qui est particulièrement utile dans le domaine de la conception de médicaments et de la chimie prédictive.

Effectivement, la forme la plus courante d'une Relation Quantitative Structure-Activité (QSAR) est celle où l'activité est fonction des propriétés physico-chimiques et/ou structurales. Cela signifie que l'activité biologique ou chimique d'une substance peut être prédite en utilisant des descripteurs ou des caractéristiques physiques et chimiques de cette substance.

Dans le but de faciliter l'application pratique des approches QSAR, notamment dans des contextes réglementaires, le projet (Q)SAR de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques) a développé plusieurs outils et produits. Parmi ces produits, on

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

retrouve les principes de validation des modèles QSAR, qui établissent des critères pour évaluer la fiabilité et la robustesse des modèles QSAR. De plus, des documents d'orientation ont été élaborés pour guider les utilisateurs dans l'application des approches QSAR dans différents domaines.

La Boîte à outils QSAR de l'OCDE est un ensemble de logiciels et de bases de données qui fournissent des méthodes et des informations pour l'évaluation des propriétés chimiques, de la toxicité et de l'écotoxicité des substances. Elle permet d'accéder à différents modèles et approches QSAR, facilitant ainsi l'évaluation de la sécurité et des risques des substances chimiques.

Ces efforts visent à renforcer la validité scientifique et la transparence des modèles QSAR, tout en assurant leur acceptation et leur utilisation réglementaire [21].

### **II.3.3. Principe :**

Le principe du test QSAR est de trouver une relation quantitative mathématique qui combine l'activité biologique mesurée pour un certain nombre de composés similaires dans les mêmes échantillons conditions expérimentales, avec des

L'expression mathématique obtenue à partir de l'analyse des descripteurs moléculaires peut en effet être utilisée comme moyen prédictif de l'activité étudiée pour de nouvelles molécules ou des molécules pour lesquelles les données expérimentales ne sont pas disponibles.

Les études QSAR utilisent différentes méthodes statistiques pour analyser les données structurales et identifier les facteurs déterminants pour l'activité ou la propriété étudiée. Ces méthodes statistiques peuvent inclure la régression linéaire, l'analyse discriminante, les méthodes de régression non linéaire, les arbres de décision, les réseaux neuronaux, etc.

En utilisant ces méthodes statistiques, un modèle mathématique est développé en reliant de manière quantitative les descripteurs moléculaires aux activités biologiques ou aux propriétés étudiées. Ce modèle peut ensuite être utilisé pour prédire l'activité de nouvelles molécules en utilisant leurs descripteurs moléculaires calculés. Cela permet d'obtenir des informations sur l'activité potentielle de ces nouvelles molécules avant même de les synthétiser ou de les tester expérimentalement.

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

Il est important de noter que la qualité et la fiabilité des modèles QSAR dépendent de la qualité des données d'entrée, de la représentativité de l'échantillon de composés utilisé, de la pertinence des descripteurs moléculaires sélectionnés et de la robustesse des méthodes statistiques utilisées. Une validation rigoureuse du modèle est nécessaire pour évaluer sa performance et sa capacité à prédire avec précision l'activité biologique ou la propriété étudiée pour de nouvelles molécules.

En résumé, les études QSAR utilisent des méthodes statistiques pour analyser les descripteurs moléculaires et trouver une relation mathématique entre ces descripteurs et l'activité biologique ou la propriété étudiée. Ces modèles peuvent ensuite être utilisés pour prédire l'activité de nouvelles molécules, offrant ainsi une approche prédictive et économique dans la conception de composés chimiques à des fins pharmaceutiques, environnementales ou autres [22].

### **II.4. Les propriétés QSAR qui caractérisent la structure moléculaire:**

#### **II.4.1. Surface moléculaire : (SAG)**

La surface de Van der Waals est une enveloppe qui entoure les atomes d'une molécule et qui représente la région accessible à d'autres molécules ou solvants. Cette surface est déterminée par les sphères atomiques des différents atomes de la molécule. L'interaction entre les molécules, notamment l'affinité de liaison Ligand-Récepteur, est influencée par la surface de contact entre ces sphères atomiques [23], [24].

Dans le logiciel HyperChem, la méthode de calcul de la surface grille (SAG) est utilisée pour estimer cette surface. Il s'agit d'une méthode plus rapide mais approximative qui permet de déterminer la zone accessible au solvant ou la surface de Van der Waals [25]. Chaque atome de la molécule est représenté par une sphère, et la surface extérieure de toutes ces sphères atomiques définit la surface de Van der Waals [26].

#### **II.4.2.HOMO et LUMO:**

En effet, les énergies de l'HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et du LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) sont des descripteurs importants en chimie quantique pour caractériser les propriétés réactives des molécules.

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

L'énergie de l'HOMO est associée au potentiel d'ionisation, c'est-à-dire l'énergie requise pour retirer un électron de la molécule et former un cation positif. plus il est facile de retirer un électron, ce qui rend la molécule plus susceptible d'être attaquée par des électrophiles (des réactifs qui ont une tendance à accepter des électrons).

D'autre part, l'énergie du LUMO est liée à l'affinité électronique, qui représente l'énergie libérée lorsqu'un électron est ajouté à la molécule pour former un anion négatif. Plus l'énergie du LUMO est élevée, plus il est facile d'ajouter un électron, ce qui rend la molécule plus susceptible d'être attaquée par des nucléophiles [27].

### **II.4.3. Coefficient de partage Octanol/eau (logP):**

Le transport, le passage à travers les membranes, la bioaccumulation et même l'activité pharmacologique d'une molécule peuvent être déterminés par sa répartition entre la phase lipidique et la phase aqueuse, c'est-à-dire par son caractère hydrophile.. Celui-ci peut être quantifié par le coefficient de partage octanol-eau, noté logP, qui mesure la solubilité différentielle d'un soluté dans ces deux solvants non miscibles [28].

$$\log P = \log (C_{\text{Octanol}} / C_{\text{H}_2\text{O}})$$

Effectivement, la lipophilie peut varier sur une échelle continue et peut prendre des valeurs positives ou négatives. Les composés avec des valeurs de  $P > 1$  ou  $\log P > 0$  sont considérés comme lipophiles, ce qui signifie qu'ils ont une affinité pour les solvants lipidiques tels que l'octanol. En revanche, les composés avec des valeurs de  $P < 1$  ou  $\log P < 0$  sont considérés comme hydrophiles, c'est-à-dire qu'ils ont une affinité plus élevée pour l'eau [28].

### **II.4. 4.Le poids moléculaire:**

Effectivement, le poids moléculaire (**MW**), également connu sous le nom de poids de formule, est une mesure de la masse d'une molécule. Il est exprimé en daltons (Da) et est calculé en ajoutant les poids atomiques des différents atomes constituant la molécule. Le poids moléculaire est une caractéristique importante dans l'étude du transport des molécules, y compris la diffusion et le mode de fonctionnement des médicaments. Il est utilisé pour évaluer la taille d'une molécule et pour prédire sa capacité à traverser les membranes cellulaires ou à être absorbée par l'organisme. En général, les molécules ayant un poids moléculaire élevé ont tendance à avoir une plus faible capacité de diffusion à travers les membranes cellulaires en

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

raison de leur taille et de leur complexité. Cependant, il convient de noter que d'autres facteurs tels que la polarité, la charge et la structure tridimensionnelle de la molécule peuvent également influencer le transport et la pénétration cellulaire. Ainsi, le poids moléculaire est l'un des nombreux paramètres utilisés dans l'étude du transport de molécules et peut fournir des informations sur leur potentiel de diffusion et leur mode d'action dans le développement de médicaments [29].

### **II.4. 5.Polarisabilité:**

La polarisabilité d'une molécule est une mesure de sa capacité à ce changement en réponse à un champ électrique extérieur. Elle est influencée par la répartition des charges électriques et la répartition de l'électricité dans les molécules. La polarisabilité joue un rôle important dans la modulation du nombre d'activités moléculaires et biologiques.

Une molécule ayant une polarisabilité élevée est plus susceptible de subir une déformation importante en présence d'un champ électrique externe. Cela peut entraîner des interactions plus fortes avec d'autres molécules. Depuis, la polarisabilité élevée d'une molécule [30].

### **II.4.6.Réfractivité molaire:**

La réfractivité molaire (MR) est une mesure de la capacité d'une molécule à dévier la lumière lorsqu'elle passe à travers elle. Elle est souvent utilisée comme critère pour évaluer les facteurs stériques d'une molécule. La réfractivité molaire est définie comme une mesure du volume occupé par un atome individuel ou par un groupe d'atomes dans une molécule. Elle est généralement exprimée en unités de volume, telles que les centimètres cubes par mole (cm<sup>3</sup>/mol). La réfraction molaire est particulièrement importante lorsqu'un substituant dans une molécule a des électrons  $\pi$  (liaison  $\pi$ ) ou des paires d'électrons isolées. Ces groupes fonctionnels peuvent contribuer de manière significative à la réfractivité molaire totale de la molécule [31].

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

**n** : indice de réfraction.

**MW : masse moléculaire.**

**d : densité.**

**MW/j : volume.**

**$(n^2-1) / (n^2+2)$  : facteur correctif.**

#### **II.4. 7.Energie d'hydratation:**

La liaison hydrogène (ou liaison H) est une interaction chimique particulière qui est pour moi entre un atome d'hydrogène lié à un atome électropositif et un atome électronégatif d'une autre molécule ou la même molécule. Cette liaison est électrostatique et stérique de la nature.

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans de nombreux processus chimiques et biologiques. Et dans le cadre de la médecine des molécules, la liaison hydrogène peut jouer un rôle crucial dans sa solubilité [32].

#### **II.4. 8.L'énergie totale:**

Pour une molécule isolée à l'état fondamental, l'énergie totale calculée, notée  $E_t$ , est une mesure de l'énergie associée à cette molécule dans sa configuration plus stable. et peut être utilisé comme descripteur moléculaire quantique. L'énergie totale calculée est obtenue en utilisant des méthodes de calcul quantique, . Ces calculs permettent d'approximer l'énergie de la molécule en tenant compte de la distribution électronique, des interactions entre les atomes et des effets quantiques [33].

#### **II.4. 9.Le moment dipolaire:**

Le moment dipolaire d'une molécule, noté  $\mu$ , est une mesure de sa polarité nette. Il est mesuré en unités de Debye (D). Le moment dipolaire a déclaré la séparation de charge à l'intérieur d'une molécule où la densité d'électrons est partagée de manière inégale entre les atomes. L'existence d'un moment dipolaire dans une molécule est due à la différence d'électronégativité entre les atomes constitutifs.

L'électronégativité est la tendance des atomes à attirer les électrons dans les liaisons.

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

L'atome le plus électronégatif a une plus grande attraction pour les électrons, ce qui entraîne une densité électronique plus élevée autour de cet atome. Cette répartition inégale des électrons de liaison crée une dissymétrie dans la molécule, plus le moment dipolaire d'une molécule est élevé, plus la dissymétrie dans la répartition des charges est importante [34].

### **II.5. Méthodes statistiques :**

La statistique descriptive consiste à résumer et à présenter les données observées de manière informative et concise. Son objectif principal est de décrire les caractéristiques principales d'un ensemble de données [35].

#### **II.5.1. paramètres statistiques:[34].**

**II.5.1.1. PRESS :** La somme des écarts au carré entre les valeurs observées et les valeurs prédites par le modèle.

$$PRESS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2$$

**II.5.1.2.SSY :** somme des carrés des distances des valeurs observées pour une variable à la moyenne de cette variable ; la somme des carrés mesure la variabilité totale de la variable.

$$TSS = \sum (Y_{obs} - \bar{Y})^2$$

**II.5.1.3.R<sup>2</sup>adj :** Estimation de la qualité d'ajustement du modèle à la population.

$$R_{adj}^2 = (1 - r^2) \left( \frac{n - 1}{n - p - 1} \right)$$

**II.5.1.4.R<sup>2</sup>cv :** Est la variation de la statistique du R<sup>2</sup> obtenue en ajoutant ou en enlevant une variable indépendante.

$$R_{CV}^2 = 1 - \frac{PRESS}{TSS}$$

**II.5.1.5.SPRESS** : La capacité prédictive des modèles est évaluée par l'erreur de racine-carrée moyenne.

$$S_{PRESS} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}}$$

**II.5.1.6. F** : L'indice de Fisher  $F$  est également couramment employé afin de Mesurer le niveau de signification statistique du modèle, c'est-à-dire H la qualité de la sélection d'un certain nombre de paramètres.

$$F = \frac{\frac{\sum(\hat{y}_i - \bar{y}_i)^2}{p}}{\frac{\sum(y_i - \hat{y}_i)^2}{n - p - 1}}$$

**II.5.1.7.SE** : Il est l'Error Standard .

$$SE = \frac{\sum(y_i - \hat{y}_i)^2}{n - p - 1}$$

**II.5.1.8.S** : L'écart type est un autre paramètre couramment rapporté ; indique dans quelle mesure la fonction de régression prédit les données observées. et  $p$  est le nombre de variables indépendantes.

$$S = \sqrt{\frac{RSS}{n-p-1}}$$

### **II.5. 2.Régression linéaire simple:**

Dans un problème de régression, l'objectif est d'étudier comment la valeur moyenne d'une variable (aléatoire) change lorsque d'autres variables prennent différentes valeurs fixes. La variable dont on souhaite prédire ou expliquer la variation est appelée variable dépendante ou variable expliquée, tandis que les autres variables sont appelées variables indépendantes ou variables explicatives.

Exactement, en statistique, on distingue la régression simple de la régression multiple en fonction du nombre de variables explicatives utilisées pour prédire la variable dépendante. Dans le cas de la régression simple, il n'y a qu'une seule variable explicative qui est utilisée pour prédire la variable dépendante. Cette variable explicative est souvent appelée variable indépendante ou prédictive.

En revanche, dans la régression multiple, il y a au moins deux variables explicatives utilisées pour prédire la variable dépendante. Pour écrire formellement un modèle de régression simple, on désigne par  $Y$  la variable dépendante, par  $X$  la variable explicative et par  $E(Y / X = x)$  la valeur moyenne de  $Y$  quand la variable  $X$  prend la valeur fixe  $x$ . Pour exprimer les changements susceptibles d'intervenir au niveau de la variable  $Y$  quand la variable  $X$  prend différentes valeurs, on posera :

$$E(Y / X = x) = f(x, \beta) \quad (1)$$

où  $f$  est une fonction quelconque, dépendante du paramètre inconnu  $\beta$ , appelée la fonction de régression. Lorsque  $f$  est une fonction linéaire du paramètre  $\beta$ , on dira qu'on a régression linéaire.

Le cas le plus élémentaire du modèle de régression est celui où la fonction de régression  $f(x, \beta)$  s'écrit  $f(x, \beta) = \beta_0 + \beta_1 x$ , où  $\beta_0$  et  $\beta_1$  sont des paramètres inconnus. Dans ce cas, l'expression de la régression linéaire devient :

$$E(Y/X=x) = \beta_0 + \beta_1 x \quad (2)$$

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

est appelée modèle linéaire simple.

L'écriture (2) n'est pas très usitée puisque dans la pratique nous n'observons pas  $E(Y|X=x)$ , mais une réalisation particulière, notée  $y$ , d'une variable  $Y$  lorsque  $X = x$ . Nous interprétons alors cette valeur et comme étant une valeur "bruitée" de la moyenne conditionnelle inconnue  $E(Y|X=x)$  que nous cherchons à estimer. Nous exprimons tout cela dans notre relation :

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon \quad (3)$$

où  $\varepsilon$  représente une erreur aléatoire inobservable. Nous supposons généralement que l'erreur a une moyenne nulle,  $E(\varepsilon) = 0$  et une variance  $\varepsilon$  inconnue,  $\text{Var}(\varepsilon) = \sigma^2$  ; naturellement  $\beta_0$ ,  $\beta_1$  et  $\sigma^2$  sont des paramètres inconnus. Ils doivent être estimés à partir d'un échantillon d'observations de taille  $n$ ,  $(y_i, x_i)$ ,  $i = 1, \dots, n$  par exemple. Il est donc naturel de considérer  $n$  relations du type (3) ; c'est-à-dire :

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i, i=1, \dots, n \quad (4)$$

Les relations (4) peuvent être résumées sous forme **synthétique avec notation** matricielle **suivante**:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon \quad (5)$$

où  $y$ ,  $x$  et  $\varepsilon$  sont des vecteurs de  $R_n$  et  $1$  un vecteur de  $R_n$  dont toutes les composantes sont égales à 1. L'analyse de la régression consiste à estimer les paramètres inconnus  $\beta_0$ ,  $\beta_1$  et éventuellement à "approcher" le modèle (5) par la relation linéaire :

$$y = b_0 + b_1 x = \begin{bmatrix} 1 & X_1 \\ \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot \\ 1 & X_n \end{bmatrix} \begin{pmatrix} b_0 \\ b_1 \end{pmatrix} = Xb \quad (6)$$

où les composantes  $b_0$  et  $b_1$  du vecteur  $b$  sont maintenant des **grandeurs** observables.

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

. Les quantités  $b_0$  et  $b_1$  sont des estimations de  $\beta_0$  et  $\beta_1$ . Le modèle (6), appelé droite de régression, est le plus simple cas particulier du modèle général (5) [36].

### **II.5.3. Régression linéaire multiple:**

Une analyse régressive en ligne dépendante de la variable Y dépendante de plusieurs variables dépendantes  $X_1, X_2, \dots, X_j$  est applicable aux lignes de régression multiples. Dans ce cas, le modèle de régression s'exprime suit :

Le modèle mathématique d'une régression linéaire multiple peut se présenter sous la forme suivante [37] :

$$Y^i = a + \sum_{j=1}^{j=p} b_j X_j^i$$

**( $b_j$ ):** sont les coefficients de régression.

**( $a$ ):** la constante de régression

## Références bibliographiques:

- [1]: Noha A. Saleh\*, Hanan Elhaes\*\*, Medhat Ibrahim. (s.d.). Design and Development of Some Viral Protease Inhibitors by QSAR and Molecular Modeling Studies. \*Cairo University, Giza, Egypt; \*\*Ain Shams University, Cairo, Egypt; †National Research Center, Dokki, Giza, Egypt .
- [2]: Melkemi Nadjib. (2013). Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques. Doctorat en sciences .
- [3]: Mehellou Mohammed Nadjib. (2017/2018). Etude des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'une série de dérivés de Triazolothiadiazoles Mastre Académique. Université. Martyr Hama Lakhdar..
- [4]: <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/987/5/chapitre2-Mostffaoui-Larbi.pdf>. (s.d.).
- [5]: Bouakaz Abdelkrim Ghalmi Noussaiba. (2022). Etude comparative par méthode DFT des propriétés géométriques et énergétiques des molécules  $\text{RH}_2\text{PO}_4$  et du  $\text{RNO}_3$  ( $\text{R} = 2\text{-amino-3-carboxypyridinium}$ ). Memoire. Université Larbi Ben M'hidi (Oum El Bouaghi).
- [6]: Berbouche Dalila. (2013-2014). Etude théorique et modélisation des. Mémoire de fin d'étude en Master. Biskra: Université Med Khider Biskra.
- [7]: Imane, B Université Mohamed Khider de Biskra Université Mohamed Khider de Biskra Menbrahi. (2017). Etude par des méthodes quantiques et empiriques des. Doctorat en chimie. Université Mohamed Khider de Biskra.
- [8]: Mazri Radhia. (2015). Nouvelle approche des relations structuresactivités dans des molécules antibiotiqu Doctorat en sciences. Biskra: Université Mohamed Khider de Biskra.
- [9]: Claude Hercend. (2012). Contribution de la modélisation moléculaire à l'étude de pathologies humaines : Application au transporteur ATP7B et au récepteur 5HT2B. hal.science .
- [10]: Zergui Amira. (2019). Application de la méthode DFT dans l'étude quantitative des relations structure-activité d'un ensemble de composés à visées thérapeutique. Mémoire de master. Université Mohamed Khider de Biskra.

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

- [11]: Claude Hercend. (2012). Contribution de la modélisation moléculaire à l'étude de pathologies humaines : Application au transporteur ATP7B et au récepteur 5HT2B. hal.science .
- [12]: Almi Zineb. Etude qualitative et quantitative des relations structures-activités dans des hétérocycles à intérêt pharmaceutique. Doctorat en chimie. Université Mohamed Khider-Biskra.
- [13]: Youcef Oumhani. (2008). Analyse multivariée de la relation structure-activité dans des nouveaux macrolides antibiotiques par la modélisation moléculaire. Doctorat en chimie . Université Mohamed Khider-Biskra.
- [14]: Dalal Harkati. (2015). Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique. Doctorat en sciences. Université Mohamed Khider-Biskra.
- [15]: Youcef Oumhani. (2008). Analyse multivariée de la relation structure-activité dans des nouveaux macrolides antibiotiques par la modélisation moléculaire. Doctorat en chimie. Université Mohamed Khider-Biskra.
- [16]: Mme Bouchareb née Lebbad Fatima. (2011). Contribution à l'étude de la stabilité des complexes de « métaux-pyrazoles » par modélisation moléculaire. Université Abu Bakr Belkaid à Tlemcen..
- [17]: Hansson, T.; Oostenbrink, C.; van Gunsteren, W. F. (2002). Molecular dynamics simulations. Curr Opin Struct Biol , 190-196.
- [18]: Huo, S. H.; Wang, J. M.; Cieplak, P.; Kollman, P. A.; Kuntz, I. D. (2002). Molecular dynamics and free energy analyses of cathepsin D-inhibitor interactions: Insight into structure-based ligand design. j. Med. Chem , 1412-1419.
- [19]: Durrant, J. D., & McCammon, J. A. (2011). Molecular dynamics simulations and drug discovery . BMC Biology , 71.
- [20]: Kamilia, G. K. (2019/2020). Etude 2D-QSAR DE Dérivés de benzophénone en tant qu'agents antipaludique. Université Mohamed Khider de Biskra.
- [21]: Fadia, Mme Ozlevy. (2019). Etude QSAR sur la toxicité d'une série de composés phénoliques envers les algues marines. mémoire. Université Abu Bakr Belkaid - Tlemcen.

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

[22]:Mehllou Mohammed Nadjib. (2017/2018). Etude des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'une série de dérivés de Triazolothiadiazoles. Mastre Académique.. Uuniversite echahide hama lakhder .

[23]:Hugo Kubinyi, Gerd Folkers, Yvonne C. Martin. (1998). 3 D QSAR in Drug Dsign . springer .

[24]:Abhilash Thakur. Mamta Thakur. (2013). Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding affinity . 3ed International conference on Medical,Biological and pharmaceutical Sciences .

[25]. Hyper Chem

[26]:Ovid Ivanciuc. 3D QSAR Models, Department of Organic-chemistry. Romania: Faculty of Chemical Technology University "Politehnica" of Bucharest.

[27]: BEGHOU Mahrez. (2016). Estimation statistique des températures de fusion pour quelques hydrocarbures aliphatiques. Mémoire. Université Larbi Ben M'hidi – Oum El Bouaghi.

[28]:Belouerghi Souhila Azri Souad. ( 2020). Etude qualitative et quantitative des relations structure activité d'une série de composés phénoliques. Mémoire de master . Uniersité Mohamed khider de Biskra.

[29]: C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. 3–25.

[30]:Abdessalem Hafied. (2021/2022). Etude QSAR de dérivés de pyrimidine et leur activité biologique.Mémoire de master. Université Mohamed Khider de Biskra.

[31]:Cherroun Hana. (2019). Étude quantitative de la relation structure/activité. Biskra: Université Mohamed Khider de Biskra.

[32]:M.D. (2000). Thèse de doctorat en sciences. fusag x belgique.

[33]:Mehellou Mohammed Nadjib. (2017/2018). Etude des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'une série de dérivés de Triazolothiadiazoles. Mastre Académique. Uuniversite echahide hama lakhder .

## Généralités sur la modélisation Moléculaire

[34]: Ghacha Abdelhak et Fekroune Abdelhamid. (2020/2021). Mémoire de master .

[35]: Azri Souad Belouerghi Souhila. (2020). Etude qualitative et quantitative des relations structure activité d'une série de composés phénoliques. Mémoire de master . Université Mohamed khider de Biskra.

[36]: Mme Daoudi Souheila. (2009). Application de la méthodologie QSAR à un ensemble d'alcools aliphatiques et d'amines. Mémoire . Université badji mokhtar – Annaba.

[37]: zerouali anouar. (2019). l'electrophycite, un descripteur prometteur pour la prediction de la toxicite. universite larbi ben m'hidi, oum et bouaghi.

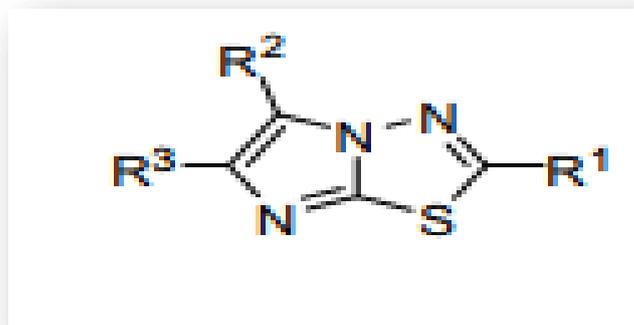
étude structurale et électronique sur le noyaux de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles ,en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantique.

**Chapitre 3 :**  
**étude structurale et**  
**électronique sur le**  
**noyaux de base**  
**imidazo[2,1b][1,3,4]thia**  
**diazoles.**

étude structurale et électronique sur le noyaux de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles ,en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantique.

### III.1. Introduction :

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



**Figure III.1** : Structure de base de imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.

Le formidable développement de l'informatique de la fin du 20e siècle à nos jours et l'essor du traitement intensif des données ont fait de la modélisation moléculaire un véritable défi.

à nos jours et l'essor du traitement intensif des données ont fait de la modélisation moléculaire un véritable défi .

La modélisation moléculaire est devenue un outil indispensable pour tout le développement de la chimie médicinale et de la chimie structurale. La biologie [7]. La modélisation moléculaire consiste en l'utilisation de méthodes de calcul théorique (mécanique moléculaire, mécanique quantique et mécanique semi-empirique) qui permettent de déterminer la géométrie de la molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées [8].

La modélisation moléculaire est essentielle pour l'interprétation et la compréhension des observations expérimentales. Au niveau moléculaire, toutes les propriétés de Afin d'optimiser

étude structurale et électronique sur le noyau de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles, en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantique.

la géométrie de la molécule à l'aide d'un modèle théorique (modèle quantique), la modélisation moléculaire est essentielle pour l'interprétation et la compréhension des observations expérimentales.

Afin d'optimiser la géométrie de la molécule à l'aide d'un modèle théorique (méthodes quantiques),

Pour optimiser la géométrie de la molécule à l'aide d'un modèle théorique (méthodes quantiques), il faut rapprocher sa conformation de la molécule observée expérimentalement **[9,10]**.

Il existe de nombreuses méthodes chimiques théoriques pour déterminer les propriétés physiques ou chimiques de molécules isolées, qu'il s'agisse de propriétés thermodynamiques telles que les enthalpies de liaison, les énergies relatives de différents conformères, ou de simulations de spectres infrarouges, Raman ou électroniques.

conformères, ou de simulations de spectres infrarouges, Raman ou électroniques.

Deux grandes classes de méthodes de simulation peuvent être distinguées : d'une part, les méthodes de chimie quantique, qui permettent la géométrie moléculaire et la prédiction de diverses propriétés **[11]**, et d'autre part, les méthodes de mécanique moléculaire, qui sont basées sur des paramètres empiriques.

des paramètres empiriques. Les méthodes de mécanique moléculaire, qui permettent notamment de déterminer les paramètres structuraux **[12]**.

Conçu et développé par de nombreux scientifiques tels que Pauling, Slater, Mulliken, Roothaan, Löwdin, Hückel, Parr, etc., le concept d'"orbitale" a jusqu'à présent été utilisé pour construire la fonction d'onde d'une molécule, qui sert à interpréter les propriétés des molécules en général.

Les propriétés des molécules sont interprétées de manière générale. La distribution des orbitales des La distribution orbitale des électrons semblait être directement liée aux observations chimiques.

Deux orbitales spécifiques jouent un rôle essentiel dans un grand nombre de réactions chimiques de composés saturés ou insaturés. Elles sont appelées collectivement "orbitales frontières" et sont souvent abrégées en HOMO (orbitale moléculaire la plus occupée) et LUMO (orbitale vacante la plus occupée). HOMO (orbitale moléculaire la plus occupée) et

étude structurale et électronique sur le noyaux de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles ,en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantique.

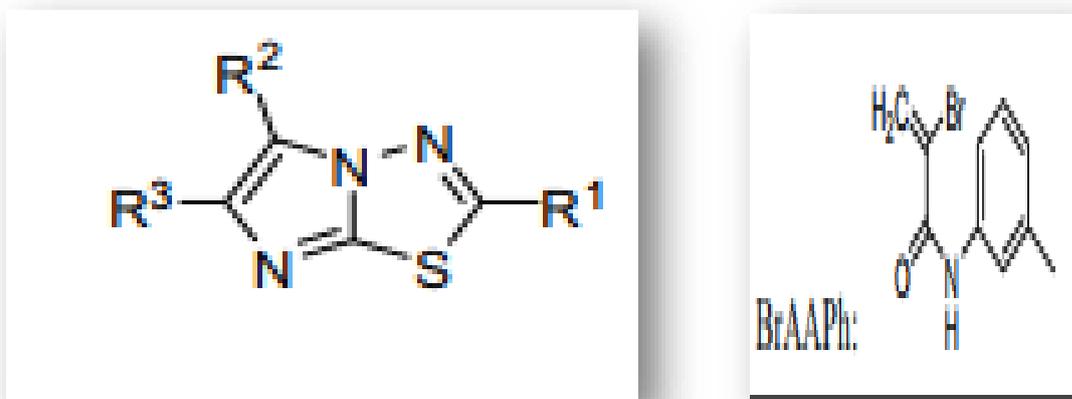
LUMO (orbitale vacante la plus occupée). faible ). moléculaire la plus occupée). Cependant, si l'on s'intéresse aux propriétés locales de l'interaction, On peut voir une distinction claire entre les rôles des deux types d'interactions orbitales.

Ainsi, au fil du temps, il a été constaté que la délocalisation des électrons de entre HOMO et LUMO en général devenait le facteur principal de la facilité de la réaction chimique et de la voie stéréosélective, indépendamment des processus intra- et intermoléculaires [13] . Dans ce chapitre, nous nous intéressons à l'étude structurale du noyau de base du imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.

### III.2. Étude des propriétés structurales et électroniques de noyau de basede imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole:

Nous avons examiné en détail les paramètres structurels et électroniques de la conformation préférée pour un exemple typique d'une molécule de la structure suivante pour un exemple typique de molécule de imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole qui a la structure suivante

(Figure IV .1) elle représente le noyau de base de imidazo [2,1b][1,3,4]thiadiazole.



**Figure III.2 :Structure de base de imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (Gaussian09)**

L'objectif de notre étude est de calculer les propriétés structurales et électroniques du à l'aide de différentes méthodes de calcul et d'identifier les similitudes éventuelles entre les résultats obtenus .

le Ces résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

étude structurale et électronique sur le noyaux de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles ,en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantique.

### III.3.Materials and Methods:

Des méthodes de calcul utilisant la mécanique moléculaire sont utilisées dans nos travaux (condition d'énergie minimale globale). Le champ de force MM+ utilisant l'algorithme Pole-Ribière a comme critère la racine carrée du gradient quadratique moyen de 0,1 kcal. mol<sup>-1</sup> [14]. La structure résultante a été optimisée à nouveau en utilisant la méthode PM3[15].

Ensuite, dans l'étape suivante, une étude parallèle a été réalisée avec le logiciel Gaussian 09 [16]. Nous avons effectué des calculs d'optimisation de la géométrie pour la imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole . Nous nous sommes concentrés sur la méthode ab initio de type HartreeFock (HF) [17] et sur la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT/ la théorie de la fonctionnelle de la densité avec la fonctionnelle B3LYP [18] en utilisant la deux base STO-3G . Cette étude permettra de déterminer la meilleure méthode et une base raisonnable pour ces systèmes.

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

La longueur de la liaison, l'angle de valence formé par les trois atomes liés.

(Tableau III.1)

**Tableau III.1 : Valeurs calculées de longueur de liaison, les angles de valence de imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.**

	Paramètres	PM3	Ab initio/HF	DFT/B3LYP
			STO-3G	
<b>Longueurdelialiaison(Angstrom)</b>	<b>N1-C2</b>	1.31	0.85	0.85
	<b>C2-S3</b>	1.77	1.24	1.24
	<b>S3-C4</b>	1.74	1.31	1.31
	<b>C4-N8</b>	1.43	0.95	0.95
	<b>C4-N5</b>	1.34	0.82	0.82
	<b>N5-C6</b>	1.39	0.95	0.95
	<b>C6-C7</b>	1.38	0.87	0.87
	<b>C7-N8</b>	1.39	0.87	0.87
	<b>N5-N8</b>	1.38	1.36	1.36
<b>ANGLE DE VALONCE</b>	<b>N1-C2-S3</b>	117.47	106.14	106.14
	<b>S3-C2-C4</b>	87.21	39.83	102.64
	<b>N1-C2-N8</b>	109.89	119.02	38.18
	<b>N8-C4-N5</b>	107.36	31.58	110.99
	<b>C4-N5-C6</b>	108.24	104.00	104.00

étude structurale et électronique sur le noyaux de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles ,en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantique.

<b>N5-C6-C7</b>	110.61	110.91	110.91
<b>C6-C7-N8</b>	104.73	37.23	105.53

Interprétation des résultats obtenus sur la base des résultats obtenus, une bonne corrélation entre les valeurs calculées de (en utilisant PM3, ab initio et DFT) des paramètres géométriques de peut être observée. Les valeurs des charges atomiques calculées avec la méthode ab initio sont approximativement proches des valeurs calculées avec la **DFT**.

L'efficacité des méthodes théoriques utilisées dans les calculs peut être évaluée en comparant les résultats obtenus de deux méthode entre eux

Les résultats théoriques obtenus avec différentes méthodes de calcul pour PM3, HF et DFT et sur la base STO-3G sont donnés ci-dessous

#### **Pour les distances atomiques :**

- En comparaison avec la méthode HF et la méthode DFT note ils ont la même valeur de longueur de liaison, Mais ils ne sont pas d'accord avec la méthode PM3 dans toutes les valeurs

#### **Pour les angles de valence :**

- Les deux méthodes HF et DFT ont les mêmes mesures d'angle dans les deux angles

On note la convergence des angles de la méthode PM3 et méthode de DFT

**Tableau III.2 : Chargement Mulliken de la matrice par la méthode DFT/B3LYP.**

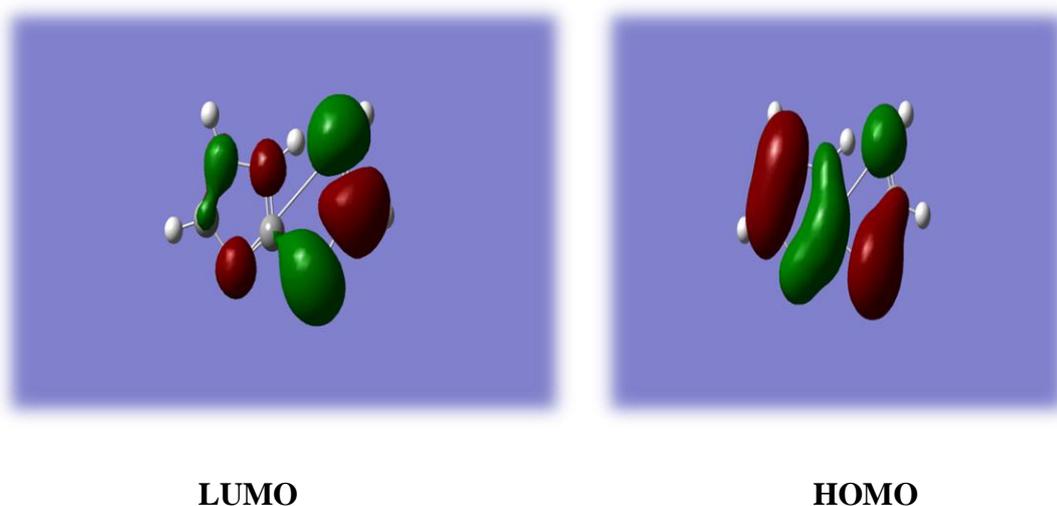
<b>Atomes</b>	<b>DFT/B3LYP</b>
	STO-3G
<b>N1</b>	-0.32
<b>C2</b>	0.01
<b>S3</b>	0.19
<b>C4</b>	0.07

étude structurale et électronique sur le noyaux de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles ,en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantique.

<b>N5</b>	-0.26
<b>C6</b>	-0.05
<b>C7</b>	-0.03
<b>N8</b>	-0.28

La théorie des orbitales frontières a parcouru un long chemin pour expliquer la réactivité chimique[19] du. densité électronique totale dans le nucléophile, nous devrions penser à la position de l'orbitale HOMO, car les électrons de cette orbitale devraient avoir des limites plus lâches que la plupart des électrophiles.[20]

See orbitales **HOMO** et **LUMO** à l'état fondamental de la imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazole sont clairement représentées sur la **figure III.3.**



**Figure III.3:** la représentation d'orbitale frontière HOMO et celle du LUMO.

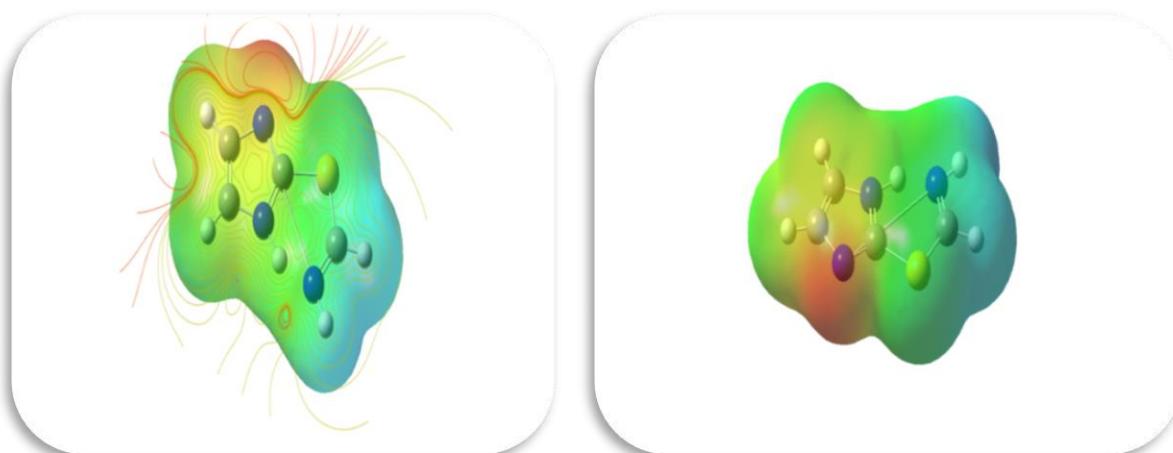
On peut constater que, l'attaque électrophiles sur le noyau imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazole sont extrêmement difficiles à l'atome de carbone a une charge positive (0.01) qui conduit à une attaque préférentielle de site à nucléophile en raison de la densité électronique relativement faible par contre elle est importante sur l'atome d'azote ont des charges négatives (-0,32)qui conduisent à une substitution électrophile et qui peut être attribuée à l'effet de retrait des électrons de l'atome de carbone

étude structurale et électronique sur le noyaux de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles ,en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantique.

### III.3. Étude de la surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEPS) sur le squelette de noyau de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole :

Le potentiel électrostatique moléculaire est l'énergie potentielle d'un proton à un point spécifique près de la molécule. [21] Chaque système chimique génère un potentiel électrostatique autour de lui. [22]

Le **MEPS** est un facteur principalement utilisé pour distinguer les régions riches en électrons (soumises à une attaque électrophile) et pauvres en électrons (soumises à une attaque nucléophile) à la surface de et s'est avéré être un outil très utile. Étudiez la corrélation entre la structure moléculaire et les propriétés physicochimiques de composés à travers les molécules, y compris les biomolécules et les médicaments [23.24].



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

La carte **MEPS** de la imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole(**Figure III.4**) suggère qu'il existe trois régions riches en électrons (du jaune au rouge) avec électrons autour des atomes d'azote N1, N5 et N8 du cycle hétérocyclique. Représentant la région la plus électro-négative, les atomes d'azote ont une charge négative en excès, qui fait référence au potentiel négatif qui accepte l'attaque électrophile. La couleur bleue indique que trois atomes de carbone caractérisent la région

étude structurale et électronique sur le noyau de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles, en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantique.

neutre. Les H-hydrogènes attachés aux atomes de carbone contiennent la charge positive maximale (bleu foncé).

## Références bibliographiques:

- [1] : P. Bultinck.(2004). Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Dekker, NewYork.
- [2] : M. Baba, Z. Debyser, S. Shigeta et E. De Clercq, .(1992). Drugs of the Future, 891-897.
- [3] : E. De Clercq.(1994).Eur.J.Pharm.Sci. 4-6.
- [4] : E. De Clercq.(1995).J.Med.Chem.2491-2517.
- [5] : S. Alcaro, A.Artese,F.Ceccherini, Silberstein, F.Ortuso,C.F. Perno,T. Sing et V. Svicher .(2009). J. Chem. Inf. Model.1751-1761.
- [6] : E.De Clercq .(2005). J. Med. Chem. 1297-1313.
- [7] : W. L. Jorgensen.(2004).The many roles of computation in drug discovery. Science . 1813-1818.
- [8] : HyperChem 8.0.3(Molecular Modelling System) HyperChem, .(2002). Inc., 1115 NW 4<sup>th</sup> Street, Gainesville, FL 32601; USA.
- [9] : F. Maseras, K. Morokuma, .(1995). J. Comput. Chem.1170-1179.
- [10] : S. Humbel, S. Sieber, K. Morokum.(1996). a, J. Chem. Phys. 1959.
- [11] : N. Melkemi.(2013).Thèse de Doctorat, Université de Biskra.
- [12] : E. R. Davidson .(1991). Chem. Rev.649.
- [13] : K. Kenichi.(1981). the role of frontier orbitals in Chemical reactions , Department of Hydrocarbon Chemistry, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, Japan.
- [14] : J. Smith; M. Karplus.(1992). J. Amer. Chem. Soc.801-812.
- [15] : J. Stewart .(1989). J. Comput. Chem. 221-264.
- [16] : M.J. Frisch; G.W. Trucks; H.B. Schlegel; G.E. Scuseria; M.A. Robb; J.R. Cheeseman; G. Scalmani; V. Barone; B. Mennucci; G.A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Caricato; X. Li; H.P.

étude structurale et électronique sur le noyaux de base imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles ,en utilisant plusieurs méthodes de calcul mécanique moléculaire et quantique.

Hratchian; A.F. Izmaylov; J. Bloino; G. Zheng; J.L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J.A. Montgomery; J.J.E. Peralta; F. Ogliaro; M. Bearpark; J.J. Heyd; E. Brothers; K.N. Kudin; V.N. Staroverov; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. Rendell; J.C.

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

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

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

[19] : J. E. Lancaster, B. P. Stoicheff, Can.(2004).. J. Phys. 1016- 1021.

[20] : C.H. Wei .(1985). Acta Crystallogr, 1768.

[21] : M. J. S. Dewar .(2004). J. Mol. Struct. (THEOCHEM) 301-323.

[22]: F. L. Yu, C. H. Schwalbeand D.(2004). J. Watkinb , Acta Crystallogr Sect. 714.

[23] : A. Kerassa.(2004). Thèse de doctorat, Université de Biskra.

[24]: J. S. Murray and K.(2004). Sen, Molecular Electrostatic Potentials, Concepts and Applications.

Elsevier, Amsterdam.

**Chapitre 4 :**  
**étude qualitative de la**  
**relation structure-activité**  
**d'une serie des dérivés de**  
**imidazo[2,1-**  
**b][1,3,4]thiadiazoles**



## IV.1.Introduction:

La relation quantitative structure et activité (**QSAR**) est un outil utilisé pour expliquer l'interaction des composés avec le sujet traité, le principe de la méthode QSAR est comme son nom l'indique, d'établir une relation mathématique reliant les propriétés moléculaires quantitatives, appelée un descripteur ,avec macro-observabilité (activité biologique, toxicité, propriétés physiques et chimiques, etc.), pour une série de molécules biologiquement actives, la méthode d'analyse des données est adoptée [1].

Dans ce travail, nous nous intéressons à l'étude des propriétés physico-chimiques des benzophénones et de leurs dérivés, qui permettent de prédire les paramètres physico-chimiques affectant l'activité biologique, afin de prédire l'activité biologique de nouvelles molécules.

## IV.2. Sélection des descripteurs et méthodes de calculs:

Premièrement, 35 molécules de l'imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazoles dans Moyens de mécanique moléculaire, champ de force (**MM+**) à l'aide d'un logiciel HyperChem 8.03. Après cela, la structure minimisée précédemment obtenue est L'optimisation a été réalisée en utilisant la méthode **PM3**semi-empirique par le même logiciel. Nous avons Une limite de norme de gradient de 0,01 kcal/Å a été choisie pour l'optimisation de la géométrie.

Le module "Propriétés QSAR" **d'HyperChem 8.03** a été utilisé pour calculer Les paramètres suivants : polarisabilité(**Pol**), indice molaire de réfraction **MR**),coefficient Partition (**log P**), Énergie d'hydratation (**HE**), Volume molaire (**V**), indice de réfraction molaire (**Ref**), surface moléculaire (**SAG**)et poids Molécule (**M**)

Les structures étudiées dans ce travail ont été optimisées à l'aide des bases **STO-3G** Le **B3LYP**fonctionnel est une approche de théorie fonctionnelle Densité **DFT**, voir annexe pour plus de détails. Les descripteurs sont calculés à partir des Ces structures moléculaires ont ensuite été ouvertes dans le logiciel **GaussView 09** [2]. La procédure gaussienne 09 effectuée alors l'optimisation (calcul). au bout du A partir de ces calculs, des caractéristiques électroniques seront obtenues.

Parmi les propriétés utilisées dans notre travail, nous avons trouvé :

Énergie ( $\Delta E$ ), Énergie de **HOMO** (EHOMO), Énergie de **LUMO** (ELUMO), l'énergie totale (**ET**), le moment dipolaire (**DM**) sont exprimés en **tableaux III.2**

Analyse de régression linéaire multiple de descripteurs moléculaires dans

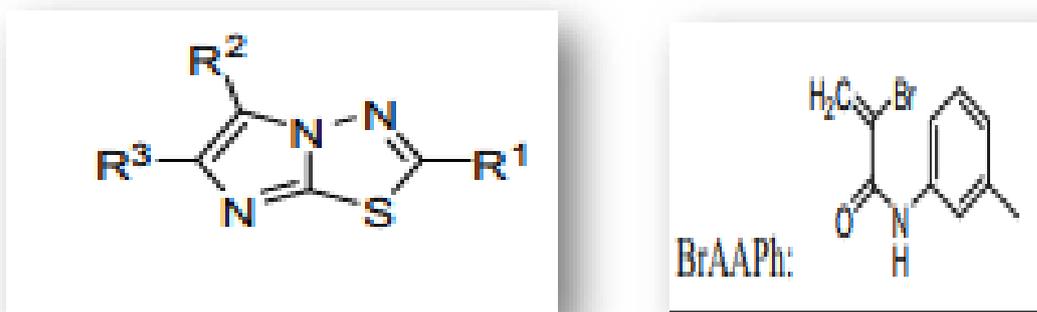
Au moyen du logiciel SPSS 25 pour Windows [3]. Les 4 **tableaux (IV.1 , IV.2, IV.3, IV.4)** présente 16 descripteurs utilisés pour construire le modèle QSAR .

### IV.3.Méthodologie:

#### IV.3.1.Basededonnées:

Une série de 35 dérivés de l'imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazoles [4].a été utilisée pour développer des modèles QSAR Les structures et l'activité biologique expérimentale des dérivés de l'imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles sont rapportées dans le **tableau**

**IV.1.**L'activité a été exprimée par pIC50.

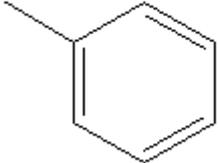
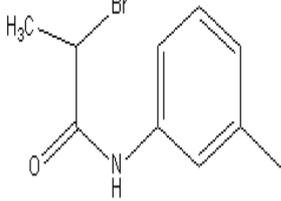
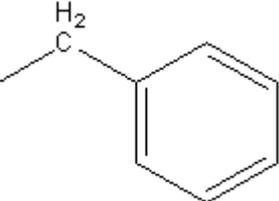
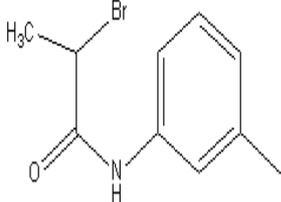
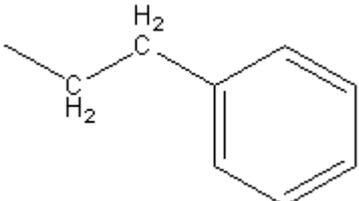
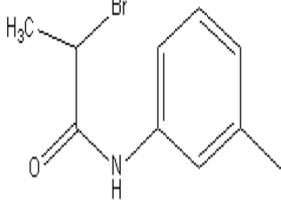
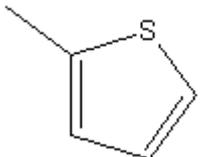
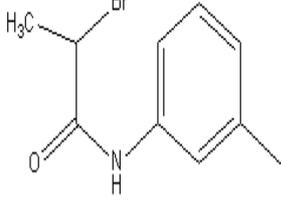
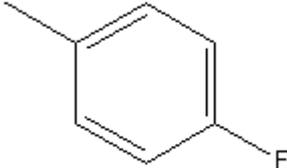
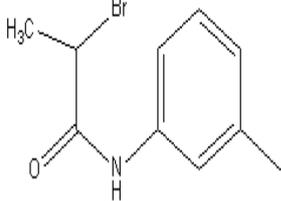
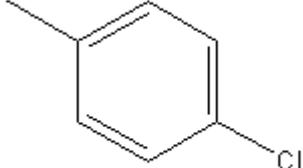
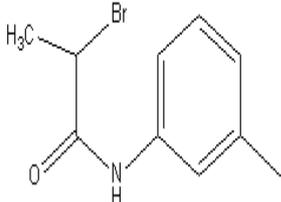


**Figure IV.1:** Structures chimiques des dérivés de l' imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles

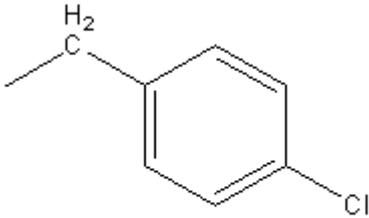
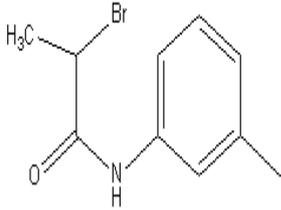
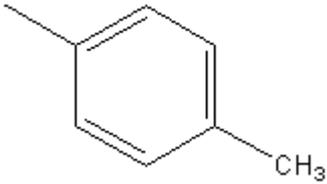
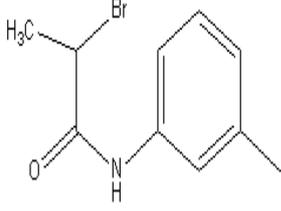
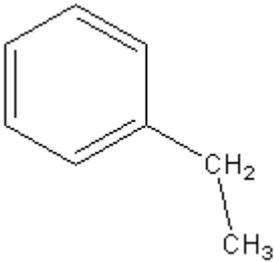
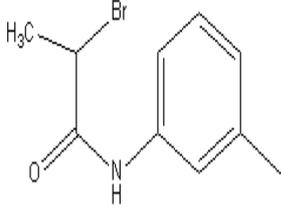
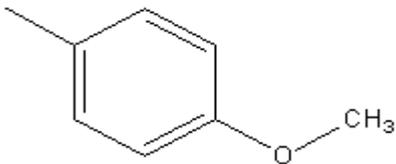
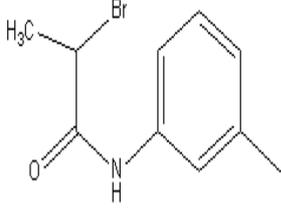
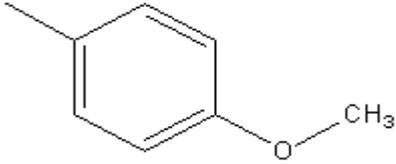
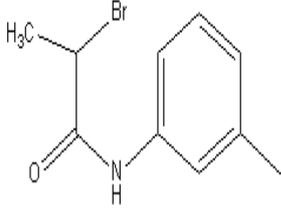
**Tableau IV.1 :** Structures chimiques et les activités biologiques des molécules utilisées dans étude QSAR

N	R1	R2	R3	IC50
---	----	----	----	------

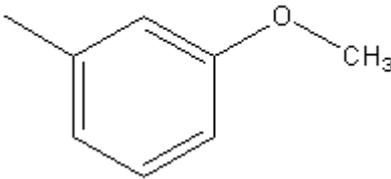
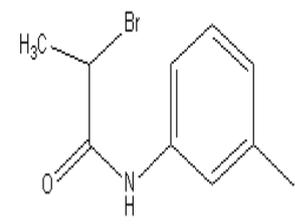
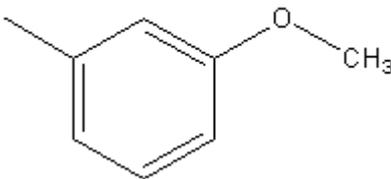
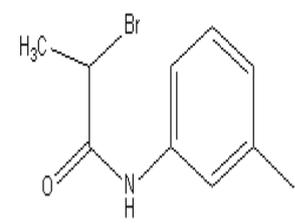
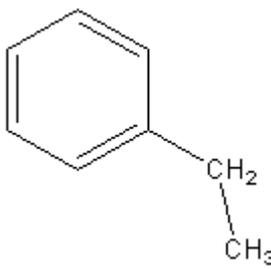
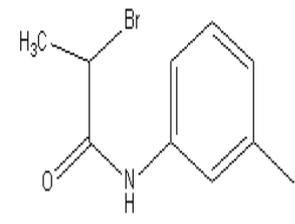
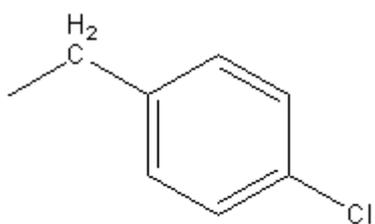
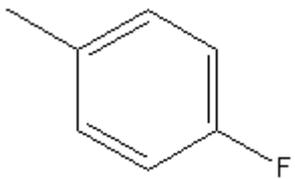
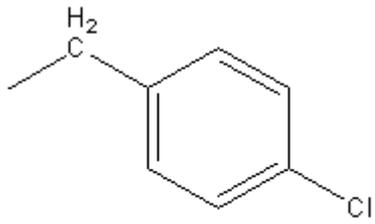
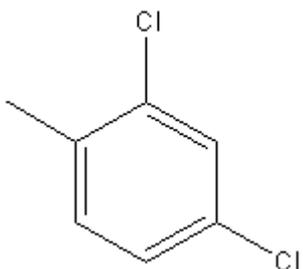
étude qualitative de la relation structure-activité d'une serie des dérivés de imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazoles

1		H 		0,146
2		H 		0,653
3		H 		0,519
4		H 		-0,174
5		H 		-0,06
6		H 		0,477

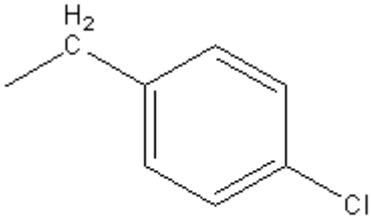
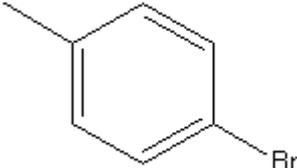
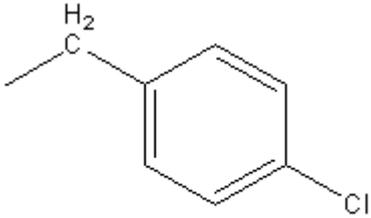
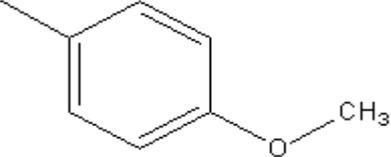
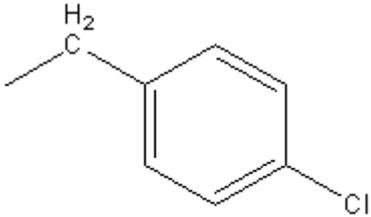
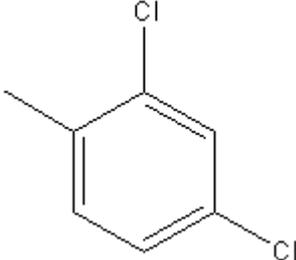
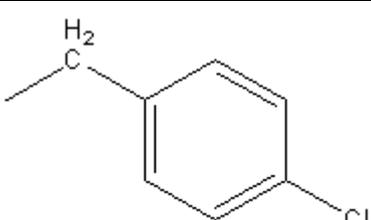
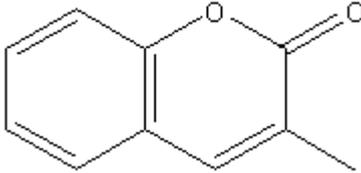
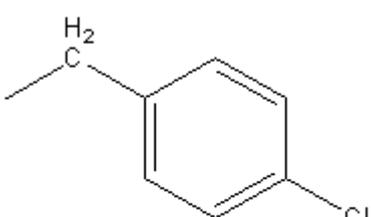
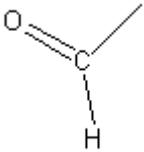
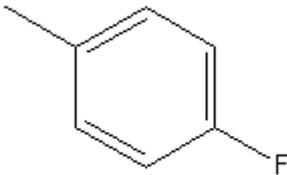
étude qualitative de la relation structure-activité d'une série des dérivés de imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazoles

7		H 		0.431
8		H 		0.301
9		H 		0.505
10		H 		0.362
11		H 		0.362

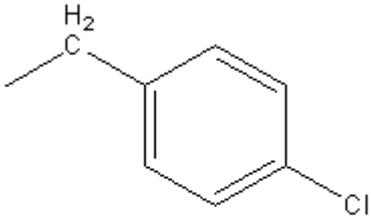
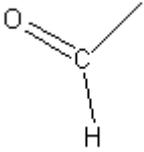
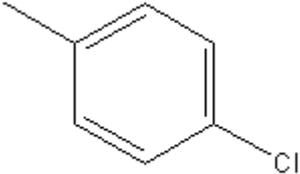
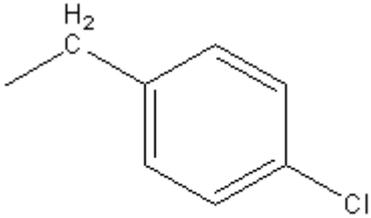
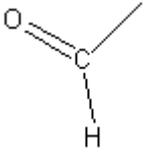
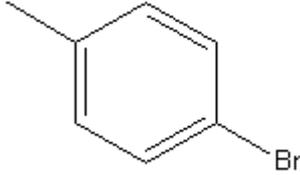
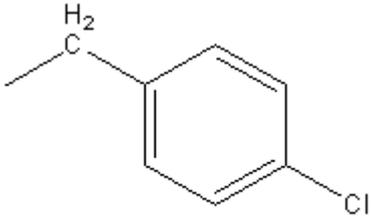
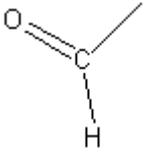
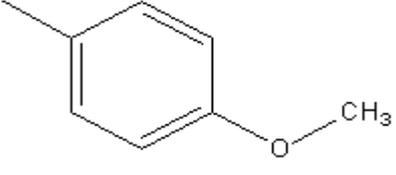
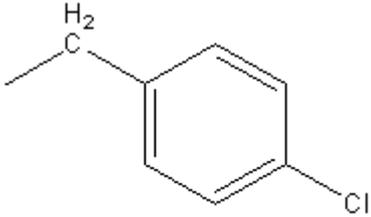
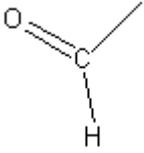
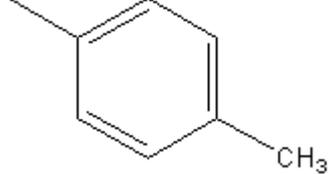
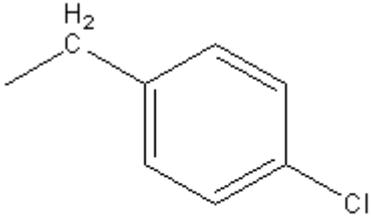
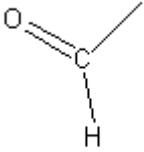
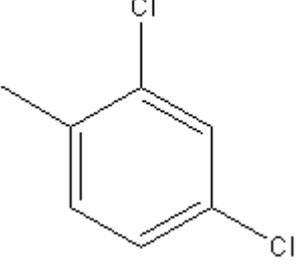
étude qualitative de la relation structure-activité d'une serie des dérivés de imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazoles

12		H 		0.041
13		H 		0.398
14		H 		0.041
15		H 		1.97
16		H 		2.037

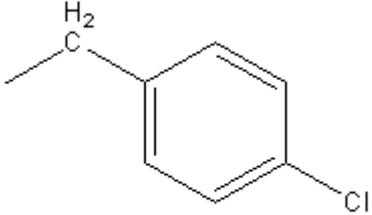
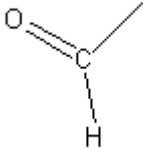
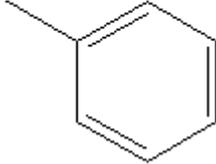
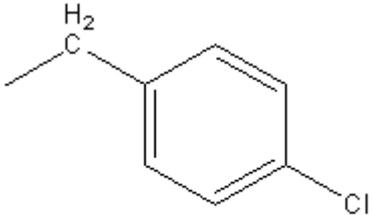
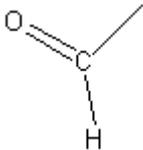
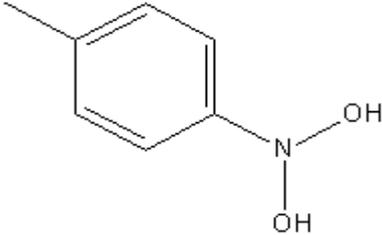
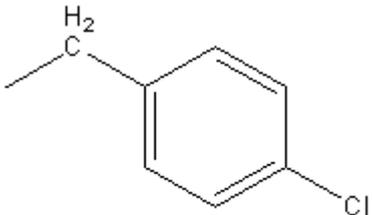
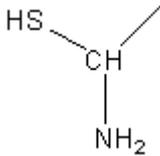
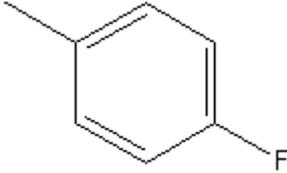
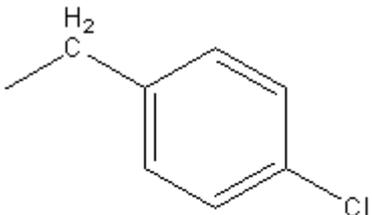
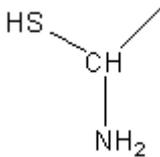
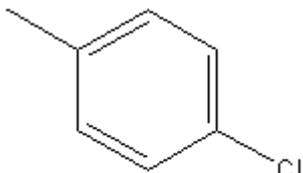
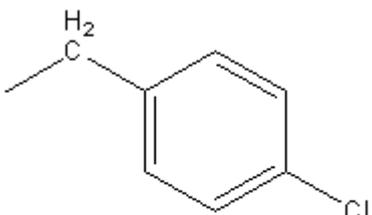
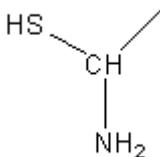
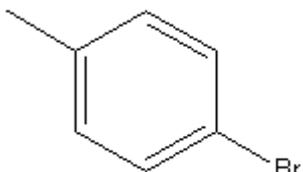
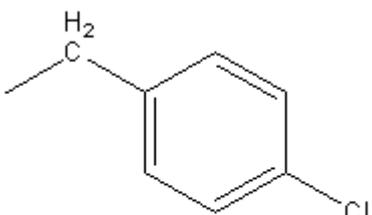
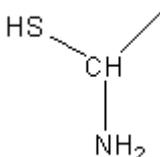
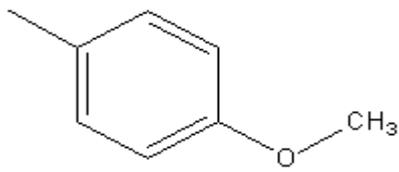
étude qualitative de la relation structure-activité d'une serie des dérivés de imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazoles

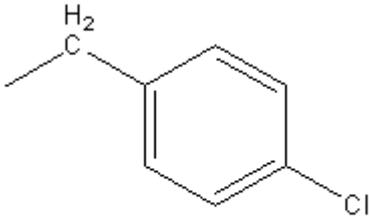
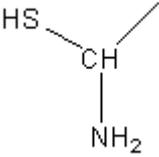
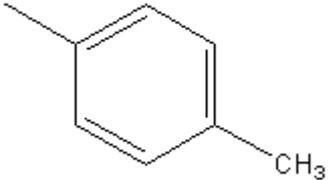
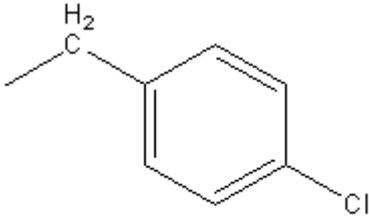
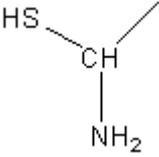
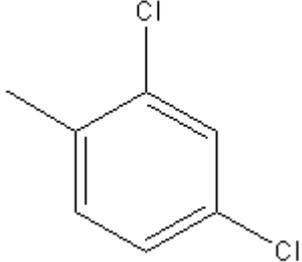
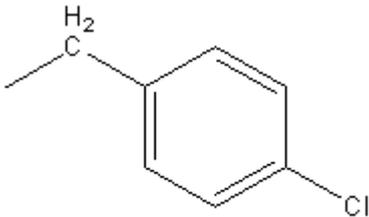
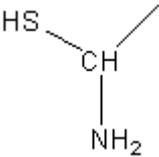
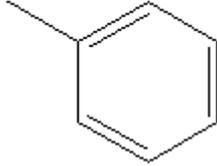
17				2.274
18				1.82
19				2.072
20				0.653
21				1.301

étude qualitative de la relation structure-activité d'une serie des dérivés de imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazoles

22				1.204
23				0.626
24				0.778
25				1.322
26				1.806

étude qualitative de la relation structure-activité d'une serie des dérivés de imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazoles

27				1.653
28				-0.046
29				1.301
30				1.301
31				1.342
32				0.954

33				1.342
34				1.255
35				1.079

### IV.3.2. Étude des paramètres amphiphiliques de la série del'imidazo [2,1b][1,3,4] thiadiazoles:

Dans cette partie nous avons étudié sept propriétés physico-chimiques d'une série de 35 de dérivés de l'imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles à l'aide du logiciel HyperChem 8.03

**Tableau IV.2:** Valeurs des descripteurs physicochimique utilisés dans l'étude QSAR

<b>N</b>	<b>V</b> (Å <sup>3</sup> )	<b>SAG</b> (Å <sup>2</sup> )	<b>MW</b> (uma)	<b>POL</b> (Å <sup>3</sup> )	<b>MR</b> (Å <sup>3</sup> )	<b>HE</b> (Kcal/mol)	<b>LOGP</b>
<b>1</b>	1030.09	613.4	425.3	41.29	116.33	-9.42	1.19
<b>2</b>	1082.63	643.18	439.33	43.12	120.88	-8.98	1.12
<b>3</b>	1123.34	656.95	453.36	44.96	125.48	-8.07	1.52
<b>4</b>	1009.64	604.53	431.31	40.81	113.63	-10.18	-0.2
<b>5</b>	1041.08	624.52	443.29	41.2	116.46	-9.11	0.59

étude qualitative de la relation structure-activité d'une serie des dérivés de imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazoles

<b>6</b>	1074.18	642.28	459.75	43.33	121.05	-9.08	0.97
<b>7</b>	1125.39	625.81	453.56	44.96	125.16	-7.8	1.27
<b>8</b>	1082.96	1082.96	647.54	43.12	120.62	-8.19	1.34
<b>9</b>	1132.46	672.37	453.36	44.96	125.22	-7.72	1.74
<b>10</b>	1109.85	660.89	455.33	43.76	122.71	-10.98	0.2
<b>11</b>	<b>1163.16</b>	<b>691.86</b>	469.36	45.6	127.26	-10.53	0.13
<b>12</b>	1109.76	659.72	455.33	43.76	122.71	-10.85	0.2
<b>13</b>	1160.19	685.09	469.36	45.6	127.26	-10.54	0.13
<b>14</b>	1070.31	<b>574.77</b>	<b>360.26</b>	<b>36.73</b>	<b>99.46</b>	-5.48	1.64
<b>15</b>	<b>938.8</b>	639.2	453.23	37.6	105.06	-6.95	-1.43
<b>16</b>	981.06	586.38	394.71	39.53	109.78	-5.07	1.42
<b>17</b>	1017.3	605.73	<b>483.61</b>	40.93	115.39	-4.91	3.36
<b>18</b>	1034.58	618.15	434.74	40.77	114.23	-6.83	2.31
<b>19</b>	1040.16	616.11	473.6	42.16	117.28	-4.57	<b>2.86</b>
<b>20</b>	1075.99	640.56	472.74	43.56	122.57	-7.9	2.15
<b>21</b>	959.76	573.39	371.82	37.51	106.82	3.03	0.33
<b>22</b>	1068.08	628.08	423.72	41.84	117.55	2.52	1.34
<b>23</b>	1011.12	601.12	432.72	40.22	114.23	3.08	0.98
<b>24</b>	1028.31	612.07	383.85	40.07	113.07	1.21	-0.07
<b>25</b>	1001.38	593.92	367.85	39.43	110.98	<b>3.92</b>	1.08
<b>26</b>	1077.66	639.41	458.17	43.77	112.27	0.81	1.12
<b>27</b>	947.48	584.19	353.83	37.6	106.7	2.72	0.93
<b>28</b>	1033.15	613.68	400.82	40.22	113.58	<b>-12.48</b>	<b>-2.73</b>
<b>29</b>	1029.74	614.03	404.89	41.35	116.22	-7.43	1.15
<b>30</b>	1062.03	629.1	419.35	43.37	120.81	-7.38	1.53
<b>31</b>	1080.98	639.95	463.8	44.07	123.63	-7.36	1.8
<b>32</b>	1094.18	644.4	414.93	43.92	122.47	-9.19	0.76
<b>33</b>	1089.7	632.09	398.93	43.28	120.37	-6.48	1.9
<b>34</b>	1095.59	641.77	453.79	45.3	125.53	-6.58	1.31
<b>35</b>	1016.85	605.19	384.9	41.44	116.09	-7.73	1.75

Grande valeur : **en rouge**

Petite valeur : **en bleu**

En analysant ces résultats, on observe une corrélation générale entre les valeurs de polarisabilité, de surface et de volume. En effet, les valeurs de polarisabilité tendent à être proportionnelles aux valeurs de surface et de volume. Cela suggère qu'une augmentation de la surface et du volume d'une molécule est souvent associée à une augmentation de sa polarisabilité.

relativement avec la taille et le poids moléculaire des l'imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles étudiés. Ce résultat est en

Conformément à la formule de Lorentz-Lorenz, qui donne la relation entre la polarisabilité, réfractivité molaire et la taille moléculaire [5,6].

Comme on voit, le composé 34 substitué par un radical volumineux a une grande valeur de polarisation ( $45.03 \text{ \AA}^3$ ) et de réfractivité molaire ( $125.53 \text{ \AA}^3$ ). En revanche, le composé 27 est Dans la série étudiée ci-dessus, il y a une petite molécule qui présente de faibles valeurs de polarisabilité.

( $36.53 \text{ \AA}^3$ ) et de réfractivité molaire ( $99.46 \text{ \AA}^3$ ).

En plus, la valeur importante de la réfractivité est en accord avec la polarisabilité correspondante à cette petite molécule dans la série étudiée ci-dessus.

composé 11, il a aussi les valeurs importantes de volume et la surface ( $1163.16 \text{ \AA}^3$ ,  $691.86 \text{ \AA}^2$ ) respectivement.

L'énergie d'hydratation la plus importante en valeur absolue est celle du composé 25 ( $3.92 \text{ kcal / mol}$ ) et la plus faible est celle du composé 28 ( $-12.48 \text{ kcal / mol}$ ) comme indiqué dans

le **(tableau IV.2)**. La lipophilie et le nombre de donneurs de liaisons hydrogène sont des propriétés importantes dans les médicaments administrés par voie orale, car elles restent généralement constantes tout au long du processus de développement et de formulation de ces médicaments. [7-11].

La lipophilicité est une propriété qui affecte grandement la solubilité, l'absorption, la distribution, les propriétés métaboliques et excrétoires et l'activité pharmacologique. Hansch et Leo ont expliqué que les molécules hautement lipophiles sont distribuées et retenues dans les lipides membranaires [12]. ( $P < 3$ ). Si le log P est trop élevé, le médicament a une faible solubilité, si le log P est trop faible, la solubilité est faible. Le médicament a du mal à pénétrer membranes lipidiques [13].

### **IV.3.3. Théorie QSAR et optimisation multiparamètre (MPO) :**

Optimisation QSAR théorique et multiparamètre (MPO) : Afin de prédire un médicament de haute qualité, il est nécessaire de peser plusieurs propriétés du , y compris l'efficacité, l'ADME et la sécurité. Les méthodes d'optimisation multiparamètres (MPO) exploitent ces données de manière optimale pour trouver rapidement des composés avec un bon équilibre de propriétés, mais chacun avec ses propres forces et faiblesses [14]. Effectivement, les méthodes d'optimisation multiparamètres (MPO) sont utilisées pour prédire le meilleur équilibre des propriétés d'un système ou d'un composé.

Ces méthodes incluent des règles empiriques et des métriques calculées. Les règles empiriques du sont l'approche la plus couramment utilisée pour tester la qualité des composés du par rapport à des critères de non-efficacité, tels que les règles de Lipinski et Veber [15,16] et les règles de Ghose et al. D'autre part, les méthodes métriques visent à combiner plusieurs paramètres en une seule métrique qui peut être surveillée afin d'optimiser le rendement du ligand (LE) et d'autres caractéristiques souhaitées. et le rendement de ligand lipophile (LipE) car ce sont des méthodes plus anciennes [14].

### **IV.3.4. Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski :**

Le terme "similitude médicamenteuse" apparaît comme un facteur d'étude basé sur les propriétés moléculaires du composé qui affectent sa pharmacodynamique et sa pharmacocinétique, lui permettant d'optimiser son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination (ADME) également dans le corps humain en tant que médicament [ 15.18].

Pour prouver une bonne biodisponibilité orale et se conformer à la règle de Lipinski, il est crucial de trouver un équilibre entre la solubilité dans l'eau d'un composé et sa capacité à répondre aux conditions empiriques. diffuser passivement à travers diverses barrières biologiques. Ces paramètres permettent une certaine absorption orale ou perméabilité membranaire qui se produit lorsque la molécule d'essai obéit à la règle de Lipinski [19].

Ce principe est d'une grande importance dans le domaine de la caractérisation et de l'identification des composés de type médicament . Selon cette règle, les composés qui ne

répondent pas à au moins deux des critères suivants sont plus à risque de problèmes d'absorption ou de perméabilité, à savoir:[20]

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

Les divers paramètres des composés isolés n (1-35) se trouvent dans **le tableau IV.3**

Les molécules qui ne remplissent aucune de ces conditions présentent violations et peuvent avoir des problèmes de biodisponibilité orale [21].

**Tableau IV.3:** Les règles de Lipinski des composés.

<i>N</i>	<i>MW</i>	<i>HBD</i>	<i>HBA</i>	<i>LOGP</i>
1	425.3	1	3	1.19
2	439.33	1	3	1.12
3	453.36	1	3	1.52
4	431.31	1	3	-0.2
5	443.29	1	4	0.59
6	459.75	1	3	0.97
7	453.56	1	3	1.27
8	439.33	1	3	1.34
9	453.36	1	3	1.74
10	455.33	1	4	0.2
11	469.36	1	4	0.13
12	455.33	1	4	0.2
13	469.36	1	4	0.13
14	360.26	2	3	1.64
15	453.23	0	2	-1.43
16	394.71	0	2	1.42
17	483.61	0	2	3.36
18	434.74	0	3	2.31
19	473.6	0	2	2.86

20	472.74	0	4	2.15
21	371.82	0	4	0.33
22	423.72	0	3	1.34
23	432.72	0	3	0.98
24	383.85	0	4	-0.07
25	367.85	0	3	1.08
26	458.17	0	3	1.12
27	353.83	0	3	0.93
28	400.82	2	5	-2.73
29	404.89	1	4	1.15
30	419.35	1	3	1.53
31	463.8	1	3	1.8
32	414.93	1	4	0.76
33	398.93	1	3	1.9
34	453.79	1	3	1.31
35	384.9	1	3	1.75

Pour identifier les biomolécules sondées qui posent des problèmes d'absorption et de perméabilité, nous avons appliqué les règles de Lipinski lorsque ces composés ne satisfont pas au moins deux de leurs règles. Toutes les valeurs de log P sont positives, indiquant que les composés sont trop lipophiles. Par conséquent, il a une bonne perméabilité à travers la membrane biologique, mieux dit

Liaison aux protéines plasmatiques, élimination métabolique mais faible solubilité du et mauvaise tolérance gastrique [22].

Comme le montre le tableau IV.3, tous les composés de la série 1 à 28 que nous avons testés ont des valeurs de lipophilie inférieures à 5, allant de -2.73 à 2.86, ces composés sont donc plus solubles dans les solutions lipidiques.

On note également dans le tableau IV.3 ci-dessus que tous ces composés possèdent nombres d'accepteurs d'hydrogène inférieurs à 10

Considérant que tous les composés de la série qui ont été testés ont des poids moléculaires inférieurs à 500 Da, ils sont capables de pénétrer facilement les membranes cellulaires, atteignant ainsi la valeur maximale de MW est de 483,61 (Da) pour le composé 17, Para. D'après le nombre de violations, nous constatons que tous les syndicats enregistrent et aucune violation de la règle Lipinski.

Les résultats suggèrent que tous les composés en question adhèrent à la règle de Lipinski (règle de cinq) et, par conséquent, on peut en déduire que ces composés ne devraient pas avoir de problèmes de biodisponibilité orale.

#### **IV.3.5. Les règles de Veber :**

Des règles supplémentaires ont été introduites par Veber et al. suggéré. Y compris deux critères supplémentaires publiés par Veber et al. introduit : la flexibilité moléculaire et la surface polaire (PSA) , qui sont souvent utilisées en plus de la règle 5 de Lipinski. [16,23] La flexibilité moléculaire réduite (mesurée par le nombre de points pivots) de et une petite zone polaire sont des prédicteurs importants d'une bonne biodisponibilité orale. [24]

Deux descripteurs ont été identifiés pour une biodisponibilité orale idéale [17] :

⇐ les liaisons rotationnelles sont inférieures à 10.

⇐ la surface polaire est inférieure à 140 Å<sup>2</sup> Ces seuils ont été établis sur la base des mesures de la biodisponibilité de candidats médicaments. [23]

Le nombre de liaisons rotationnelles (NRB) a été défini comme une liaison simple, et non comme le dans le cycle lié à un atome non terminal (c'est-à-dire non hydrogène). Sont exclues du nombre les liaisons amides CN en raison de leur barrière d'énergie rotationnelle élevée.

La surface polaire (PSA), quant à elle, est formée par les atomes polaires de la molécule . C'est un descripteur qui montre une bonne corrélation avec le transport moléculaire passif du à travers les membranes et permet donc une estimation des propriétés de transport des médicaments du . [16]

#### **Tableau IV.5: Les règles de Veber.**

étude qualitative de la relation structure-activité d'une serie des dérivés de imidazo[2,1b][1,3,4]thiadiazoles

<i>N</i>	<i>TPSA</i>	<i>NRB</i>
1	87.53	5
2	87.53	5
3	87.53	7
4	115.77	5
5	87.53	5
6	87.53	5
7	87.53	6
8	87.53	5
9	87.53	6
10	96.76	6
11	96.76	7
12	96.76	6
13	96.76	7
14	91.26	7
15	58.43	3
16	58.43	3
17	58.43	3
18	76.66	4
19	58.43	3
20	88.84	3
21	75.5	4
22	75.5	4
23	75.5	4
24	84.73	5
25	75.5	4
26	75.5	4
27	75.5	4
28	119.2	5
29	121.08	4
30	121.08	4
31	121.08	4

32	130.31	5
33	121.08	4
34	121.08	4
35	121.08	4

A l'observation de la règle de Veber, il apparaît que :

Toutes les valeurs numériques représentant les liaisons tournantes sont inférieures au seuil de 10. Ces valeurs sont constamment faibles.

Le nombre observé de liaisons rotatives dans les composés analysés suggère une diminution de leur flexibilité globale.

Lors de la liaison avec une protéine, ces ligands ne provoquent que des modifications mineures de la structure de la protéine conformation.

Lors de l'examen des résultats du PSA, il devient évident que tous les composés de la série présentent des caractéristiques similaires. Les valeurs étudiées indiquent que le PSA se limite inférieure de  $140 \text{ \AA}^2$  [24].

**Tableau IV.4:** représente les descripteurs calculés par Gaussian

<i>N</i>	<i>ET</i>	<i>HOMO</i>	<i>LUMO</i>	<i>DM</i>
1	-3953.11	-0.13	0.01	3.7
2	-3991.95	-0.13	0.03	3.65
3	-1522.78	-0.13	0.04	4.9
4	-4270.48	-0.13	0.01	4.09
5	-4050.89	-0.13	0.01	3.33
6	-4407.71	-0.14	0	4.17
7	-4382.83	-0.03	0	0.58
8	-3991.96	-0.13	0.01	4.17
9	-4030.81	-0.13	0.01	4.81
10	-4066.13	-0.13	0.02	5.78
11	-4104.91	-0.1	0.03	4.75

12	-4066.12	-0.36	0.01	6.1
13	-4104.91	-0.11	0.03	4.74
14	-4104.98	-0.13	0.02	6.65
15	-2112.68	-0.12	0.01	1.64
16	-2567.28	-0.12	0.01	1.57
17	-6748.83	-0.12	0.01	2.09
18	-4316.64	-0.11	0.02	0.84
19	-5112.6	-0.13	0.01	1.86
20	-4464.9	-0.12	0	4.59
21	-1867.6	-0.12	0.01	2.84
22	-2224.47	-0.12	0	2.95
23	-4315.41	-0.12	0	3.54
24	-1882.84	-0.11	0.01	1.91
25	1808.72	-0.11	0.01	3.09
26	-2679.07	-0.12	0	2.54
27	-1769.82	-0.12	0.01	3.69
28	-1972.76	-0.12	0.01	6.8
29	-2247.91	-0.11	0.02	1.17
30	-2598.63	-0.12	0.01	1.67
31	-4689.66	-0.11	0.01	1.74
32	-2257.14	-0.1	0.02	1.51
33	-2182.98	-0.11	0.02	1.26
34	-3053.33	-0.12	0.01	3.45
35	-2144.13	-0.11	0.02	1.7

#### IV.4. Le modèle QSAR :

Afin de créer un modèle QSAR, un ensemble complet de données est nécessaire, ce qui nécessite de prendre en compte de nombreux descripteurs. Les descripteurs sont des valeurs numériques qui codent diverses caractéristiques structurales des molécules. Le choix des descripteurs appropriés parmi un large éventail d'options nécessite une méthode capable de différencier les paramètres. Une analyse détaillée des descripteurs ( tableaux . IV 2, IV.3, IV .4,5) a été réalisée à l'aide de SPSS 25, un logiciel statistique.

La corrélation entre la activité biologique et les descripteurs , exprimés par les relations suivantes :

$$\text{Log (1/IC}_{50}) = 3.080 + 24.324 \text{ LUMO} - 0.529 \text{ NRP}$$

$$n = 35; R = 0.803; R^2 = 0.646; \text{Se} = 0.4251 .$$

$$F = 29.147$$

**N**: nombre de composés.

**R**: coefficient de corrélation.

**R<sup>2</sup>**: coefficient de détermination.

**S** : erreur standard de l'estimation.

**F**: statistique Fischer.

Les valeurs de la fraction de la variance peuvent varier entre 0 et 1. Le modèle QSAR doit considérer un  $R^2 > 0.6$  pour qu'il soit valide [25].

La valeur  $R=0.803$  ( $R^2=0.646$ ) (modèle), nous permis d'indiquer fermement la corrélation entre les différents descripteurs utilisés et l'activité biologique dans (PIC<sub>50</sub>).

La valeur F est jugé statistiquement significative au niveau de 95%, étant donné que la valeur F calculée est supérieure par rapport aux valeurs du tableau critiques [26,27].

Les matrices de corrélation entre les descripteurs obtenus par l'analyse MLR et l'activité biologique. **IV.6.**

**Tableau IV.6:** matrice de corrélation

	IC50	LUM O	NRP
IC50	1		
LUMO	-0.137	1	
NRP	-0.750	0.513	1

### IV.5. Validation de modèle QSA:

Validation du pouvoir prédictif des équations par une approche de validation croisée leave-one-out (LOO) [28,29].

La validation croisée est un moyen pratique et fiable de tester l'importance d'un modèle.

Pour tester la validité de la capacité prédictive des modèles QSAR sélectionnés, la technique de validation croisée LOO (leave-one-out) a été utilisée. Validez le modèle développé en calculant les paramètres statistiques suivants :

Somme résiduelle des carrés (PRESS), somme totale des carrés (TSS ou SSY), qualité de l'ajustement  $R^2$ , coefficient de corrélation de validation croisée

$R^2$  et validation d'erreur de prédiction standard SPRESS Et erreur de prédiction (PE)

(Tableau IV.7)

**Tableau IV.7 : Paramètres de validation croisée**

PRESS	SSY	PRESS/SSY	Spress	$r^2_{cv}$	$r^2_{adj}$	6EP
5.783	16.317	0.3544	0.0684	0.646	0.623	0.040

**Tableau IV.8: Les valeurs expérimentales, prédites et résiduelles**

N	PIC <sub>50</sub> (exp)	PIC <sub>50</sub> Perd	PIC <sub>50</sub> Resd
1	0.14	0.6767	-0.53673
2	0.65	1.1632	-0.51321
3	0.51	0.3479	0.16208
4	-0.17	0.6767	-0.84673
5	-0.06	0.6767	-0.73673
6	0.47	0.4335	0.03651
7	0.43	-0.0958	0.52577
8	0.30	0.6767	-0.37673
9	0.50	0.1475	0.35253
10	0.36	0.3907	-0.03071
11	0.36	0.1047	0.25531
12	0.04	0.1475	-0.10747
13	0.39	0.1047	0.28531
14	0.04	-0.1386	0.17855
15	1.97	1.7353	0.23474

<b>16</b>	2.03	1.7353	0.29474
<b>17</b>	2.27	1.7353	0.53474
<b>18</b>	1.82	1.4492	0.37076
<b>19</b>	2.07	1.7353	0.33474
<b>20</b>	0.65	1.4920	-0.84202
<b>21</b>	1.30	1.2060	0.09400
<b>22</b>	1.20	0.9628	0.23724
<b>23</b>	0.62	0.9628	-0.34276
<b>24</b>	0.77	0.6767	0.09327
<b>25</b>	1.32	1.2060	0.11400
<b>26</b>	1.80	0.9628	0.83724
<b>27</b>	1.65	1.2060	0.44400
<b>28</b>	-0.04	0.6767	-0.71673
<b>29</b>	1.30	1.4492	-0.14924
<b>30</b>	1.30	1.2060	0.09400
<b>31</b>	1.34	1.2060	0.13400
<b>32</b>	0.95	0.9200	0.03003
<b>33</b>	1.34	1.4492	-0.10924
<b>34</b>	1.25	1.2060	0.04400
<b>35</b>	1.07	1.4492	-0.37924

Predictive Residual Sum of Squares (PRESS, Predictive Residual Sum of Squares) est un indicateur permettant de mesurer la capacité prédictive du modèle. Une valeur plus petite de PRESS signifie que le modèle est plus prévisible [30].

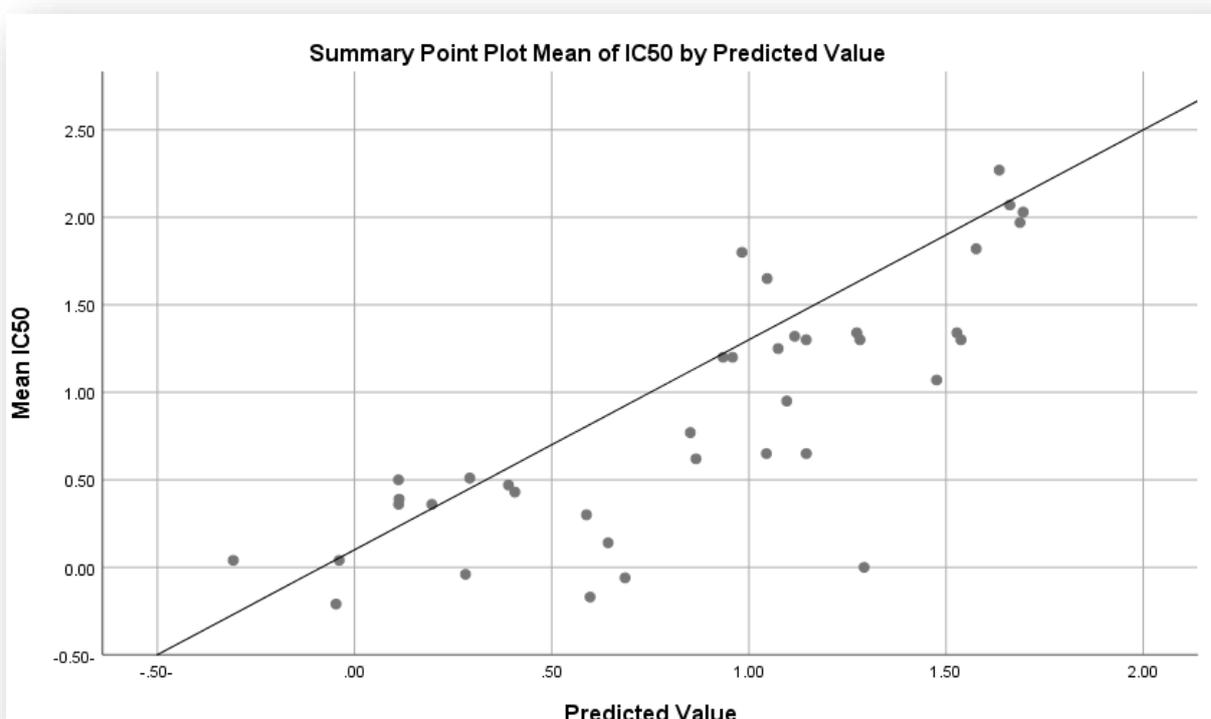
De plus, pour un modèle QSAR raisonnable, le rapport **PRESS/TSS** doit être inférieur à 0,4 [31].

L'erreur de prédiction du coefficient de corrélation (PE) est un autre paramètre utilisé pour déterminer le pouvoir prédictif du modèle proposé. Nous avons calculé la valeur 6PE du modèle obtenu et elle est indiquée dans le **tableau IV.7**. Pour ce modèle, la condition  $r > 6PE$  est satisfaite, ils peuvent donc être considérés comme ayant une bonne capacité prédictive [32].

Les activités biologiques expérimentales, prévues et résiduelles des dérivés de l'imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles sont présentées dans le **tableau IV.2**.

Les résidus sont dus d'une part aux incertitudes des mesures expérimentales et d'autre part aux imperfections du modèle, donc si l'activité prédite est plus proche de l'activité expérimentale, le modèle peut être approprié [33].

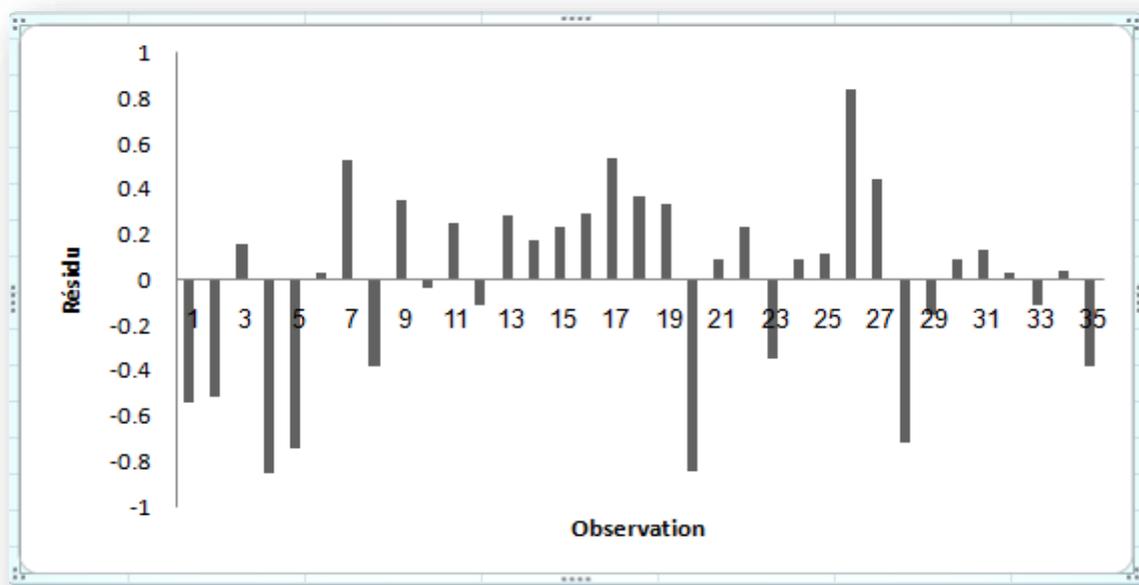
La figure IV.2 ci-dessous présente les courbes de corrélation entre les valeurs prédites et expérimentales de l'activité inhibitrice PIC50 des dérivés l'imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles de obtenues par MLR. La courbe obtenue pour ce modèle présente un coefficient de corrélation R2 de valeur significative (0.803). Il souligne que le modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité inhibitrice de cette série de molécules.



**Figure IV.2** : corrélation entre les activités biologiques expérimentales et prédites pour le modèle.

Lors du développement du modèle QSAR, les valeurs résiduelles de l'activité biologique ont été tracées par rapport aux valeurs expérimentales pour trouver des erreurs systématiques, comme le montre la figure (IV.3). La distribution des résidus de part et d'autre de l'axe des abscisses indique l'absence d'erreurs systématiques [34]. Cela démontre que le modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité biologique des dérivés de l'imidazo[2,1-

b)[1,3,4]thiadiazoles pour une gamme de molécules utilisées dans le développement du modèle QSAR.



**Figure IV.3:** Représentations graphiques des valeurs résiduelles en fonction des valeurs Expérimentales pour le modèle.

## Références bibliographiques:

- [1] G. Fayt. (2010). Développement de modèles QSAR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques. Thèse de doctorat de l'université Pierre et Marie Curie. Paris VI.
- [2] I.I.R. Denning, T. Keith, J. Millam, K. Eppinnett, W.L. Hovell, R. Gilliland. (2003). GaussView Version 3.09. Semichem Shawnee Mission, KS, USA,.
- [3] SPSS 22 for Windows.
- [4] Joanna Matysiak<sup>1</sup> · Andrzej Niewiadomy<sup>1,2</sup>. (2016). QSAR models of antiproliferative activity of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles in various cancer cell lines. *cell lines*
- [5] N. I. Zhokhova, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, A. N. Zefirov, N. S. Zefirov. (2003). *Russ. Chem.* 1061-1065.
- [6] R. Mignani, A. Petrucci, F. Cardone, *Quantum Matter.* (2003) . 219.
- [7] P. D. Leeson, B. (2007) Springthorpe, *Nature Rev. Drug Discov.* 881-890.
- [8] P. D. Leeson, A. M. (2004). Davis, Time-related differences in the physical property profiles of oral drugs. *J. Med. Chem.* 6338-48.
- [9] J. R. (2005). Proudfoot, The evolution of synthetic oral drug properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1087–1090.
- [10] P. D. Leeson, S. A. St-Gallay, M. C. (2011) Wenlock, Impact of ion class and time on oral drug molecular properties *Med. Chem. Comm.* 91-105.
- [11] W. P. Walters, J. Green, J. R. Weiss, M. A. (2011). Murcko, What do medicinal chemists actually make? A 50-year retrospective. *J. Med. Chem.* 6405-16.
- [12] A. K. Ghose, G. M. Crippen, J. (1987). *Chem. Inf. Comput. Sci.* 21-35.
- [13] G. Burgot, N. Bona, M. V. Christen, J. L. (1996) .Burgot, *Int. J. Pharm.* 295-299.
- [14] D. M. Segall, J. (2012). *Curr. Pharm. Des.* 1292-1310.
- [15] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, *J. Adv. (2012). Drug*

DeliveryRev. 4-17.

[16] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, and K. D. Kopple, J. (2002). *Med. Chem.* 2615–2623.

[17] T.W. Johnson et al. (2009). Using the Golden Triangle to optimize clearance and oral absorption. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5560-5564.

[18] G. Vistoli, A. Pedretti, B. Testa, *Drug. (2008). Discov. Today.* 285-294.

[19] I. D. Kuntz, et al. (1999). "The maximal affinity of ligands." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96. 9997-10002.

[20] (s.d.). Récupéré sur [www.docteurclic.com](http://www.docteurclic.com): [www.docteurclic.com](http://www.docteurclic.com)

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

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

[23] P. Zhou, G. X. Pan, R. Spaccin, A. Piccdo. (2010). *Eur. J. S. Scien.* 213.

[24] Belouerghi Souhila Azri Souad. (2020). Etude qualitative et quantitative des relations structure activité d'une série de composés phénoliques. MÉMOIRE DE MASTER. Université Mohamed khider de Biskra.

[25] K. Ajeet, Bijander, *Int. J. (2012). Pharm. & Pharm. Sci* , 4, 445.

[26] Zineb Almi Salah Belaidi Tchouar Nouredine Touhami Lanez. (2014). Structure Activity Relationships, QSAR Modeling and Drug-like calculations of TP inhibition of 1, 3, 4-oxadiazoline-2-thione Derivatives. 113-124.

[27] K. Dermeche et al. (2015). Qualitative Structure-Activity Relationships and 2D-QSAR Modeling of TNF- $\alpha$  Inhibition by Thalidomide Derivatives. *Journal of* , 395-400 .

[28] H. Van der Voet. (1994). Comparing the predictive accuracy of models using a simple randomization test, *Chemometr.* 23-313.

[29] M. Clark, R.D. Cramer. (1993). The probability of chance correlation using partial least squares (PLS). 45-137.

[30] P. Kuzmanović, O. Sanja, D. Dragoljub, Cvetković, and D. Barna. (2009). QSAR analysis of 2- amino or 2-methyl-1-substituted benzimidazoles against *Pseudomonas aeruginosa*. *International journal of molecular sciences* , 1670-1682.

[31] K.Ajeet, Bijander, Int. J. (2012). Pharm. & Pharm. Sci , 4, 445.

[32] A. K.Srivastava, and N. Shukla. (2013). Quantitative structure activity relationship (QSAR) studies on a series of imidazole derivatives as novel ORL1 receptor antagonists. Journal of Saudi Chemical Society , 321-328.

[33] C.Matthew , and Richard D. Cramer. (1993). The probability of chance correlation using partial least squares (PLS). Molecular Informatics , 137-145.

[34] R.Tabet. (2013). Etude des propriétés QSAR d'une série des isoindoles à activité thérapeutique. mémoire master . université Biskra.

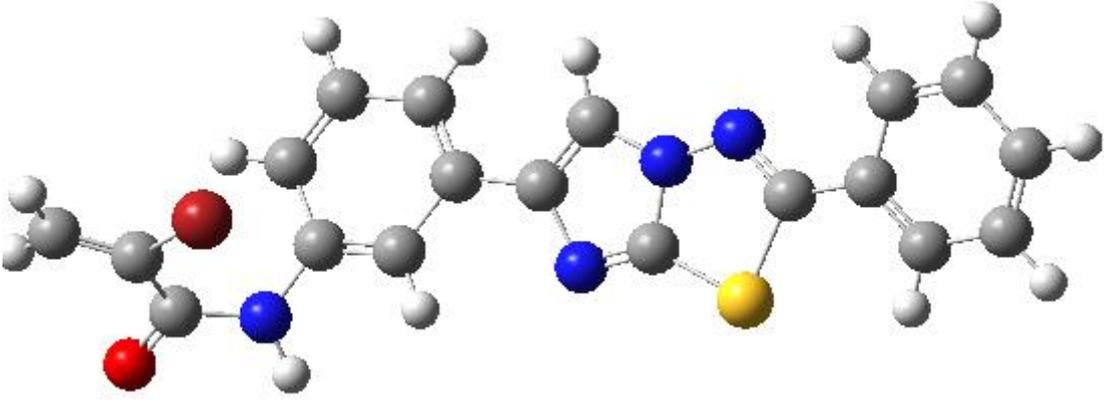
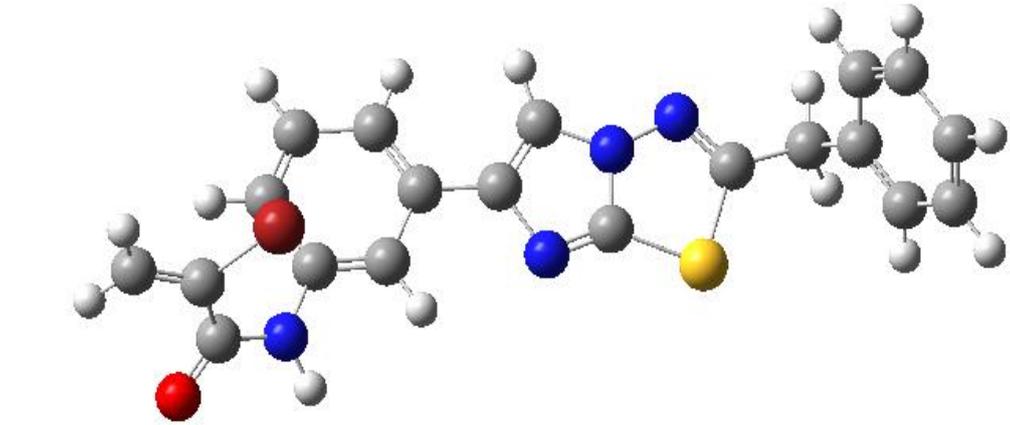
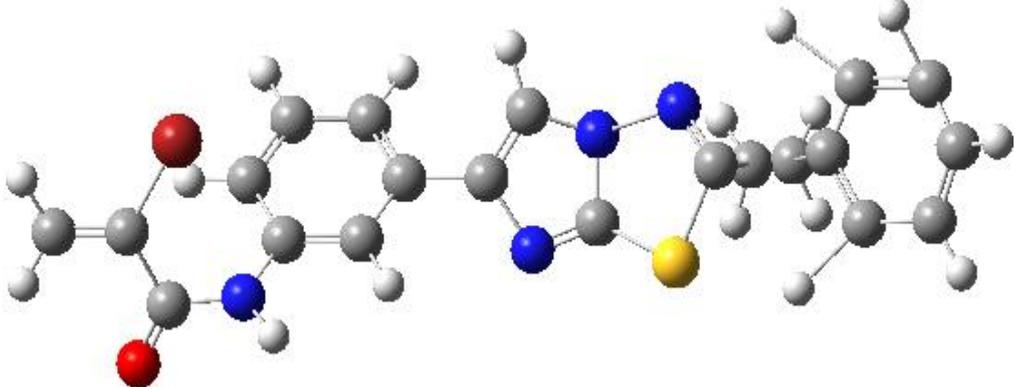
# **Conclusion**

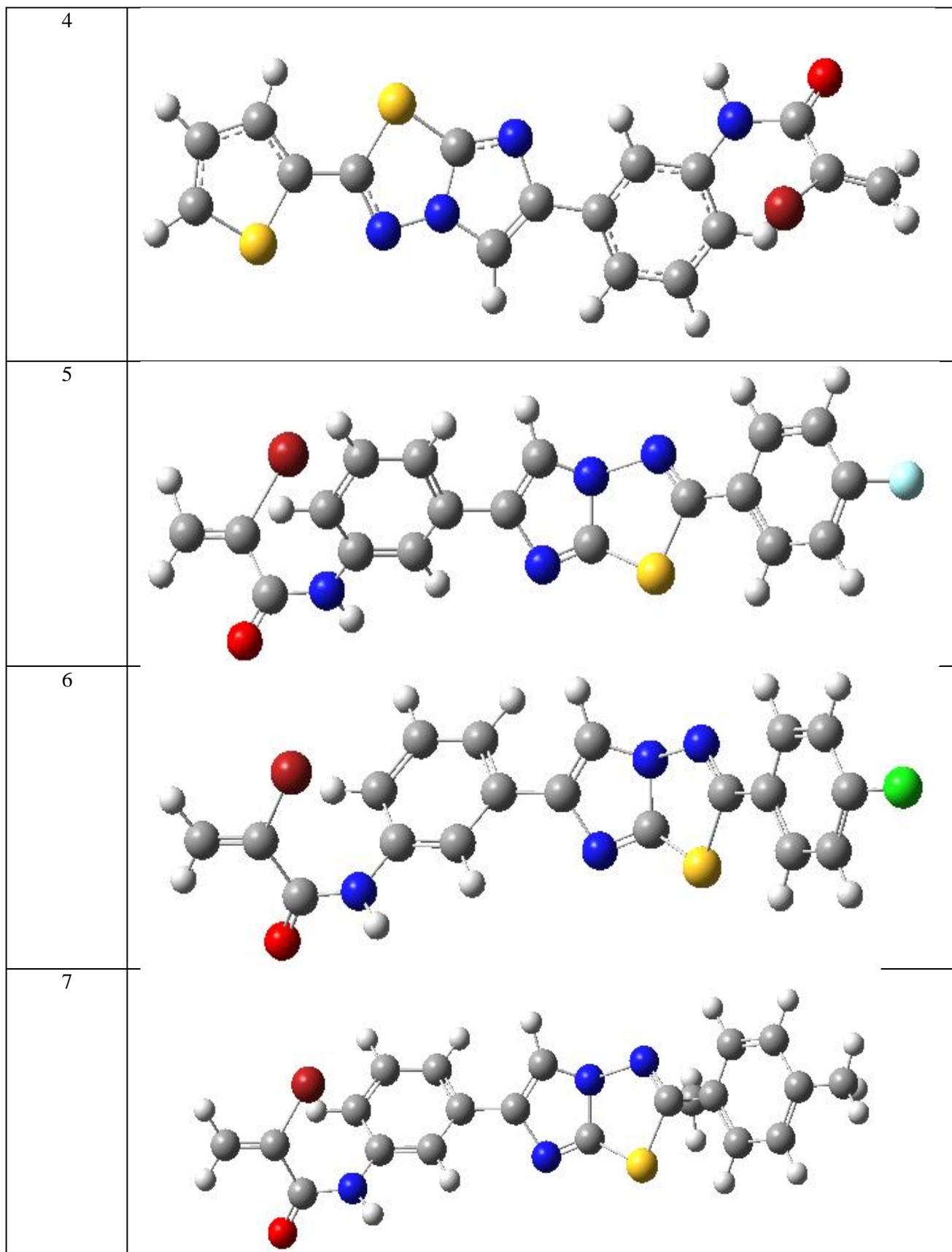
## Conclusion Général

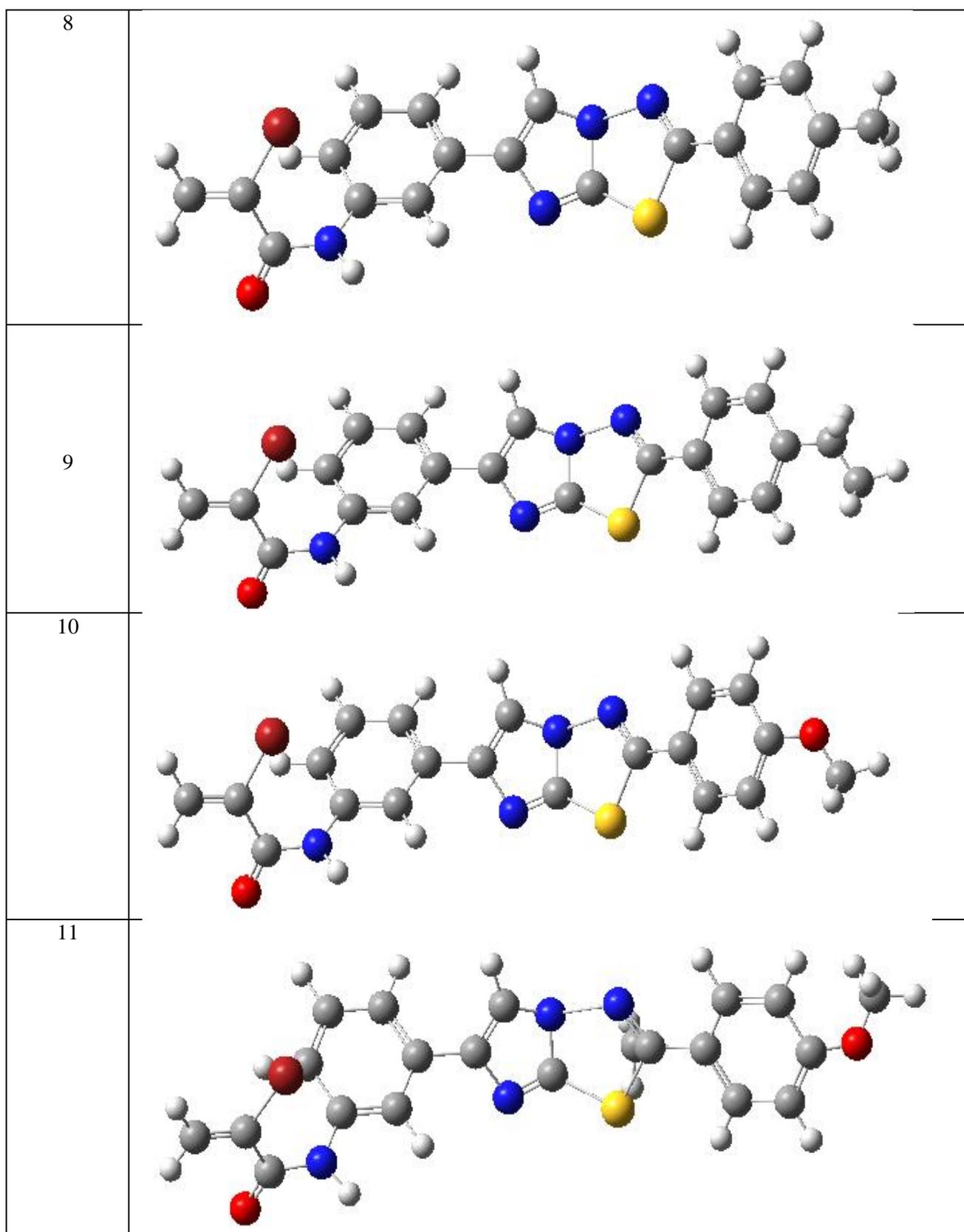
La modélisation moléculaire et l'analyse **QSAR** ont été effectuées pour déterminer quantitativement l'effet de la structure moléculaire des composés étudiés sur leur activité biologique. Des modèles mathématiques ont été développés pour prédire l'activité antiprolifératif de dérivés imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles. La validité des modèles obtenus ont été établie par la détermination des paramètres statistiques appropriés. Le modèle mis en place a été utilisé pour prédire l'activité biologique étudiée. Les valeurs prédites sont plus proches que les valeurs expérimentales pour l'activité biologique. Les descripteurs utilisés dans cette étude ont été calculés par la méthode **DFT** avec la fonction **B3LYP** associée à un ensemble de base **STO-3G** .

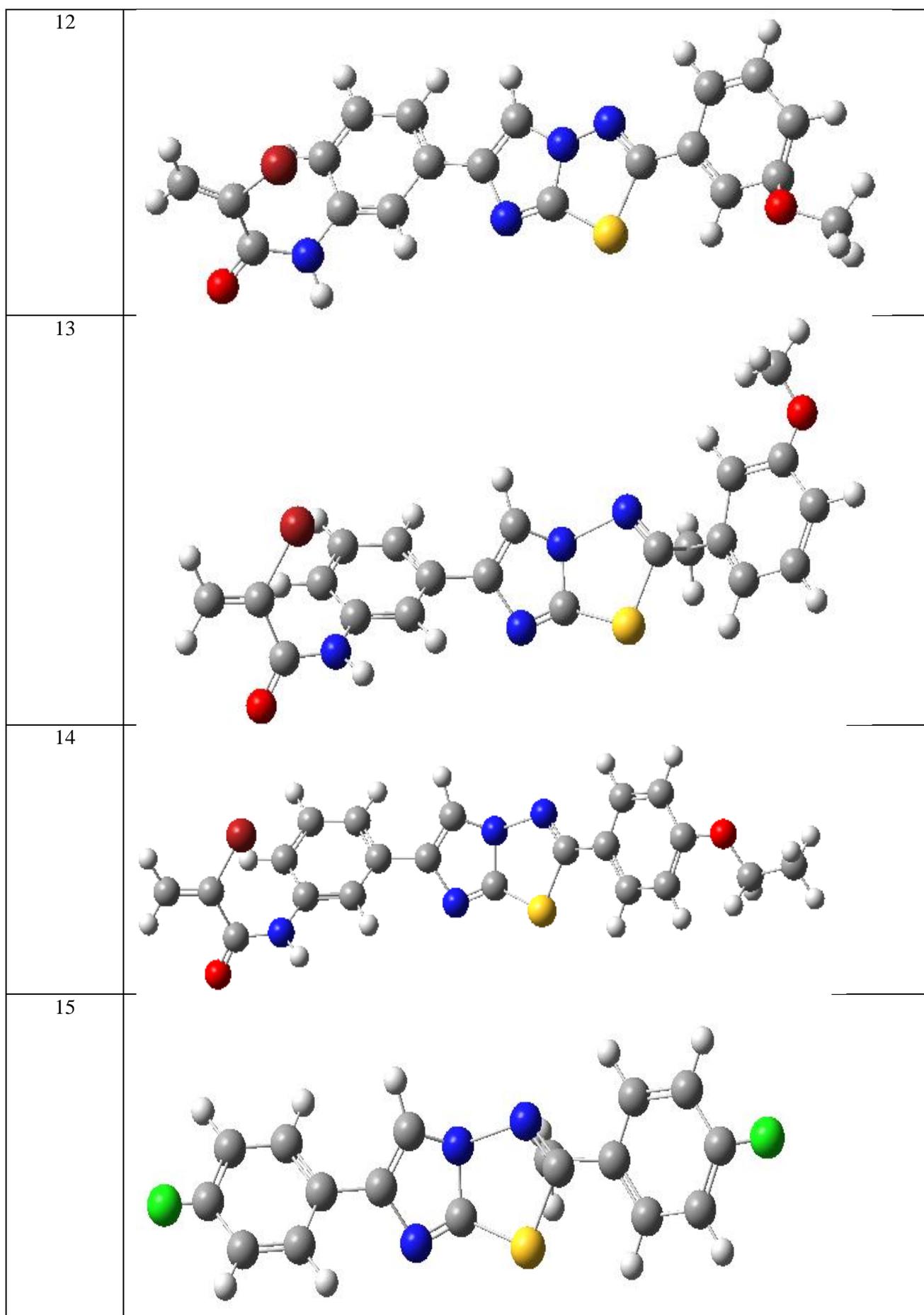
Les résultats de calcul montrent que tous les composés sont en accord avec les règles de cinq de Lipinski , ce qui suggère que ces composés théoriquement n'auront pas des problèmes avec la biodisponibilité orale. Dans notre travail est ensuite porte l'étude la règle de Veber les composés de notre série avec des valeurs de la surface polaire sont entre les valeurs (**limite inférieure de 140 Å<sup>2</sup>**) et ce résultat qui montre une bonne corrélation avec le transport , donc ,il permet l'estimation des propriétés de transport des médicaments.

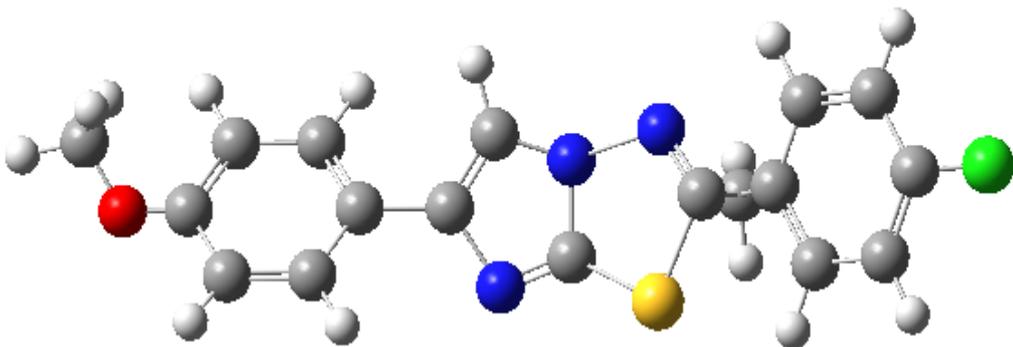
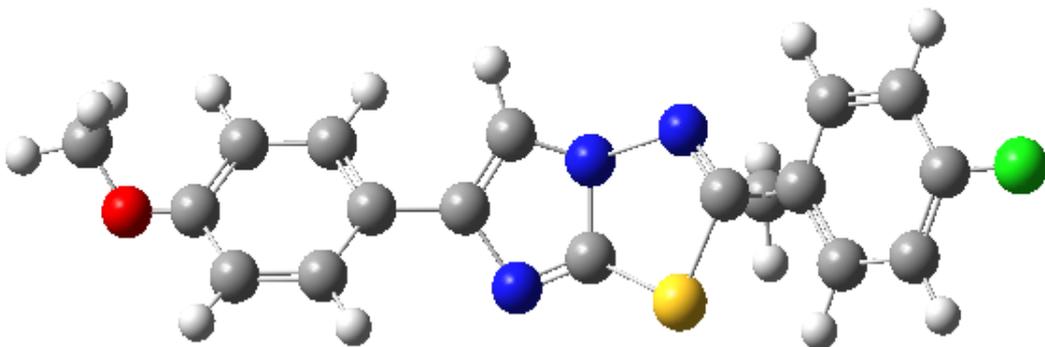
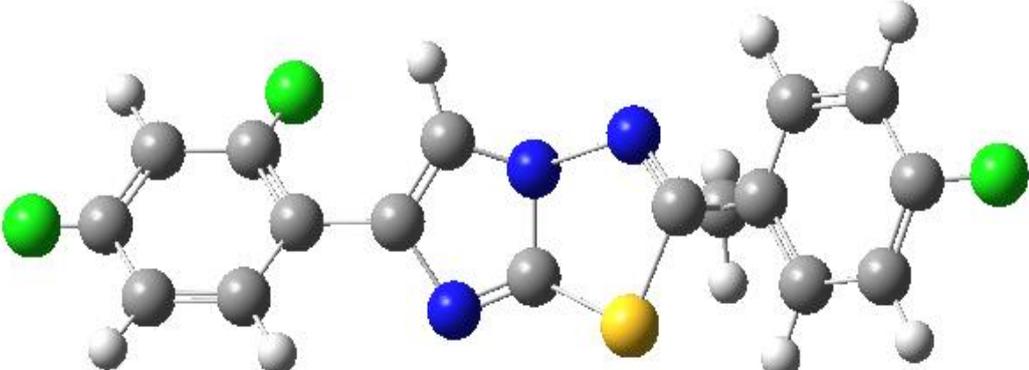
# *Annexe*

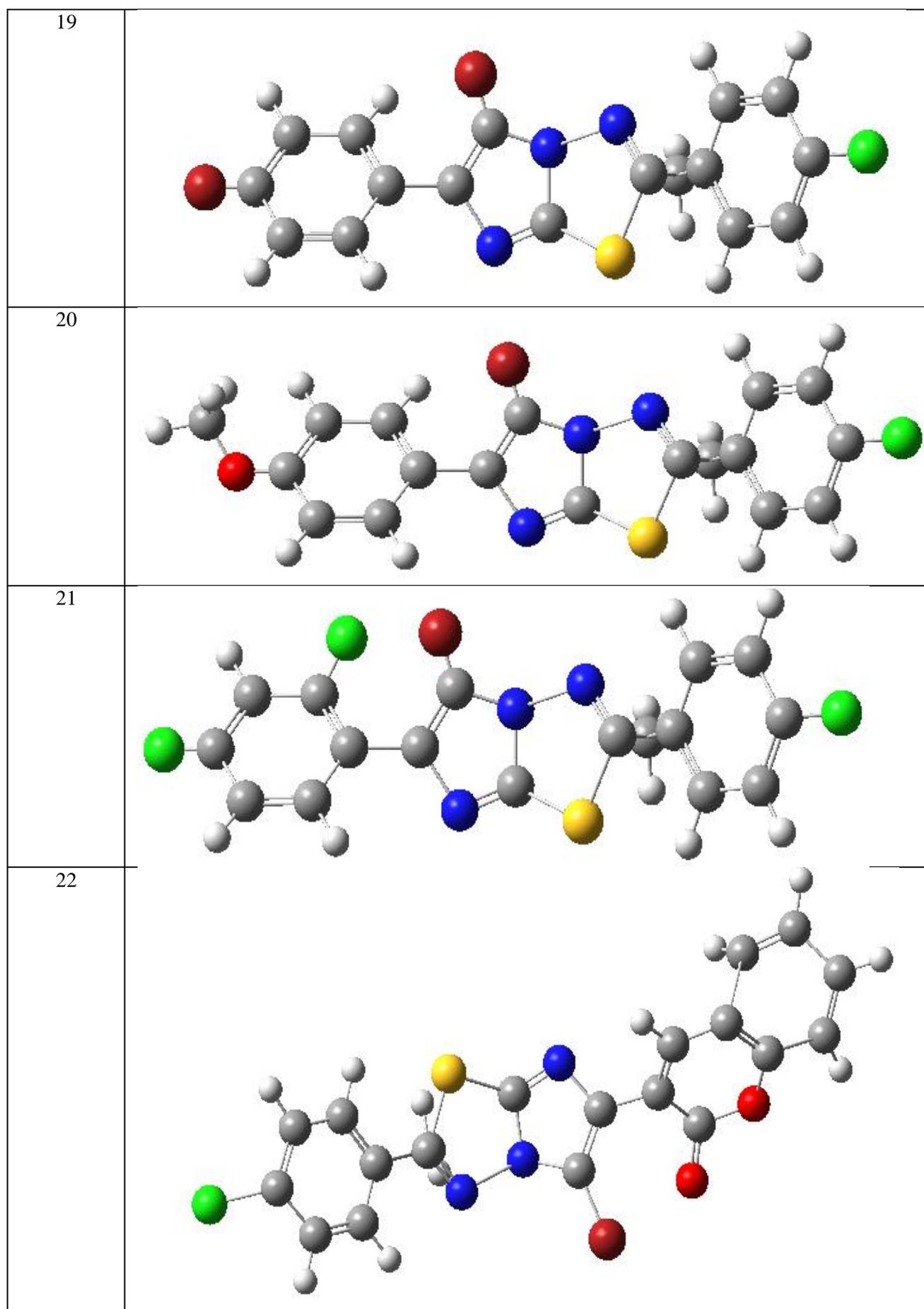
Compose	
1	
2	
3	



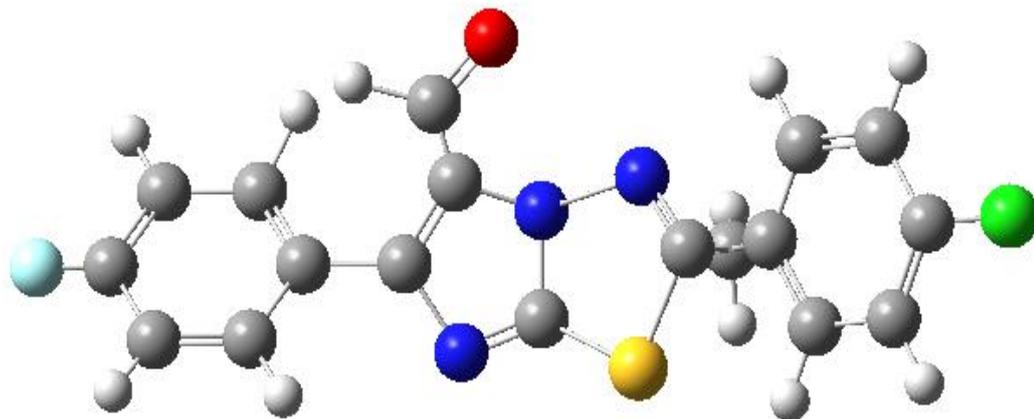




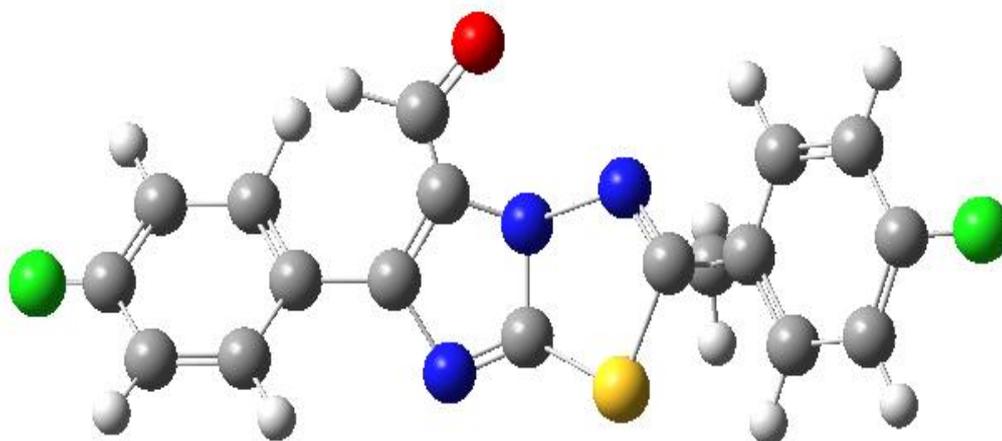
16	 <p>A ball-and-stick model of a complex organic molecule. The structure consists of several fused and linked rings. On the left, a red oxygen atom is bonded to a carbon atom. In the center, there are two blue nitrogen atoms and one yellow sulfur atom. On the right, a green chlorine atom is bonded to a carbon atom. The atoms are represented by spheres: carbon (grey), oxygen (red), nitrogen (blue), sulfur (yellow), and chlorine (green). Hydrogen atoms are shown as small white spheres.</p>
17	 <p>A ball-and-stick model of a complex organic molecule, identical to model 16. It features a red oxygen atom on the left, a green chlorine atom on the right, and blue nitrogen and yellow sulfur atoms in the central region.</p>
18	 <p>A ball-and-stick model of a complex organic molecule, similar to the previous ones but with two green chlorine atoms. One chlorine atom is on the left side, and the other is on the right side. The rest of the structure, including the red oxygen atom, blue nitrogen atoms, and yellow sulfur atom, is identical to models 16 and 17.</p>



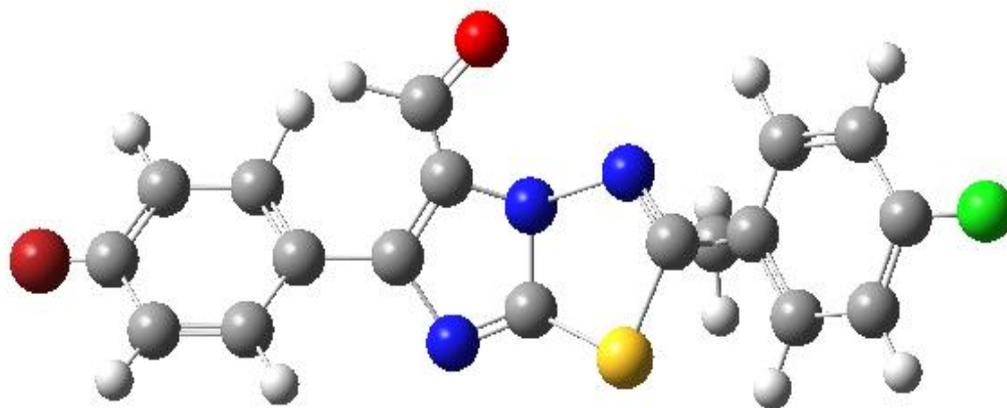
23

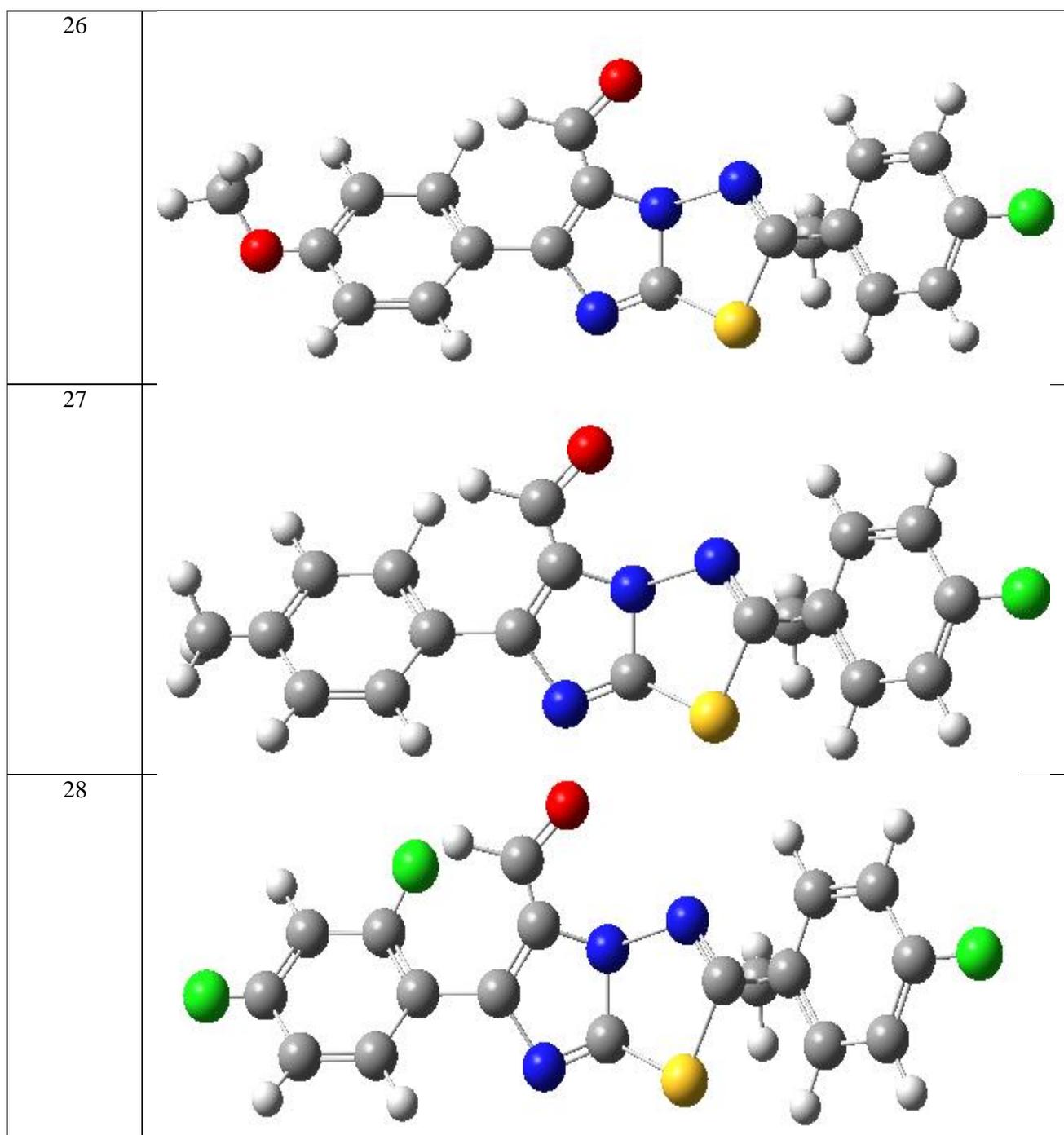


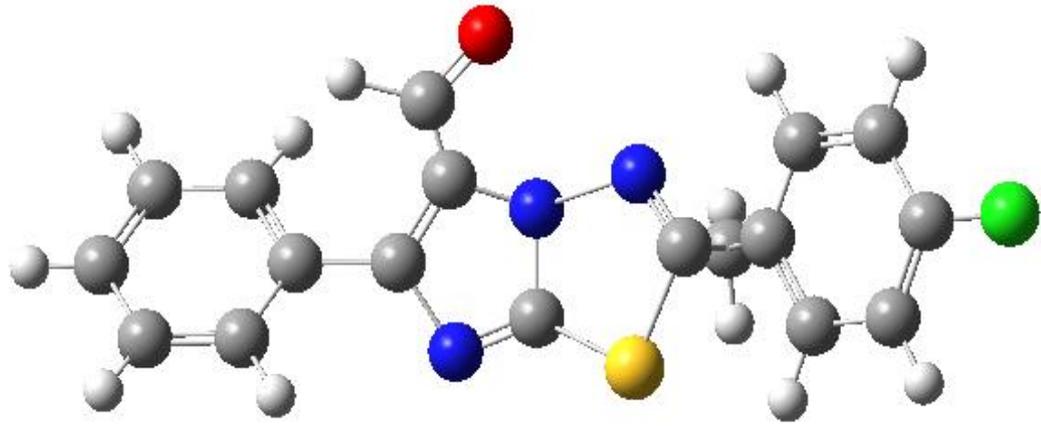
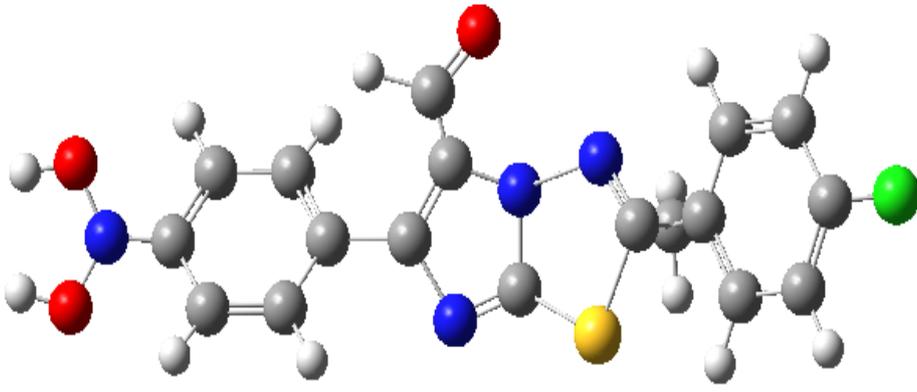
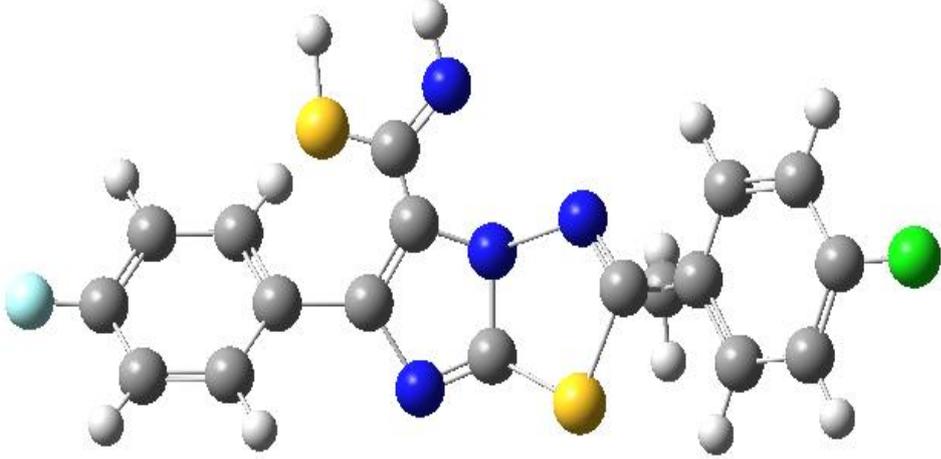
24



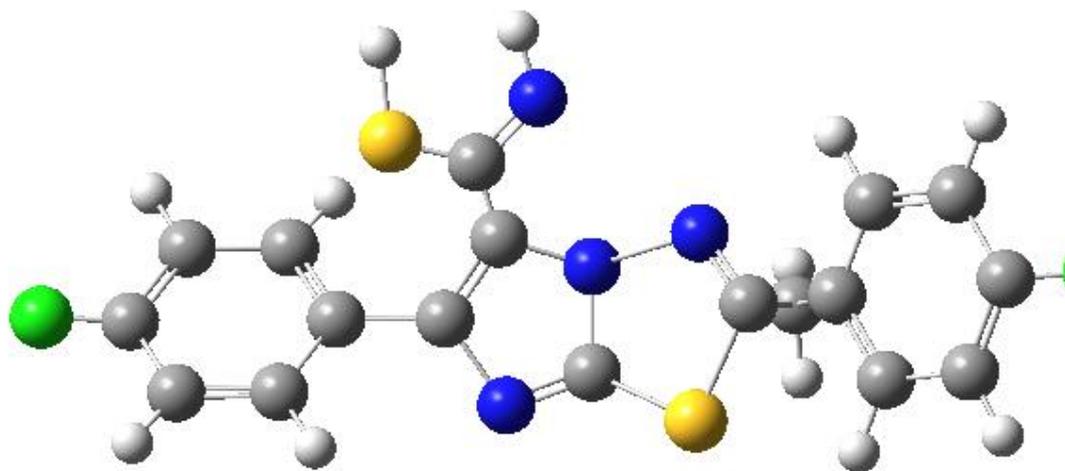
25



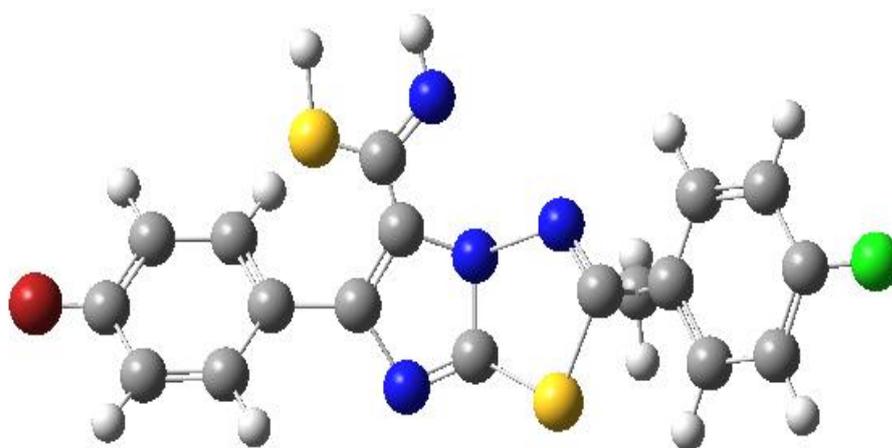


<p>29</p>	 <p>A ball-and-stick model of a complex organic molecule. It features a central ring system with several nitrogen atoms (blue) and sulfur atoms (yellow). A carboxylic acid group is attached to the ring, with a red oxygen atom double-bonded to a carbon atom and a hydroxyl group (-OH) also attached to that carbon. A chlorine atom (green) is attached to the right side of the molecule. The carbon atoms are shown in grey, and hydrogen atoms in white.</p>
<p>30</p>	 <p>A ball-and-stick model of a complex organic molecule, similar to the one in row 29. It features a central ring system with several nitrogen atoms (blue) and sulfur atoms (yellow). A carboxylic acid group is attached to the ring, with a red oxygen atom double-bonded to a carbon atom and a hydroxyl group (-OH) also attached to that carbon. A chlorine atom (green) is attached to the right side of the molecule. The carbon atoms are shown in grey, and hydrogen atoms in white.</p>
<p>31</p>	 <p>A ball-and-stick model of a complex organic molecule, similar to the ones in rows 29 and 30. It features a central ring system with several nitrogen atoms (blue) and sulfur atoms (yellow). A carboxylic acid group is attached to the ring, with a red oxygen atom double-bonded to a carbon atom and a hydroxyl group (-OH) also attached to that carbon. A chlorine atom (green) is attached to the right side of the molecule. The carbon atoms are shown in grey, and hydrogen atoms in white.</p>

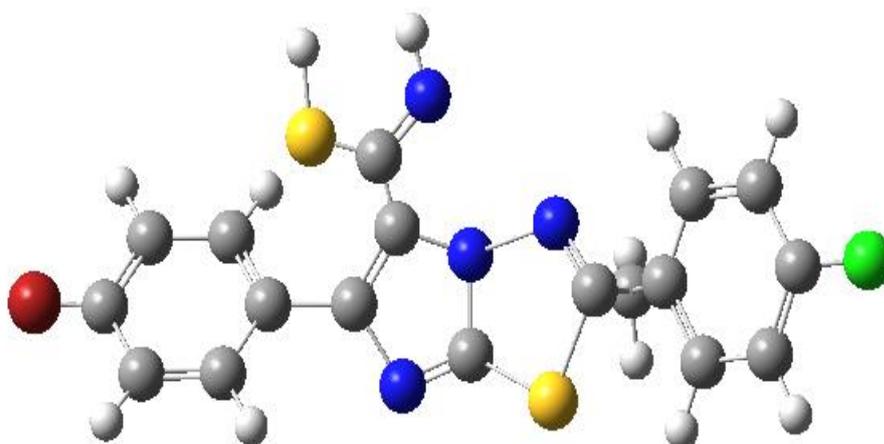
32



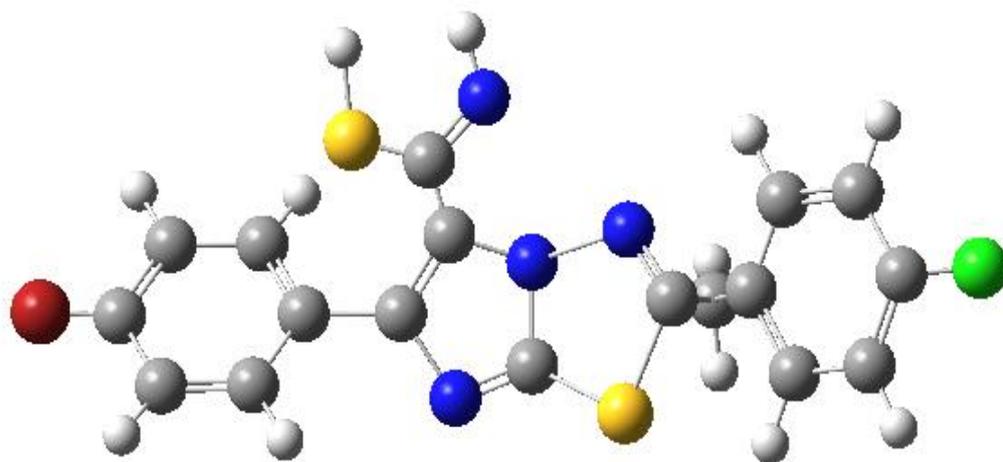
33



34



35



**Résumé :**

Une étude QSAR a été effectuée sur 35 molécules analogues de la régression linéaire simple (RML) a été utilisée pour quantifier les dérivés imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles relations entre les descripteurs moléculaires et les propriétés de chimioprévention des dérivés imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles . Les descripteurs utilisés ont été calculés par la méthode DFT en utilisant la base STO-3G . Le pouvoir prédictif de modèle obtenus a été confirmé par la méthode de Validation -Croisée (LOO). Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites pour l' activité antiproliférative de lignées cellulaires cancéreuses.

Mots clés : imidazo [2,1-b][1,3,4] thiadiazoles , DFT, LOO, QSAR, RML

**Abstract :**

QSAR study was carried out on 35 molecules of imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazoles .The simple linear regression (RML) R used to quantify the relations between the molecular descriptors and the properties of chemo-prevention of imidazo [2,1-b][1,3,4] thiadiazoles derivatives . The descriptors used were calculated by DFT method by using the base STO-3G . The predictive capacity of the model obtained was confirmed by the method of Crosse Validation (LOO). A strong correlation was observed between the experimental and predicted values for antiproliferative activity of cancer cell lines.

Keywords: imidazo [2,1-b][1,3,4] thiadiazoles , DFT, LOO, QSAR, RML

**الملخص:**

أجريت دراسة QSAR على 35 جزيء من الإيميدازو [1,2-ب] [1,3,4] ثياديازول. استخدم الانحدار الخطي المتعدد R (RLS) لتحديد العلاقات بين الواصفات الجزيئية وخصائص الوقاية الكيميائية لمشتقات الإيميدازو [1,2-ب] [1,3,4]. و تم حساب الواصفات المستخدمة بواسطة طريقة DFT باستخدام القاعدة STO-3G. تم تأكيد القدرة التنبؤية للنموذج الذي تم الحصول عليه من خلال طريقة التحقق من صحة Crosse (LOO) ولوحظ وجود علاقة قوية بين القيم التجريبية والقيم المتوقعة للنشاط المضاد لتكاثر خطوط الخلايا السرطانية

الكلمات المفتاحية : نظرية الكثافة الوظيفية , طريقة التحقق من الصحة, الانحدار الخطي المتعدد, الإيميدازو [1,2-ب]