

THÈSE

En vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat LMD

Présentée par :

SEBAA Zoulikha

Intitulé

Etude computationnelle de la relation structure- activité dans des séries de composés hétérocycliques à intérêt thérapeutique.

Faculté : *Chimie*

Département : *Chimie physique*

Domaine : *Science de la matière*

Filière : *Chimie*

Intitulé de la Formation : *Chimie physique et théorique appliquée*

Devant le Jury Composé de :

<i>Membres de Jury</i>	<i>Grade</i>	<i>Qualité</i>	<i>Domiciliation</i>
<i>Mr. DAAOU Mortada</i>	<i>Prof.</i>	<i>Président</i>	<i>USTO- MB</i>
<i>Mr. TCHOUAR Nouredine</i>	<i>Prof.</i>	<i>Encadreur</i>	<i>USTO- MB</i>
<i>Mr. BELAIDI Salah</i>	<i>Prof.</i>	<i>Co-Encadreur</i>	<i>Université de Biskra</i>
<i>Mr. Belaid Djamel KUMAR</i>	<i>MCA</i>	<i>Examineur</i>	<i>Université de Sidi-Bel-Abbès</i>
<i>Mr. BEKKA Ahmed</i>	<i>Prof.</i>	<i>Examineur</i>	<i>USTO- MB</i>
<i>Mr. ALI Othman Adel</i>	<i>Prof</i>	<i>Examineur</i>	<i>USTO- MB</i>

Remerciements

« Tout d'abord merci à mon Dieu »

Ce travail a été réalisé à l'Université des Sciences et Technologies d'Oran-Mohamed Boudiaf *USTO*, Département de chimie physique, au Laboratoire de Modélisation et Optimisation des Systèmes Industriels (*LAMOSI*) et à l'Université Med Khider Biskra, Département des sciences de la matière, au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement (*LCME*) au sein de l'équipe de Chimie Informatique et Pharmaceutique, sous la direction du Mr. le professeur *Noureddine TCHOUAR* et Mr. le professeur *Salah BELAIDI*.

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et la foi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude aux professeurs *Noureddine TCHOUAR* et *Salah BELAIDI* pour m'avoir acceptés dans leurs équipes et d'avoir dirigés cette thèse. Qu'ils me soient permis de remercier pour leurs encadrements scientifiques, leurs conseils précieux, pour m'avoir indiqués les bienfaits du travail en équipe. Toute ma reconnaissance pour mes excellents directeurs pour leurs engagements et encouragements.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements à, Monsieur *BENYETTOU Mohamed*, Professeur à l'Université d'*USTO-MB* qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

J'exprime également mes chaleureux remerciements aux membres de jury : *Mr. Belaid Djamel KUMAR*, *Mr. BEKKA Ahmed* et *Mr. ALI Othman Adel*.

J'adresse mes remerciements à tous mes collègues *Sihem MEDJAHED*, *Fatima SOUALMIA*, *Oualid OUKIL*, *Rahim ROUANE* et *Nabila AOUMER* de l'équipe de «chimie physique» du laboratoire de recherche LAMOSI et à *Toufik SALAH*, *Zineb ALMI* de l'équipe de «Chimie Informatique et Pharmaceutique» du laboratoire de recherche LMCE et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

J'exprime également mes sincères remerciements à *Kamel BENTAYEB*

Je voudrais remercier toute ma famille, particulièrement mes parents (pour m'avoir toujours soutenue dans mes choix professionnels et personnels. Lesquels m'ont toujours fait confiance et transmis des 'bonnes et sacrées valeurs.

DEDICACE

*A ma mère et ma grand-mère qui ont fait tant de sacrifices pour offrir à
moi l'opportunité de faire des études supérieures et*

*A la mémoire de mon père, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes
études et*

A mes sœurs pour le soutien qu'elles m'ont apporté ;

A mes chères amies ;

Pour leur aide et leur soutien continu

Avec toute mon affection et ma reconnaissance !

Je dédie ce travail

Listes des tableaux

CHAPITRE I

Tableau I.1 Action de l'acétylcholine dans le système nerveux périphérique.

CHAPITRE III

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

Tableau II.2 Table d'analyse de variance.

CHAPITRE III

Tableau III.1 Résultats de calcul des longueurs des liaisons, les angles de valence de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau III.2 Les charges nettes atomiques de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau III.3 Différenciations entre les valeurs expérimentales et les valeurs d'Ab-initio, DFT (différentes bases).

Tableau III.4 Résultats de calcul des paramètres énergétique et le moment dipolaire des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau III.5 Valeurs des charges de NBO de 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés (série 1).

Tableau III.6 Valeurs des charges de NBO de 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés (série 2).

Tableau III.7 Propriétés physicochimiques des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau III.8 Les règles de Lipinski des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau III.9 Les règles de Veber des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau III.10 L'efficacité de ligand des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau III.11 Efficacité lipophile du ligand des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

CHAPITRE IV

Tableau IV.1 Structures chimique et activité biologique expérimentale des molécules utilisées dans l'étude QSAR.

Tableau IV.2 Descripteurs moléculaires utilisés l'étude QSAR.

Listes des tableaux

Tableau IV.3 Modèles sélectionnés et paramètres statistiques des corrélations entre les propriétés moléculaires et l'activité biologique.

Tableau IV.4 Matrice de corrélation des cinq descripteurs moléculaires appropriés impliqués dans le modèle 10.

Tableau IV.5 Paramètres de validation croisée.

Tableau IV.6 Les valeurs expérimentales, prédites et résiduelles de $(\log (1/IC_{50}))$ de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Listes des figures

CHAPITRE I

- Figure I.1 :** Structures des isomères de thiadiazole.
- Figure I.2 :** Des dérivés de 1,2,5-thiadiazole carbamates.
- Figure I.3 :** Présentation de la maladie d'Alzheimer.
- Figure I.4 :** Les voies physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer.
- Figure I.5 :** La synapse cholinergique.
- Figure I.6 :** Des agonistes muscariniques.

CHAPITRE II

- Figure II.1 :** Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.
- Figure II.2 :** Energie d'élongation entre deux atomes liés.
- Figure II.3 :** Energie de déformation des angles de valence.
- Figure II.4 :** Energies de torsion.
- Figure II.5 :** Atome entouré par une grille.
- Figure II.6 :** Atomes A, B et la zone de recouvrement X.
- Figure II.7 :** Polarité des différents milieux cellulaires.
- Figure II.8 :** Présentation de la méthodologie de QSAR.

CHAPITRE III

- Figure III.1 :** Noyau de base de 1,2,5-Thiadiazole.
- Figure III.2 :** Les orbitales frontières HOMO et LUMO du noyau de base 1,2,5-thiadiazole.
- Figure III.3 :** 3D MESP surface MAP et 2D MESP contour MAP pour 1,2,5-thiadiazole.
- Figure III.4 :** Représentation des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.
- Figure III.5 :** Les orbitales frontières HOMO et LUMO du composé A4.
- Figure III.6 :** Les orbitales frontières HOMO et LUMO du composé B2.
- Figure II.7 :** Structure chimique des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.
- Figure III.8 :** Liaisons hydrogènes accepteurs (HBB) et donneurs (HBA) dans le composé 4.

Listes des figures

CHAPITRE IV

Figure IV.1 : La courbe des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de $\log(1/IC_{50})$.

Figure IV.2 : Corrélation entre les valeurs résiduelles et valeurs expérimentales.

Listes des abréviations

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

AM1: Austring Model 1.

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

DFT: Density Functional Theory.

cc-pVDZ : Double-zêta avec corrélations consistantes polarisées.

HBD: Hydrogen Bond Donor.

HBA: Hydrogen Bond acceptor.

HF: Hartree-Fock.

H_f: Chaleur de formation.

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital.

Log P: Coefficient de Partage.

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MM: La Mécanique Moléculaire

LOO: Leave-One-Out

MQ: Mécanique Quantique.

MP3: Parametric Method 3.

QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationships.

SAR : Relation Structure Propriété.

ΔE: Ecart énergétique.

μ: Moment dipolaire.

MLR: Multiple Linear Regressions.

MR: Molar refractivity.

MV: Molar Volume.

MW: Molar Weight.

PE: Prediction Error.

Pol: Polarisabilité.

PRESS: Predictive Residual Sum of Squares.

SAG: Surface Area Grid.

NBO: Natural Bond Orbital.

NRB : Nombre des liaisons rotatives (Rotatable bonds).

PSA : Surface polaire (Polar surface area).

LE: Efficacité de ligand.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	
TABLE DES MATIÈRES	
LISTE DES TABLEAUX.....	
LISTE DES FIGURES.....	
LISTE DES SCHEMAS.....	
LISTE D'ABREVIATION	
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
Références bibliographiques	4

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR 1,2,5-THIADIAZOLE ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

1. Introduction.....	6
2. 1,2,5-Thiadiazole.....	6
2.2. Généralité sur le noyau thiadiazole.....	6
2.3. Propriété de thiadiazole.....	6
2.4. L'intérêt biologique de quelque dérivé de 1,2,5-thiadioazole.....	7
2.5. Synthèse de 1,2,5-thiadiazole.....	7
✓ A partir de l'acétonitrile.....	7
✓ A partir de l'aminocarboxamide.....	8
✓ A partir des composés contenant l'atome d'azote	8
✓ Par transformation d'autres hétérocycles	9
3. La maladie d'Alzheimer.....	11
3.1. Définition.....	11
3.2. Historique	11
3.3. Les symptômes.....	12
3.4. La cause de la maladie.....	12
3.5. Les étapes de la maladie.....	13
3.6. Quelles sont les lésions caractéristiques de la maladie ?.....	13

3.7.	Les traitements.....	15
3.7.1	Peut-on empêcher ou retarder l'apparition de la maladie ?.....	15
3.7.2	Existe-t-il des médicaments contre la maladie ?.....	15
4.	L'acétylcholine.....	16
5.	Les récepteurs muscariniques.....	17
6.	Agonistes des récepteurs cholinergiques.....	18
7.	Les médicaments.....	20
	7.1 Définition.....	20
	7.3 Le processus de développement d'un médicament.....	20
	7.3 La pharmacocinétique.....	22
	7.4 Les règles de Lipinski et les propriétés d'ADME-T.....	23
	Références bibliographiques.....	25

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

1.	Introduction.....	28
2.	Méthodes de la modélisation moléculaire.....	29
2.1.	La mécanique quantique (MQ).....	29
2.1.1.	Principe de base de la mécanique quantique.....	30
2.1.2.	Les méthodes <i>ab initio</i>	33
2.1.3.	La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	33
2.1.4.	Les méthodes semi-empiriques.....	34
2.2.	La mécanique moléculaire (MM).....	35
2.2.1.	Champ de force en mécanique moléculaire.....	36
2.2.2.	Energie d'interaction entre atomes liés.....	37
2.2.2.1.	Energie d'élongation (stretching).....	37
2.2.2.2.	Déformation des angles de valences (bending).....	38
2.2.2.3.	Energie de torsion.....	39
2.2.3.	Energie d'interaction entre atomes non liés.....	40
2.2.3.1.	Energie de Van der Waals.....	40
2.2.3.2.	Interactions électro statiques.....	41
2.2.3.3.	Energie de liaison hydrogène.....	41

2.2.4. Quelques champs de force.....	42
3. Domaine d'application de la modélisation moléculaire.....	43
4. Limitation de la modélisation moléculaire.....	44
5. Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire.....	45
5.1. Volume et surface moléculaire.....	45
5.2. Polarisabilité et réfractivité molaire.....	46
5.3. Energie d'hydratation.....	47
5.4. Coefficient de partition (Log P)	48
6. Model QSAR	49
6.1. Principe de QSAR.....	49
6.2. 2D QSAR.....	51
6.3. Application de QSAR.....	51
6.4. Outils et Méthodologie de QSAR.....	52
6.4.1. Paramètres biologiques.....	52
6.4.2. Descripteurs moléculaires.....	52
6.4.3. Méthodes de modélisation des données.....	53
6.5. Régression linéaire multiple.....	53
6.5.1. Description de la méthode.....	54
6.5.2. Confiance accordée aux résultats.....	56
6.5.3. Test de la signification globale de la régression.....	56
6.4. Validations des modèles.....	58
Références bibliographiques.....	59

CHAPITRE III ETUDE DES PROPRIETES STRUCTURALES, ELECTRONIQUES ET DE LA RELATION STRUCTURE- PROPRIETES DE 1,2,5-THIADIAZOLE ET SES DERIVES

1. Introduction	65
2. Méthodes de calcul utilisées.....	65
3. Etude des propriétés structurales et électroniques de noyau de 1,2,5-thiadiazole.....	66
4. Etude de l'effet de MESP sur le squelette de noyau de base 1,2,5-thiadiazole.....	69
5. Etude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de 1,2,5-thiadiazole.....	70
5.1 Effet d'un substituant électro-donneur (méthyle et éthyle).....	72

5.2 Effet d'un substituant électro-attracteurs (chlore et cyanure).....	73
6. Etude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules bioactives des dérivés de 1,2,5- thiadiazole.....	75
6.1 Sélection d'une série bioactives de 1,2,5-thiadiazole.....	75
6.3 Résultats et discussions.....	78
7. Optimisation théorique et multi-paramètres (MPO).....	80
7.1 Les propriétés « drug-like » sur la base de Lipinski.....	80
7.2. La règle de Veber.....	80
7.3. Efficacité de ligand « LE ».....	83
7.4. Efficacité lipophylique de ligand.....	85
8. Conclusion.....	86
Références bibliographiques.....	88

CHAPITRE IV ÉTUDE QUANTITATIVE DES PROPRIETES QSAR D'UNE SERIE DE DERIVES DE 1,2,5-THIADIAZOLE

1. Etude des relations structure/activité quantitatives (QSAR) dans les dérivés de 1,2,5-thiadiazole..	92
1.1 Données expérimentales.....	92
1.2 Sélection des descripteurs et méthodes de calcul.....	94
1.2 Résultats et discussions.....	97
2. Validation de modèle.....	100
3. Conclusion.....	103
Références bibliographiques.....	104
CONCLUSION GENERALE.....	106
ANNEXE	109

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La chimie assistée par ordinateur (en anglais : Computational Chemistry) appelée aussi chimie théorique est une discipline qui permet de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules aux moyens de programmes informatiques. Le développement des outils informatiques a permis de mettre au point des techniques de calculs de plus en plus poussées, rendant ainsi possible l'étude des systèmes de plus en plus complexes [1, 2].

Actuellement la chimie computationnelle couvre toutes les branches de la chimie. Son but est l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie tels les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques, les fréquences de vibration, les constantes de couplage, les chemins réactionnels et d'autres grandeurs qui ne sont pas accessibles par l'expérience comme par exemple les propriétés de l'état de transition [2].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab initio ou semi-empirique par exemple la AM1 ...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées [3]. Les objectifs de la modélisation moléculaire sont principalement : la visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales, l'obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies et la prédiction qualitative des propriétés des molécules [4].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation [5].

Parmi les techniques de chimie computationnelle, nous pouvons citer les techniques de QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) qui consiste à trouver une corrélation

entre une activité biologique mesurée pour un panel de composés et certains descripteurs moléculaires.

La chimie hétérocyclique fait partie intégrante des sciences chimiques et constitue une partie considérable des recherches modernes qui se déroulent actuellement dans le monde entier. Les hétérocycles jouent également un rôle important dans la conception et la découverte de nouveaux composés physiologiques / pharmaco-logiquement actifs; ce sont des fragments communs de la grande majorité des médicaments commercialisés [6]. Ceci est le reflet du rôle central que jouent les hétérocycles dans la conception moderne des médicaments. Ils peuvent servir d'outils utiles pour manipuler la lipophilie, la polarité et la capacité de liaison hydrogène des molécules, ce qui peut améliorer les propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques, toxicologiques et physicochimiques des médicaments candidats et, finalement, des médicaments [7].

Le noyau **1,2,5-thiadiazole** est l'un des composés hétérocycliques les plus importants, il présente une grande variété d'activités pharmacologiques telles que anticancéreuses, antibactériennes, antifongiques, antimicrobiennes, anti-inflammatoires [8] et utiles pour le traitement de troubles neurologiques, y compris la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la douleur chronique, et l'abus de drogues.

Nous nous intéressons dans ce travail à une étude computationnelle sur le noyau 1,2,5-thiadiazole .

Dans cette thèse, l'approche de modélisation moléculaire a été utilisée pour l'étude des propriétés structurales et électroniques de noyau de base 1,2,5-thiadiazole pour présenter la conformation moléculaire la plus stable et également définira la meilleure méthode ainsi que la base nécessaire pour étudiée la réactivité chimique de cette dernière. L'étude de la réactivité de **1,2,5-thiadiazole** liée directement à l'étude de leur effet de substitution. Une étude qualitative sur les relations structure-propriétés d'une série bioactive de l'indole a été réalisée.

Le manuscrit de cette thèse est présenté en quatre chapitres :

Le premier chapitre de ce manuscrit sera consacré à une mise au point sur le noyau 1,2,5-thiadiazole. Nous aborderons une généralité sur quelques méthodes de synthèses et la réactivité de 1,2,5-thiadiazole. Nous présenterons également des activités biologiques de quelques dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Dans un second chapitre, nous présentons un aperçu général théorique sur les différentes méthodes de la modélisation moléculaire utilisées dans notre travail (la mécanique quantique (MQ) et la mécanique moléculaire (MM)). Nous présenterons aussi leur domaine d'application et ces limites.

Le troisième chapitre comporte une étude structurale, électronique et énergétique sur le 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés. Dans ce chapitre une étude comparative avec des différentes méthodes et des données expérimentales. Cette investigation conduira à définir la meilleure méthode ainsi que la base nécessaire pour ces systèmes. Nous présenterons également une étude de l'effet de substitution sur le noyau **1,2,5-thiadiazole** dans le but de prévoir la molécule la plus réactive. La réactivité de 1,2,5-thiadiazole s'inscrit dans le cadre de la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF). A la fin nous présenterons une étude qualitative sur les relations structure-propriétés d'une série bioactive de 1,2,5-thiadiazole (**travail accepté dans le journal: Quantum Matter**) .

Le quatrième chapitre est une étude quantitative des relations structure-activité des 1,2,5- thiadiazole. Nous présenterons la méthodologie de l'étude QSAR et la description de la méthode statistique utilisée (MLR), ainsi que, le développement des modèles statistiques et nous présenterons les résultats obtenus et leurs discussions (travail accepté dans: **Journal of bionanoscience. Vol. 12, 119 – 126, 2018**).

Enfin, nous clôturons cette recherche par une conclusion générale.

Références bibliographiques

- [1] L. Rivail , "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", CNRS Edition, Paris, 1999.
- [2] D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, "Chimie Physique Approche Moléculaire", Dunod, Paris, 2000.
- [3] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A .Dibi, *Journal de la Société Algérienne de Chimie*. 14(2004)27.
- [4] S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, 2002.
- [5] J.Acar, *La recherche*.314(1998)50.
- [6] M. Yusuf and P. Jain, *Arabian Journal of Chemistry*.7(2014)525.
- [7] A. Gomtsyan, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 48(2012)7.
- [8] N. Kushwaha, K. S. K. Swatantra and A. K. Rai, *International Journal of ChemTech Research* .4 (2012) 517.

CHAPITRE I

GENERALITES SUR 1,2,5-

THIADIAZOLE ET LA MALADIE

D'ALZHEIMER

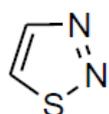
I.1. Introduction

Aujourd'hui les composés hétérocycliques sont très utiles en chimie médicinale en raison de leurs propriétés chimiques uniques et de leurs activités biologiques étendues. Malgré les progrès importants de la recherche sur les systèmes d'anneaux hétérocycliques, des efforts sont en cours pour identifier de nouveaux composés hétérocycliques ayant de puissantes bioactivités. Les hétérocycles à cinq chaînons, tels que l'imidazole, l'oxazole, le thiazole, l'oxadiazole et le thiadiazole, sont courants et possèdent généralement des activités biologiques. Le noyau thiadiazole a été utilisé pour relier des composés tels que les antiparasitaires et les agents antimicrobiens dans le passé, et certains des médicaments résultants sont encore dans une utilisation clinique [1]. Au cours des dernières décennies, la recherche a montré que l'anneau thiadiazole est une unité structurale importante. Il existe quatre types de thiadiazole: 1,3,4-, 1,2,4-, 1,2,5- et 1,2,3-thiadiazole.

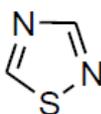
I.2. 1,2,5-Thiadiazole

I.2.1. Généralités sur le noyau thiadiazole

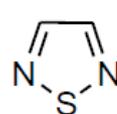
Le thiadiazole est un composé organique hétérocyclique à cinq chaînons contenant deux atomes d'azote et un atome de soufre [2]. Il existe plusieurs isomères de thiadiazoles tels que le 1,2,3-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,2,5-thiadiazole, 1,3,4-thiadiazole (figure I.1).



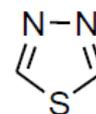
1,2,3-thiadiazole



1,2,4-thiadiazole



1,2,5-thiadiazole



1,3,4- thiadiazole

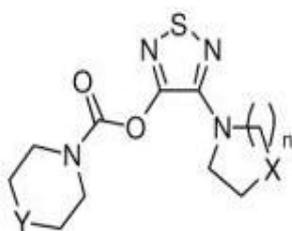
Figure I.1 : Structures des isomères de thiadiazole.

I.2.2. Propriétés de thiadiazole

C'est un liquide légèrement jaunâtre avec une odeur de pyridine. Il est soluble dans l'alcool et l'éther et légèrement soluble dans l'eau [3]. Thiadiazoles portant des substituants mercapto, hydroxyle et amino peut exister dans de nombreuses formes tautomères. Les dérivés de thiadiazole possèdent également des propriétés de fluorescence.

I.2.3. L'intérêt biologique de quelque dérivé de 1,2,5-thiadiazole

Le 1,2,5-thiadiazole, une molécule hétérocyclique qui occupe une place particulière parmi les principaux produits pharmaceutiques; où, de nombreuses études ont été réalisées sur celui-ci plutôt que d'autres isomères; 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés ont une attention considérable pour améliorer l'activité antibactérienne, anti-inflammatoire [4] et ils sont utiles pour le traitement de la maladie de Niemann-Pick de type C [4] et du trouble métabolique et des troubles neurologiques, y compris la schizophrénie [5], la maladie d'Alzheimer [6].



X = CH ₂ ; Y = CH ₂ ; n = 1 (72%)	X = O; Y = CH ₂ ; n = 2 (72%)
X = CH ₂ ; Y = O; n = 1 (96%)	X = O; Y = O; n = 2 (91%)
X = CH ₂ ; Y = CH ₂ ; n = 2 (72%)	X = CH ₂ ; Y = CH ₂ ; n = 3 (57%)
X = CH ₂ ; Y = O; n = 2 (76%)	X = CH ₂ ; Y = O; n = 3 (58%)

Figure I.2 : Des dérivés de 1,2,5-thiadiazole carbamates.

I.2.4. Synthèse de 1,2,5-thiadiazole

✓ A partir de l'acétonitrile:

traitement d'une solution d'acétonitrile des 1,2,3-dithiazoles avec l'ammoniaque donne dans trois cas les 1,2,5-thiadiazoles correspondants [7].

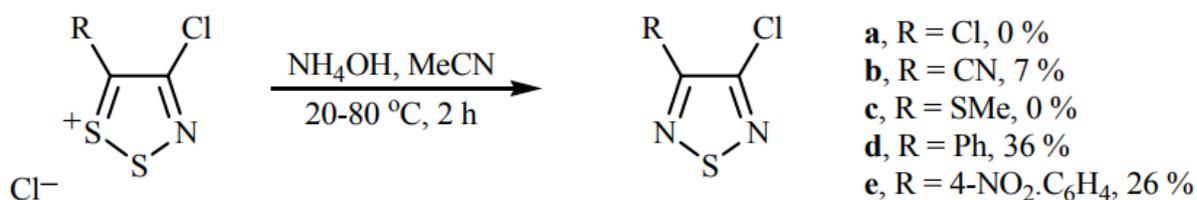


Schéma I.1

✓ **A partir de l'aminocarboxamide:**

Une méthode synthétique commune pour les 1,2,5-thiadiazoles consiste à traiter un α -aminocarboxamide avec une espèce soufrée électrophile telle que S_2Cl_2 ou PhNSO [8].

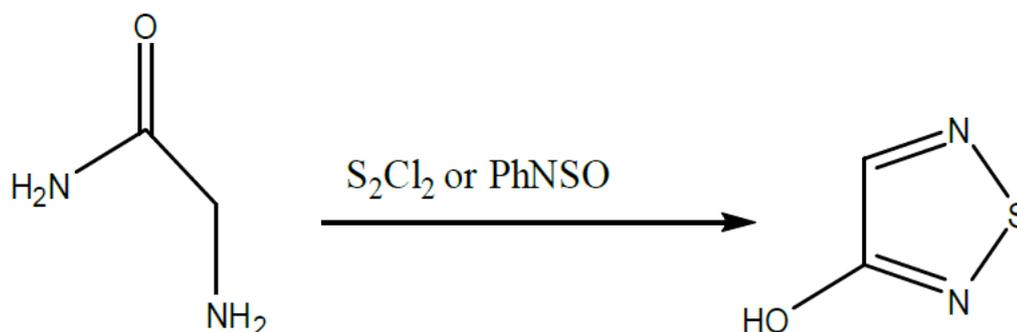


Schéma I.2

✓ **A partir des composés contenant l'atome d'azote**

Deux réactifs principaux - le tétranitrure de tétrasulfure (S_4N_4), son complexe plus stable et moins dangereux avec du pentachlorure d'antimoine ($S_4N_4 \cdot SbCl_5$) et du trichlorure de trithiazyle ($S_3N_3Cl_3$) a été utilisé pour la conversion d'énamines, de cétoïmes et d'anilines en 1,2,5-thiadiazoles [9].

Le traitement des énamines avec des groupes électro-attracteurs en position β , des β -énaminones et des β -énamino-esters, avec le complexe ($S_4N_4 \cdot SbCl_5$) a donné des thiadiazoles disubstitués en rendement faible à modéré (schéma I.3) [10].

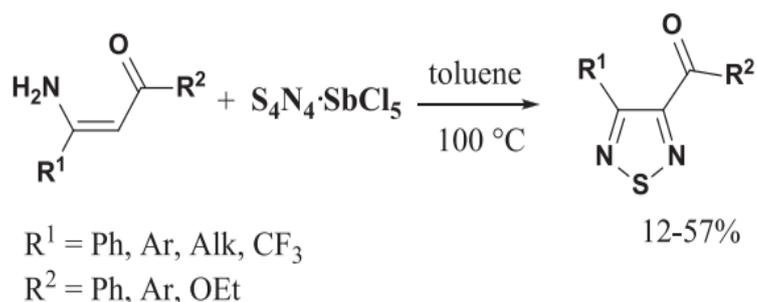


Schéma I.3

Le trichlorure de trithiazyle ($S_3N_3Cl_3$) s'est avéré être un réactif efficace pour la conversion des énamines primaires ou secondaires en 1,2,5-thiadiazoles en tétrachloro-méthane à la température ambiante avec des rendements un peu meilleurs que le complexe ($S_4N_4 \cdot SbCl_5$) [11].

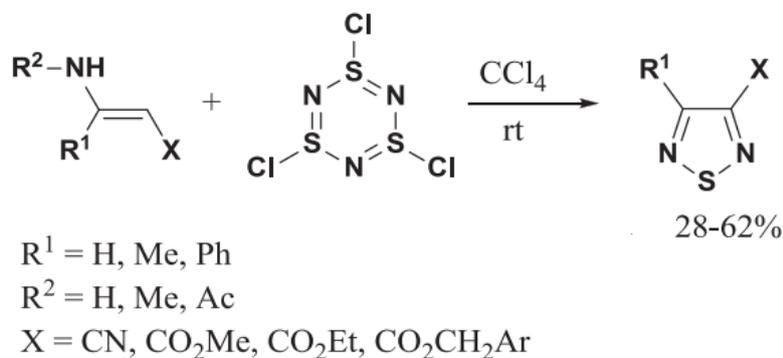


Schéma I.4

✓ Par transformation d'autres hétérocycles :

Un certain nombre d'hétérocycles ont été utilisés pour la préparation de 1,2,5-thiadiazole [12,13] par exemple :

- Les 1-alkyl-2,5-diphénylpyrroles réagissent avec trichlorure de trithiazyle [$(NSCl)_3$] à la présence du tétrachlorure de carbone au reflux pour donner du 4,4-diphényl-3,3β -bi-1,2,5-thiadiazole dans lequel deux cycles thiadiazole ont été fusionnés (schéma I.5).

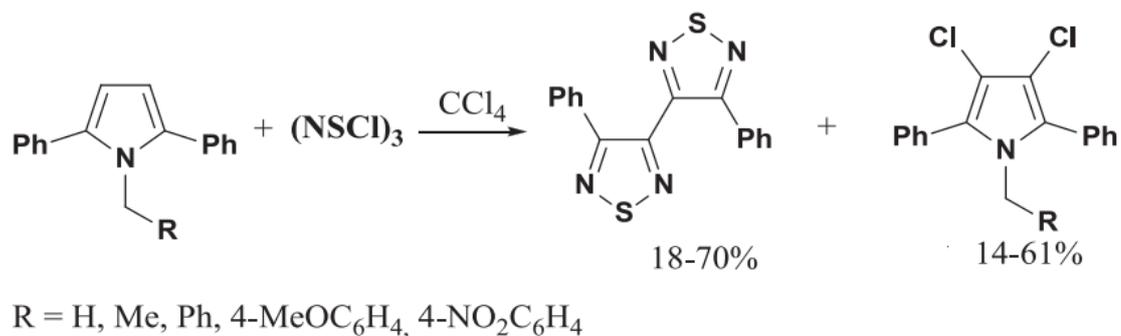


Schéma I.5

- 1-Méthyl- ou de 1-Ethyl-3,4-dibromo-2,5-diphénylpyrrole réagissent avec trichlorure de trithiazyle [(NSCl)₃] à la présence du tétrachlorure de carbone au reflux pour donner du bis-thiadiazole et du 3- (benzoyl dichloro méthyl) -4-phényl-1,2,5-thiadiazole (schéma I.6).

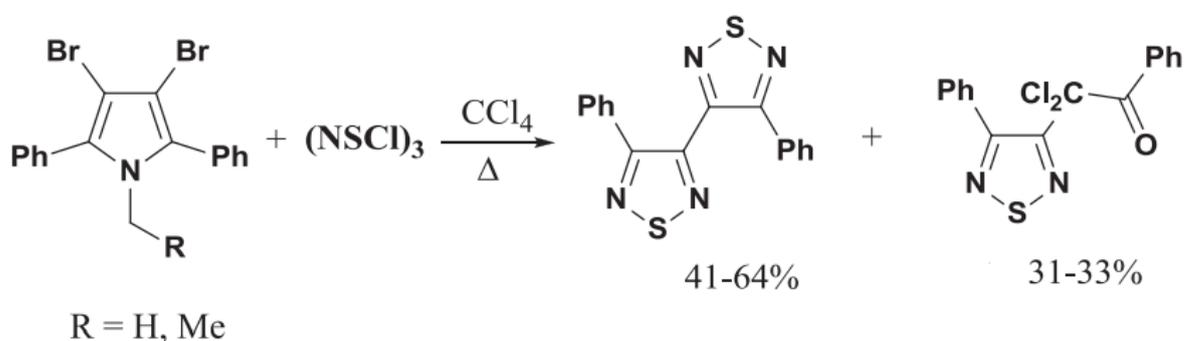


Schéma I.6

- 1,2,3-triazoles non-substitués ou 1-tosylés-1,2,3-triazoles, contenant le Groupe 4-nitrophényle en position 5, réagi avec du trichlorure de trithiazyle à l'ébullition en présence de tétrachloro méthane pendant 16 h pour donner des 3-aryl-1,2,5-thiadiazoles avec des rendements élevés (schéma I.7).

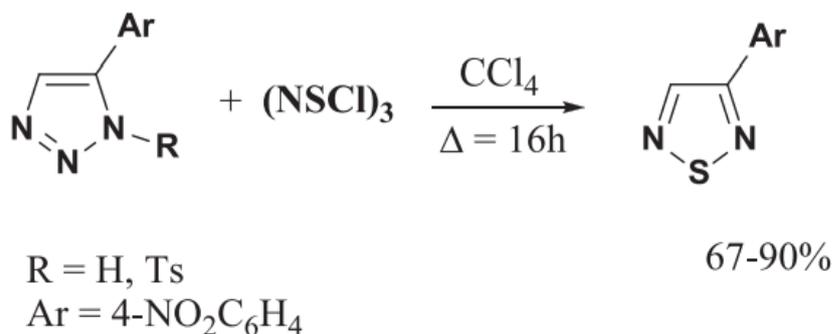


Schéma I.7

I.3. La maladie d'Alzheimer

I.3.1. Définition

La maladie d'Alzheimer est une affection du cerveau dite « neurodégénérative » qui entraîne une disparition progressive des neurones. Elle provoque une altération des facultés cognitives : mémoire, langage, raisonnement, etc. L'extension des lésions cérébrales cause d'autres troubles qui réduisent progressivement l'autonomie de la personne [14].

Elle apparaît plus souvent chez les personnes âgées, mais elle n'est pas une conséquence normale du vieillissement.

I.3.2. Historique

L'histoire de la maladie d'Alzheimer commence en 1906 en Allemagne. Auguste D. Tübingen est adressée à Aloïs Alzheimer, neuropsychiatre. Cette patiente de 53 ans, admise dans le secteur psychiatrique, présente une symptomatologie variée associant une dégradation cognitive progressive, des comportements incohérents et imprévisibles, des hallucinations, de la confusion mentale et une inaptitude psycho-sociale. Le premier symptôme de la maladie a été un fort sentiment de jalousie envers son mari. Très vite, Auguste D. montre des signes de dégradation mnésique. Elle est désorientée, place des objets n'importe où dans son appartement et les cache. Ses hallucinations la font hurler de peur. Aloïs Alzheimer décrit les troubles suivants : trouble de l'écriture d'origine mnésique, incompréhension du langage oral, oublis à mesure, apraxie, discours spontané entravé par des persévérations et des désordres paraphasiques. Auguste D. meurt d'une septicémie quatre ans et demi plus tard. Aloïs Alzheimer décide de pratiquer une autopsie sur son cerveau. Cet examen révèle la présence de plaques séniles au niveau cortical et d'amas anormaux de fibrilles dans les neurones. Ces deux types de lésions cérébrales seront dès lors considérés comme caractéristiques de la maladie. La maladie d'Alzheimer sera ainsi nommée par le maître d'Alzheimer, Kraepelin, dans son ouvrage publié en 1910. Selon lui, il s'agit d'une démence du sujet jeune, rare, dégénérative et incurable [15].

En 1978, avec Terry, que la démence sénile et la maladie d'Alzheimer furent considérées comme une entité unique classée parmi les maladies neurodégénératives; survenant exceptionnellement dans le presenium et habituellement après 65 ans.

Les lésions associent une atrophie corticale progressive avec perte neuronale coexistant avec une dégénérescence neurofibrillaire et des plaques séniles [15].

I.3.3. Les symptômes :

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

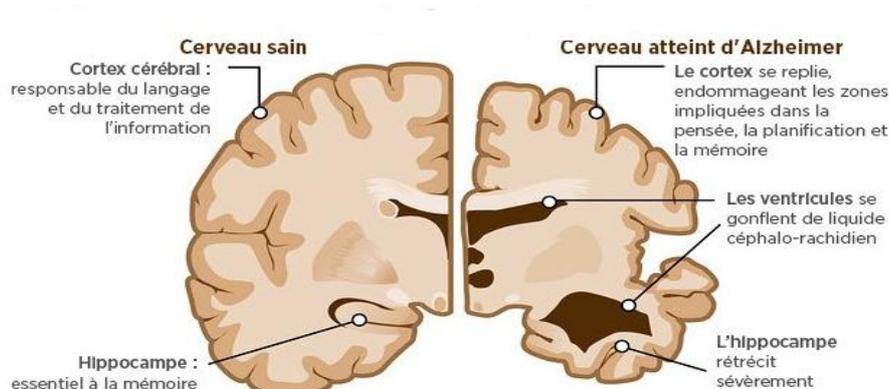


Figure I.3 : Présentation de la maladie d'Alzheimer

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

I.3.4. La cause de la maladie

Si les chercheurs ont bien mis en lumière les mécanismes de production des lésions, ils n'ont pas encore identifié les causes de leur apparition. Mais ils ont mis en évidence des circonstances favorisant le développement de la maladie, ce qu'on appelle les facteurs de risque. Parmi ces facteurs de risque on trouve :

- **L'âge :**
Les personnes âgées sont les plus touchées.
- **Le sexe :**
Le risque d'apparition de la maladie est plus important chez les femmes après 80 ans.
- **Les facteurs de risques vasculaires :**

Le diabète, les troubles lipidiques, l'hypertension artérielle, ainsi que le tabac paraissent favoriser le développement des pathologies de type Alzheimer.

➤ **Les antécédents familiaux :**

Le risque est légèrement accru s'il y a plus d'un ascendant ou d'un collatéral atteint (voir ci-contre).

I.3.5. Les étapes de la maladie

Toutes les personnes ne sont pas affectées au même rythme et de la même manière. On peut néanmoins dégager schématiquement plusieurs étapes :

- **La phase préclinique.** Les lésions de la maladie sont présentes, mais ne « s'expriment » pas. La phase de début. La mémoire à court terme se détériore. On se souvient très bien des souvenirs d'enfance, alors qu'on ne se rappelle plus ce qu'on vient de dire au téléphone. Souvent, on considère à tort ces changements comme des manifestations normales du vieillissement. Peuvent survenir également des difficultés à s'exprimer, un manque d'entrain ou des modifications de l'humeur (irritabilité, tristesse).
- **La phase modérée.** La sévérité des symptômes retentit sur le quotidien de la personne, l'oblige à quitter son emploi si elle était encore en activité. Les problèmes de mémoire s'aggravent, l'autonomie baisse.

L'habillage et la toilette deviennent difficiles. La vie au domicile n'est possible qu'avec l'aide de l'entourage. Certaines personnes ont de plus en plus de difficultés à s'exprimer verbalement, d'autres à s'orienter dans le temps et l'espace.

- **La phase avancée.** La personne malade n'est plus capable de manger, de marcher ou d'aller aux toilettes seules. Elle ne reconnaît plus précisément les membres de sa famille. Elle a perdu l'usage du langage. Une surveillance constante s'impose. Des soins dans un centre spécialisé s'avèrent souvent nécessaires.

I.3.6. Quelles sont les lésions caractéristiques de la maladie ?

La neurodégénérescence, dont témoignent l'atrophie cérébrale ainsi qu'une perte neuronale et synaptique, est la conséquence d'un processus neuropathologique spécifique marqué par le développement de deux types de lésions : les plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire (**figure I.4**). Les plaques séniles sont la conséquence de la formation et de l'agrégation sous forme de plaques extracellulaires d'un peptide, nommé A β ,

fragment protéolytique de l'APP (*amyloid protein precursor*), qui se révèle toxique pour le tissu cérébral de manière directe ou par des mécanismes indirects non spécifiques (inflammation, stress oxydant, excito-toxicité). La dégénérescence neurofibrillaire est le premier processus neuropathologique à apparaître dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Il correspond à une anomalie des microtubules intraneuronaux consécutive à l'hyperphosphorylation de la protéine tau, un des principaux constituants moléculaires du cytosquelette neuronal [16, 17].

La conjonction de ces deux lésions caractéristiques conduit, directement ou indirectement, à une toxicité pour le neurone et à une perte de fonction synaptique, dont la résultante est la mort neuronale et l'atrophie cérébrale. Les neurones cholinergiques sont particulièrement sensibles à ce processus neuropathologique (figure I.4). Cette dégénérescence des neurones cholinergiques, en particulier du noyau basal de Meynert et de la région septale, provoque une diminution de la concentration en acétylcholine dans les deux principales zones de projection de ces neurones : l'hippocampe et le cortex. Il existe une corrélation établie entre l'importance de la perte cholinergique, l'étendue des lésions spécifiques (plaques amyloïdes, dégénérescence neurofibrillaire) et la sévérité clinique. Le déficit cholinergique rend compte en partie des symptômes cognitifs, notamment mnésiques, mais aussi de certains symptômes psycho-comportementaux comme l'apathie ou les troubles de l'humeur [18,19].

Deux approches pharmacologiques peuvent être envisagées dans la maladie d'Alzheimer : une approche thérapeutique symptomatique visant à pallier les symptômes cognitifs et psycho-comportementaux; une approche pharmacologique étiopathogénique, qualifiée par un terme anglo-saxon de *disease modifying strategy*, visant à prévenir l'apparition des lésions et/ou ralentir, voir stopper, l'évolution des lésions et de la démence et/ou restaurer l'intégrité cérébrale [20,21].

Actuellement, seuls sont disponibles des médicaments répondant à la première approche pharmacologique et jouant le rôle de stimulants de la cognition. Les recherches sont intenses pour mettre au point des stratégies thérapeutiques modifiant le cours évolutif de la maladie. La modulation du système cholinergique a joué un rôle majeur dans le traitement symptomatique et constitue encore aujourd'hui l'un des deux systèmes de neurotransmission mis en jeu dans la prise en charge des symptômes cognitifs et psycho-comportementaux.

Au-delà de ces effets symptomatiques, le système cholinergique demeure, à travers ses récepteurs mais aussi son enzyme de dégradation de l'acétylcholine, une voie capable de

réguler les mécanismes spécifiques (amyloïdogénèse, métabolisme de la protéine tau) et non spécifiques impliqués dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et donc susceptibles d'en modifier le cours évolutif [22,23].

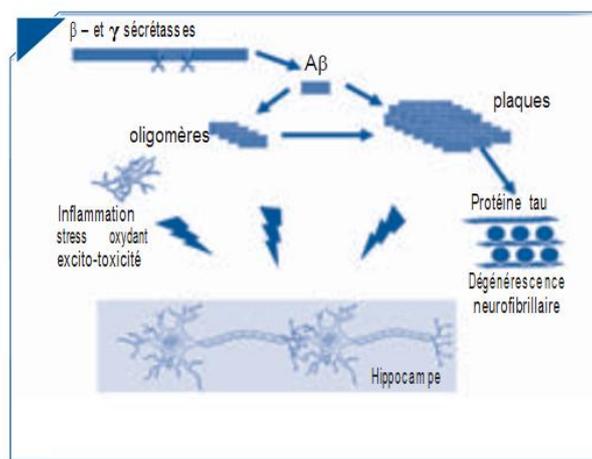


Figure I.4 : Les voies physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer.

I.3.7. Les traitements

I.3.7.1 Peut-on empêcher ou retarder l'apparition de la maladie ?

Il n'existe pas de solution préventive « miracle », mais les médecins ont établi une liste de recommandations qui retarderaient le risque de développer la maladie :

- la prévention des risques cardio-vasculaires (hypertension artérielle, obésité, diabète, cholestérol élevé, tabac) ;
- une nutrition équilibrée ;
- la pratique d'activités physiques ;
- toute activité impliquant une stimulation intellectuelle ;
- les activités sociales et les loisirs.

I.3.7.2 Existe-t-il des médicaments contre la maladie ?

Il n'existe pas actuellement de traitement permettant de guérir de la maladie ou de stopper son évolution. Il existe cependant des médicaments - au nombre de quatre - qui peuvent ralentir l'évolution des troubles de la mémoire, du langage et du raisonnement, et redonner de l'initiative aux personnes malades. Ils sont d'autant plus efficaces qu'ils sont prescrits tôt.

I.4. L'acétylcholine :

L'acétylcholine, abrégée en **ACh**, est un neurotransmetteur qui joue un rôle important aussi bien dans le système nerveux central, où elle est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage, que dans le système nerveux autonome, notamment dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives [24]. L'acétylcholine est un ester produit par l'enzyme choline acétyl transférase à partir de l'acétyl-CoA.

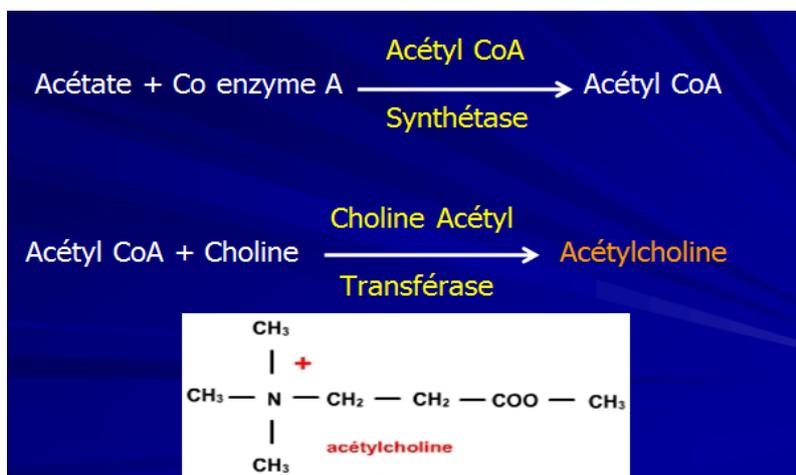


Schéma I.8 : La synthèse de l'acétylcholine

Après synthèse, l'acétylcholine est mise en vésicule par des systèmes de transport vésiculaire et libérée par un phénomène d'exocytose calcium-dépendant classique. Une fois libérée dans la fente synaptique, l'acétylcholine agit par l'intermédiaire de deux types de récepteurs : les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiniques (figure I.5).

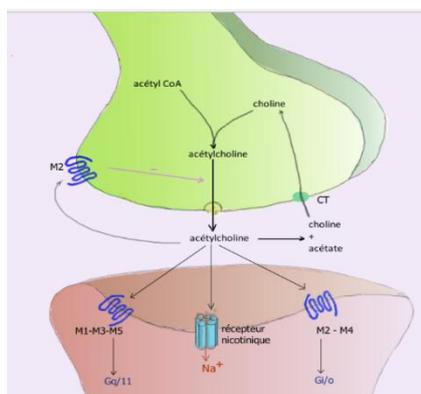


Figure I.5 : La synapse cholinergique.

Tableau I.1 : Action de l'acétylcholine dans le système nerveux périphérique.

Tissu	Effet de l'acétylcholine	Récepteurs impliqués
Système nerveux	Mémorisation et apprentissage	M1
Cœur	Bradycardie	M2
Vaisseaux	Vasodilatation, baisse de la pression artérielle	M3
Poumon	Contraction des bronches, sécrétion	M3
Intestins, Estomac	Contractions, sécrétions	M3
Glandes salivaires	Sécrétion	M3
Œil	Contraction de la pupille, larmes	M3

I.5. Les récepteurs muscariniques :

Les récepteurs muscariniques sont des récepteurs membranaires couplés à une protéine G [25]. Il existe cinq isoformes du récepteur muscarinique (M1 à M5). Les récepteurs M1, M3 et M4 sont principalement localisés dans le cortex et l'hippocampe et jouent un rôle important dans la régulation des processus de mémoire et d'apprentissage. L'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques, comme la scopolamine, entraîne un déficit des capacités d'apprentissage tant chez l'animal que chez l'homme. Les récepteurs M1 et M4 sont également exprimés dans les ganglions de la base, où ils sont impliqués dans la régulation des fonctions motrices et des réactions de renforcement positif.

Les récepteurs muscariniques M1, M3 et M5 sont couplés à une protéine Gq/11 qui active la phospholipase C et mobilise le calcium intracellulaire par la voie de la protéine kinase C (PKC). Les récepteurs M2 et M4 sont principalement couplés à une protéine Gi/0 qui inhibe l'adénylate cyclase, active les canaux potassiques rectifiant entrants, module les canaux calciques voltage-dépendants. Ces divers effets moléculaires de l'activation des récepteurs muscariniques expliquent qu'au-delà de ses effets cognitifs et comportementaux l'acétylcholine soit également capable de réguler des voies spécifiques (métabolisme du peptide amyloïde, métabolisme de la protéine tau) ou non spécifiques impliquées dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer [25].

I.6. Agonistes des récepteurs cholinergiques

De nombreux analogues non hydrolysables de l'acétylcholine ont été synthétisés au début du XX^e siècle. Des substances comme la métacholine (1911) ou le carbochol (1932) sont non

sélectives, c'est-à-dire qu'elles ont une affinité semblable pour les récepteurs muscariniques et nicotiniques.

Des autres exemples sur des agonistes : muscarine, métoclopramide, pilocarpine, oxotremorine M.

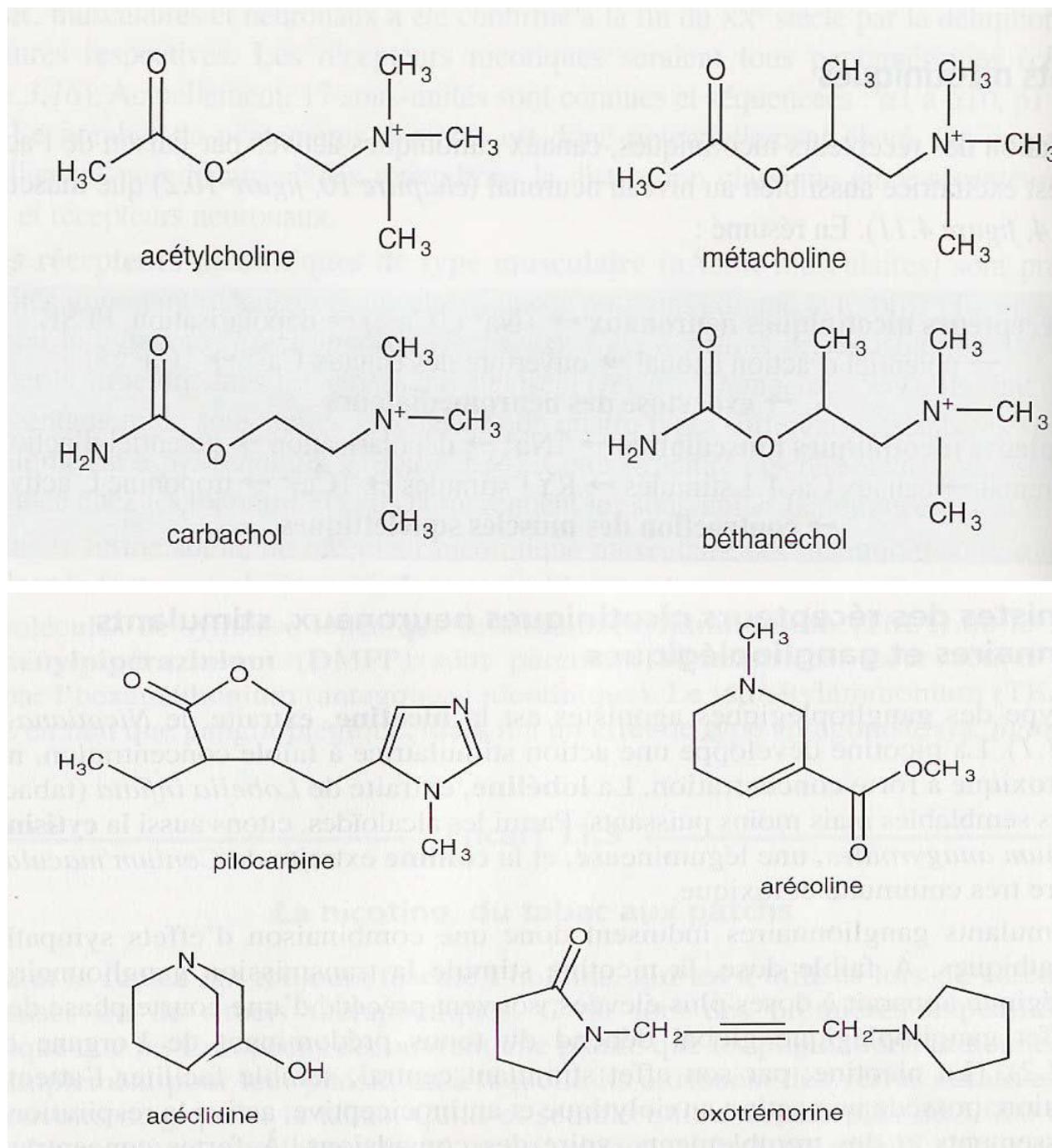


Figure I.6 : Des agonistes muscariniques.

I.7. Les médicaments

I.7.1. Définition

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques [26].

I.7.2. Le processus de développement d'un médicament

Tout médicament doit disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avant de pouvoir être commercialisé. Pour l'obtenir, le laboratoire pharmaceutique doit présenter un dossier complet auprès de l'autorité compétente du pays concerné. Ce peut être l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en France, l'EMA (Agence européenne des médicaments) pour l'Europe ou la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis[26]. Seule l'évaluation technique et scientifique des données soumises par le laboratoire pharmaceutique qui souhaite commercialiser le produit peut donner lieu à l'AMM. Ce dossier réunit l'ensemble des données expérimentales et analytiques prouvant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament proposé et est organisé en 4 parties :

- Résumé du dossier : cette partie comprend les renseignements administratifs, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage et les rapports d'experts.
- Qualité pharmaceutique : elle fournit les informations sur la composition, la méthode de préparation, le contrôle des matières premières, le contrôle des produits intermédiaires, le contrôle du produit fini et la stabilité.
- Sécurité : cette partie rassemble les données toxicologiques dans une première sous-partie intitulée "innocuité". La sous-partie "résidus" présente la pharmacocinétique des résidus et leurs méthodes d'analyse. – Efficacité : cette partie expose les résultats des essais pré-cliniques réalisés en laboratoire, et des essais cliniques, réalisés sur l'homme (pharmacodynamie, pharmacocinétique, tolérance, résistance).

En effet, avant de constituer le dossier pour la demande d'AMM, la molécule candidate-médicament, identifiée pour interagir avec une cible ayant un rapport avec le déclenchement, la progression ou le diagnostic d'une maladie, doit traverser avec succès plusieurs phases, constituant l'étude clinique de la molécule :

- **Etudes pré-cliniques** : la molécule est testée en laboratoire et sur le modèle animal. La question de la forme galénique est également soulevée.
- **Etape clinique, phase I (6-12 mois)** : 20 à 100 volontaires sains permettent de tester l'innocuité de la molécule, c'est-à-dire de déterminer sa tolérance par l'homme.
- **Etape clinique, phase II (12-24 mois)** : des tests sur 100 à 1000 patients ont pour objectif de confirmer l'information concernant l'innocuité de la molécule, mais également de valider l'efficacité du candidat-médicament sur l'état pathologique.
- **Etape clinique, phase III (18-24 mois)** : des études sur 1000 à 10000 patients permettent d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la posologie à recommander selon plusieurs méthodes. Des comparaisons à l'effet placebo sont réalisées.

Il est à noter qu'actuellement, il existe une phase zéro (appelée "early phase I" aux Etats-Unis) durant laquelle la molécule est administrée à des doses très faibles chez des volontaires sains. Cette phase permet de tester rapidement les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmaco-dynamiques de la molécule.

Tout au long de ces étapes, la posologie est ajustée en fonction des sujets testés (sexe, âge, . . .) et les effets secondaires sont notés. A chaque étape, le développement d'une molécule candidate-médicament peut être arrêté. C'est pourquoi généralement plusieurs molécules sont testées en parallèle, pour qu'à terme il reste au moins une molécule pouvant être soumise à la demande d'AMM.

Ces étapes, et notamment le fait que plusieurs molécules doivent suivre une partie au moins de ce processus coûte cher à l'industrie pharmaceutique, aussi bien en temps qu'en argent. Pour mettre un médicament sur le marché, un laboratoire pharmaceutique dépense au moins 800 millions de dollars sur une période de 12 à 15 ans.

I.7.3. La pharmacocinétique

La pharmacocinétique, parfois désignée sous le nom de « l'ADME » est l'ensemble des phénomènes subis par une molécule ou un élément chimique administré à un organisme animal ou humain. Ces phénomènes se décrivent classiquement comme étant : l'absorption vers la circulation systémique, la distribution dans l'organisme, le métabolisme (ou biotransformation) et enfin l'élimination [27].

- **Absorption** : correspond au passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration.
- **Distribution** : est la répartition du principe actif du médicament depuis son entrée dans la circulation générale jusqu'à son arrivée au site d'activité. Le principe actif se présente sous deux formes dans le plasma : une forme libre active, qui permet au principe actif de diffuser librement et de rejoindre l'organe cible où il exercera son action ; une forme liée aux protéines plasmatiques, sous laquelle le principe actif est incapable de se diffuser, donc d'atteindre son site d'action. Les médicaments acides se lient principalement à l'albumine, et les médicaments basiques, à l'acide alpha glycoprotéique.
- **Métabolisme** : comprend les biotransformations – ou modifications chimiques – que subit une substance médicamenteuse dans l'organisme. Le résultat de ces biotransformations est généralement la réduction de la substance en une forme inerte, appelée métabolite inactif, plus facilement éliminable. Les substances médicamenteuses ne sont cependant pas toutes inactivées par le métabolisme ; certains médicaments dits précurseurs ne deviennent actifs qu'après leur biotransformation, d'autres sont biotransformés en un ou plusieurs métabolites actifs. La plupart des réactions métaboliques sont enzymatiques et se produisent dans le foie, organe très vascularisé et riche en enzymes. D'autres organes comme les poumons, le tube digestif et les reins y contribuent également, mais de façon beaucoup moins importante.
- **Élimination** : consiste en l'excrétion de la substance médicamenteuse hors d'organisme. Elle est assurée par divers organes : le rein – le plus important –, le foie et les poumons. Une portion de certains médicaments peut se retrouver dans la salive, la sueur ou le lait maternel.

I.7.4. Les règles de Lipinski et les propriétés d'ADME-T

Outre une affinité qui lui confère une activité biologique, une molécule tête de série doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés d'ADME-T de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain. Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement [28] :

- le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da),
- le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté log P, doit être inférieur à 5,
- le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5,
- le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité. En effet, moins de 10 % des molécules en phase clinique présentent plus de deux critères en dehors de la gamme préconisée par Lipinski.

De plus, Veber a introduit deux critères supplémentaires à ce qui est aujourd'hui communément appelé "la règle des 5". D'après l'étude de 1100 composés candidats médicaments chez GlaxoSmithKline, la surface polaire (PSA, polar surface area) du composé doit être inférieure à 140 Å² et le nombre de liaisons de rotation ("rotatable bonds" en anglais) doit être inférieur à 10 pour une bonne biodisponibilité par voie orale chez le rat [29]. La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires de la molécule (calcul basé sur la topologie de la molécule ou TPSA) et permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hémato encéphalique. Le calcul de la surface polaire à partir de la structure 3D du composé est possible mais gourmande en temps de calcul. Or, le calcul basé sur la topologie montre une très bonne corrélation avec ces résultats ($r^2=0.982$, [30]). Ces critères peuvent être adaptés à la cible visée par la molécule. En effet, alors que

l'absorption intestinale devient difficile pour un composé de surface polaire supérieure à 140 Å², 60 Å² est le seuil maximal pour le passage de la barrière hématoencéphalique [31].

Ces critères sont aujourd'hui très utilisés dans le processus de découverte de molécules têtes de série et ce, à un stade très précoce. Il est à noter qu'une stringence plus forte sur les règles peut être appliquée lors de la recherche de molécules touches, dans la mesure où celles-ci doivent encore être optimisées pour devenir candidat-médicament.

Références bibliographiques

- [1] B. Sharma; A. Verma; S. Prajapati; and U. K. Sharma, *International Journal of Medicinal Chemistry*.2013 (2013) 16.
- [2] N.Kushwaha; Swatantra K. S. Kushwaha; A.K. Rai ,*International journal of Chem Tech research*.4 (2012) 517.
- [3] S. Srivastava; R. K. Prasad; R. Saini, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.3 (2014)1198.
- [4] J.Z. Patel; T.J.Nevalainen; J.R. Savinainen; Y.Adams; T.Laitinen; R.S. Runyon; M.Vaara; S.Ahenkorah; A. A. Kaczor; D. N.Paldanius; M.Gynther; NiinaAaltonen; A.A.Joharapurkar; M.R. Jain; A. S. Haka; F. R. Maxfield; J.T. Laitinen; and TeijaParkkari, *ChemMedChem*.10 (2015) 253.
- [5] Y. Cao ; M.Zhang ; C. Wu ; S. Lee ; M.E .Wroblewski ; T. Whipple ; P. I Nagy ; K .TNovák ; A. Balázs ; S .Torös ; W .S .Messer, *Journal of Medicinal Chemistry*.46(2003)4273 .
- [6] J. S. Ward; L. Merritt; D. O. Calligaro; F. P Bymaster; H. E. Shannon; C. H. Mitch; C. Whitesitt; D. Brunsting; M. J. Sheardown; P. H. Olesen; M. D. B. Swedberg; L. Jeppesenand; and P. Sauerberg, *Journal of Medicinal Chemistry*. 41(1998) 379.
- [7] P.A .Koutenti, *Molecules*. 10 (2005) 346.
- [8] D.M.Philipp; R .Muller; W.A.Goddard; K.A.Abboud; M.J .Mullins; R.V.Snelgrovec, *Tetrahedron Letters* .45(2004) 5441.
- [9]L. S. Konstantinova; E.A. Knyazeva; and Oleg A. Rakitin,*Organic Preparations and Procedures International*.46 (2014)475.
- [10] S. H. Bae; K. Kim and Y. J. Park, *Heterocycles*.53 (2000) 159.
- [11] C. W. Rees and T. Y. Yue, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*.15 (1997) 2247.
- [12] X. G. Duan and C. W. Rees, *Chemical Communications*.16 (1997) 1493.
- [13] X.-G. Duan and C. W. Rees, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*.21 (1997) 3189.
- [14] J.L.Cummings, *The New England journal of medicine*. 351(2004) 56.

- [15] C. Christelle, Mémoire présenté en vue de l'obtention du certificat de capacité d'orthophoniste, Les Capacités Musicales Dans La maladie D'Alzheimer, Université Nice Sophia Antipolis – Faculté de Médecine, **2012**.
- [16] A. Delacourte, *Revue Neurologique*. 162 (**2006**) 909.
- [17] L. Buée; T. Bussière; V. B. Scherrer, *Brain Research. Brain Research Reviews* 33 (**2000**) 95.
- [18] E. J. Mufson, S. E. Counts S. E, S. E. Perez, S. D. Ginsberg, *Expert Review of Neurotherapeutics* 8 (**2008**) 1703.
- [19] M. Pakasdi; J. Kalman, *Neurochemistry International* 53 (**2008**) 103.
- [20] F. Sellal ; A. Nieoullon ; G. Michel, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 19 (**2005**) 229.
- [21] B. Vellas ; S. Andrieu ; C. Sampaio, *Lancet Neurology*. 6 (**2007**) 56.
- [22] H. Sugimoto, *Chemico-Biological Interactions*. 175 (**2008**) 204.
- [23] R. S. Shah; H. G. Lee; Z. Xiongwei; G. Perry; M. A. Smith; R. J. Castellani, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 62 (**2008**) 199.
- [24] J. Dangoumau, pharmacologie générale, université Victor Segalen- bordeaux 2, 2006.
- [25] C. J. Langmead; J. Watson; C. Reavill, *Pharmacology and Therapeutics*. 117 (**2008**) 232.
- [26] C. HAZAN, thèse doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier, France, 2008.
- [27] M. H. Benech, thèse doctorat, Université Rêne Descartes de Paris, France, 1999.
- [28] C. A. Lipinski ; F. Lombardo ; B. W. Dominy ; P. J. Feeney , *Advanced Drug Delivery Reviews*. 46 (**2001**) 3.
- [29] D. F. Veber; S. R. Johnson ; Cheng HY; B. R. Smith ; K. W. Ward ; K. D. Kopple, *Journal of Medicinal Chemistry*. 45 (**2002**) 2615.
- [30] p. Ertl, B. Rohde, P. Selzer, *Journal of Medicinal Chemistry*. 43 (**2000**) 3714.
- [31] R. Cecchelli; V. Berezowski; S. Lundquist; M. Culot; M. Renftel; M. P. Dehouck; L. Fenart, *Nature Reviews Drug Discovery*. 6 (**2007**) 650.

CHAPITRE II

MATERIELS

ET

METHODES

II.1. Introduction

Toute recherche théorique est sous-tendue par deux motivations essentielles : la compréhension et la prévision, c'est-à-dire la compréhension de ce qui a déjà été fait et la prévision de ce qui éventuellement réalisable. La prévision répond à des questions du type : “*Que se passerait-il si... ?*”, ou “*Est-ce qu'on pourrait faire... ?*” ou encore “*Quelle serait la valeur de... ?*”. La réponse traditionnelle serait de faire l'expérience. Mais à une époque où le prix des calculs par ordinateur baisse continuellement, tandis que celui des produits chimiques, des appareils, de la main-d'œuvre qualifiée, etc. ne cesse de croître, il est de plus en plus intéressant d'exploiter les modèles théoriques de toutes sortes afin d'aider à la conception de nouvelles espèces chimiques [1].

L'ambition d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou réinterpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et son champ d'application.

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire, est une méthodologie couramment utilisée. Depuis un peu plus d'une trentaine d'années, elle s'est imposée progressivement comme un outil de choix pour la découverte et la conception orientée de nouvelles molécules actives. Auparavant, n'étaient pratiqués que des tests biologiques systématiques sur un grand nombre de molécules et, souvent, seule la chance permettait de mettre en évidence une piste intéressante [2].

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures. Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité" [3].

II.2. Méthodes de la modélisation moléculaire

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. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables.

Différentes approches sont envisageables dans le cadre des outils de modélisation moléculaire. Si ceux de mécanique classique, économiques en termes de temps de calcul, permettent de traiter des systèmes moléculaires de grande taille, les méthodes quantiques (*ab initio*, semi-empiriques ou théorie de la fonctionnelle de la densité) sont, quant à elles, capables de calculer les propriétés électroniques des systèmes. C'est pour cette raison que ces approches ont été employées dans le cadre de cette étude.

II.2.1. La mécanique quantique (MQ)

La chimie quantique applique les principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour tenter de résoudre l'équation de Schrödinger [4]. En effet, le comportement électronique et nucléaire des molécules, étant responsable des propriétés chimiques, peut être décrit de façon réaliste à partir de cette équation. Différentes méthodes de résolution ont alors été développées. En particulier, le développement grandissant des moyens informatiques ont permis le développement de ces méthodes [5]. Nous distinguons trois approches:

- Les méthodes *ab initio* : elles visent à la résolution de l'équation électronique de Schrödinger pour déterminer la fonction d'onde approchée du système étudié;
- La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) : elle recherche la densité électronique la plus proche possible en partant du principe que la densité électronique d'un système d'électron détermine toutes les propriétés de ce système;
- Les méthodes semi-empiriques : elles sont une simplification des méthodes *ab initio* et sont paramétrées de façon à reproduire des résultats expérimentaux. Les méthodes semi-empiriques sont surtout utilisées pour des systèmes moléculaires de très grande dimension ou pour une première optimisation de structures moléculaires.

II.2.1.1. Principe de base de la mécanique quantique

La mécanique quantique décrit la matière comme un ensemble de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons, eux-mêmes décrits explicitement par leur probabilité de présence en un point et représentés par des fonctions d'onde. En d'autres termes, en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons, elle permet de déterminer l'état électronique d'un système d'atomes, mais aussi l'ensemble de ses propriétés observables (structurales : géométries, angles, longueurs... ; énergétiques : énergies de liaison, d'excitation... ; spectroscopiques : fréquences de vibration, spectres UV-visible, IR et micro-onde... ; électroniques, magnétiques et réactionnelles : barrières d'activation...). Les bases du calcul quantique ont été posées en 1925 par Heisenberg, Born et Jordan, puis finalisées en 1926 par Schrödinger et sa fameuse équation (1), dont le formalisme permet de décrire rigoureusement la nature microscopique de la matière [5].

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Où \hat{H} est l'opérateur *hamiltonien* et E l'énergie du système.

L'hamiltonien \hat{H} total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsions électrons - électrons, terme de répulsions noyaux-noyaux et terme d'attractions électrons - noyaux).

Dans le cas général des systèmes d'intérêt chimique, qui sont le plus souvent polyatomiques et multi-électroniques, cette équation ne peut être résolue analytiquement. Des approximations ont donc été proposées.

L'approximation de Born et Oppenheimer [6] établit que la grande différence de masse et donc de vitesse qui existe entre noyaux et électrons implique que leurs mouvements peuvent être étudiés séparément. On peut alors considérer le comportement des électrons dans une molécule en supposant que les noyaux occupent les positions fixes dans l'espace. On aboutit alors à l'équation de *l'équation de Schrödinger électronique* :

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el} = E_{el} \Psi_{el} \quad (2)$$

Cet hamiltonien électronique comprend trois contributions; la première est relative à l'énergie cinétique des électrons, la seconde à l'attraction entre noyaux et électrons et la dernière correspond à la répulsion coulombienne entre électrons. On écrit:

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (3)$$

Où ∇_i est l'opérateur énergie cinétique correspondant à l'électron i , n désigne le nombre d'électrons du système, M est le nombre de noyaux, Z_A est le numéro atomique de l'atome A et r_{ij} est la distance entre les électrons i et j .

L'hamiltonien du système s'obtient en ajoutant à l'hamiltonien électronique le terme de répulsion entre noyaux \hat{U}_{NN} :

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + \hat{U}_{NN} \quad (4)$$

$$\hat{U}_{NN} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (5)$$

et R_{AB} désigne la distance entre les noyaux A et B .

Ce dernier terme peut être considéré comme constant. En conséquence, on peut écrire :

$$E = E_{el} + \hat{U}_{NN} \quad (6)$$

On peut exprimer l'hamiltonien électronique sous la forme de deux contributions ; un opérateur de cœur \hat{H} et un opérateur de répulsion inter-électronique :

$$\hat{H}_{el} = \hat{H}^c + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (7)$$

Avec :

$$\hat{H}^c = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{Ni} \quad (8)$$

où i et j se rapportent à 2 électrons du système et où V_{Ni} est l'opérateur associé à l'interaction attractive noyaux-électrons.

Dans l'approximation orbitale, la fonction d'onde électronique Ψ_{el} définie ci-dessus est représentée par un *déterminant de slater* [7,8], construit à partir de fonctions mono-électroniques produits d'une orbitale spatiale et d'une fonction de spin : les spins orbitales χ . Une telle fonction a l'avantage de vérifier le principe d'exclusion de Pauli [9].

L'opérateur \hat{H}^c est une somme de termes monoélectroniques. L'énergie a pour expression :

$$E = \langle \Psi_{el} | H_{el} | \Psi_{el} \rangle = \sum_{k=1}^n H_k^c + \sum_{k=1}^n \sum_{l < k}^n (J_{kl} - K_{kl}) \quad (9)$$

Où Ψ est la fonction d'onde multiélectronique (n électrons) dont le déterminant de Slater est construit à partir de n spins orbitales. Les méthodes dites du champ auto-cohérent ou SCF (Self Consistent Field) utilisent le principe variationnel pour résoudre l'équation (9). Le meilleur ensemble de spins orbitales est celui qui minimise l'énergie, tout en vérifiant le principe d'orthonormalité des autres spins orbitales.

Cette approche mène à la définition de l'opérateur, ou hamiltonien, de Hartree-Fock qui vérifie la relation:

$$F(1) = \hat{H}^c(1) + \sum_{i=1}^N [J_i(1) - K_i(1)] \quad (10)$$

Où \hat{H}^c est l'hamiltonien de cœur relatif à un électron, $J_i(1)$ et $K_i(1)$ sont respectivement les opérateurs coulombien et d'échange.

Les équations de Hartree-Fock :

$$F_{\chi_k} = e_{k\chi_k} \quad (11)$$

définissent un ensemble de fonctions permettant de construire un déterminant de Slater qui approche le mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié. En pratique, pour résoudre ces équations, il faut connaître les spins orbitales solution de l'équation (12) et qui définissent les opérateurs J et K. C'est donc un processus itératif avec une estimation initiale de la matrice de densité, jusqu'à ce que le système ait atteint sa cohérence interne, d'où le nom de méthode du champ auto-cohérent.

L'application de l'approximation LCAO (Linear Combination of Atomic Orbital) aux fonctions propres de l'opérateur de Hartree-Fock mène aux équations de Roothan [10]:

$$FC = SCE \quad (12)$$

où F est la matrice de Fock. C'est la matrice des coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales moléculaires, S est la matrice de recouvrement des orbitales atomiques et E est la matrice diagonale des énergies

II.2.1.2. Les méthodes *ab initio*

Les méthodes *ab initio* sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureusement calculées et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA. Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

Les méthodes *ab initio* se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree - Fock (HF, RHF, UHF, ROHF) (Hartree, 1928 ; Fock, 1930), et les méthodes post Hartree-Fock, (MP n, CAS, ...) (Moller, 1934). La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF [11].

II.2.1.3. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [12].

Hohenberg et Kohn, en 1964 [13,14], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(r)]$ associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [15], qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, $\rho(r)$, et que toute densité, $\rho'(r)$, autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe, ψ , à 3N-dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale ρ [16]. Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation: les fonctionnelles locales, les fonctionnelles à correction du gradient et les fonctionnelles hybrides.

II.2.1.4. Les méthodes semi-empiriques

Dans les méthodes ab-initio, la quasi-totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann.

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétrée par comparaison avec des références). En générale, toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation. Selon la nature des approximations utilisées [17], on distingue plusieurs variantes :

- **CNDO/2** : (Complete Neglect of Differential Overlep) 1ere méthode semi-empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.
- **INDO**: (Intermediate Neglect of Differential Overlap) Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- **Méthode NDDO** (Neglect of Diatomic Differential Overlap): propose par Pople en 1965. Toutes les integrals biélectroniques bicentrées sont retenues.
- **MINDO/3**: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon-Fletcher-Powel). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.
- **MNDO**: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthodes basées sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap)
 - **AM 1** : (Austrin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
 - **PM 3** : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.

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

II.2.2. La mécanique moléculaire (MM)

La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [18], mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs. Elle permet de déterminer l'énergie d'une molécule en fonction de ses coordonnées atomiques et de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformères stables [19,20].

Les techniques de modélisation basées sur la mécanique quantique souffrent d'un inconvénient majeur : elles sont très coûteuses en termes de temps de calcul et ne sont dès lors applicables qu'à des systèmes moléculaires de taille restreinte. Au final, le temps nécessaire au traitement d'un système par les méthodes *ab initio* est environ proportionnel à la quatrième puissance du nombre d'électrons qu'il contient. L'utilisation de ces techniques peut s'avérer problématique pour l'étude d'objets macromoléculaires tel qu'une enzyme en interaction avec un inhibiteur ou encore pour la caractérisation de complexes métallo-organiques de grande taille, comme ceux qui font l'objet de cette recherche.

Par contre, la mécanique moléculaire [21] considère l'énergie d'un système uniquement en fonction de ses positions atomiques. Cette approximation repose elle aussi sur les travaux de Born et Oppenheimer. En effet, l'approximation de Born Oppenheimer, en découplant les mouvements des noyaux et des électrons d'une molécule, postule que ces derniers peuvent s'adapter de manière quasi instantanée à la position des noyaux. Le fait d'ignorer les mouvements des électrons épargne ainsi un temps de calcul considérable.

En particulier, la mécanique moléculaire permet l'étude d'une gamme étendue de propriétés en décrivant l'énergie d'un système par la somme d'une série de contributions rendant compte des interactions intra et intermoléculaire. Pour chacune des contributions, des pénalités énergétiques sont appliquées lorsqu'une variable (par exemple une longueur de liaison ou un angle de valence) s'écarte de sa valeur de référence. L'ensemble de ces termes et des paramètres destinés à décrire chaque type d'atome rencontré constitue un champ de forces qui comporte généralement cinq contributions principales [22].

$$E_{\text{stériq}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bending}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électro}} \quad (13)$$

Chacun de ces termes possédant une position d'équilibre préférentielle (longueur de liaison, angle de liaison...). La recherche de l'énergie minimale par optimisation de la géométrie joue un rôle primordial. L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence. A cet égard, la mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type "tiges et boules", mais elle est beaucoup plus quantitative.

L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le "**champ de force**", qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Cependant, il n'existe pas encore de modèle unique permettant de simuler tous les aspects du comportement moléculaire, mais un ensemble de modèles [23]. Alors pour atteindre un minimum local sur la surface de potentiel dans un temps minimum, il faut représenter toutes les variations possibles de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Cependant, aucune méthode ne peut garantir de façon absolue l'obtention de la plus basse énergie : c'est-à-dire le minimum global ou absolu. Presque toutes les méthodes de minimisation ont un point en commun ; on commence à un endroit donné de l'hyper surface énergie-coordonnées et on accède au minimum local le plus proche.

II.2.2.1. Champ de force en mécanique moléculaire

Pour trouver la géométrie optimum d'un ensemble d'atomes, il faut minimiser 3 coordonnées cartésiennes par atome (pour une protéine de 1000 atomes = 3000 coordonnées cartésiennes). Donc il faut trouver le minimum d'une fonction (l'énergie) dans un espace à quelques milliers de variables.

Le problème a donc consisté à choisir une fonction potentielle analytiquement simple qui représente ces coordonnées de la molécule. Cette fonction doit être simple pour pouvoir être calculée rapidement, et suffisamment précise pour simuler de façon acceptable les propriétés structurales et thermodynamiques des macromolécules. Un champ de force est constitué de plusieurs fonctions d'énergie potentielle qui dérivent les interactions intramoléculaires entre atomes liés et non liés.

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{tors}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électro}} + \dots \quad (14)$$

$E_{\text{liés}} \qquad \qquad \qquad E_{\text{non-lié}}$

Une des principales difficultés de MM est de choisir le champ de force adéquat pour la modélisation du système moléculaire d'intérêt. La spécificité de chaque champ de force va dépendre du nombre de termes présents dans l'équation générale, termes qui augmentent en général avec la complexité du champ de force.

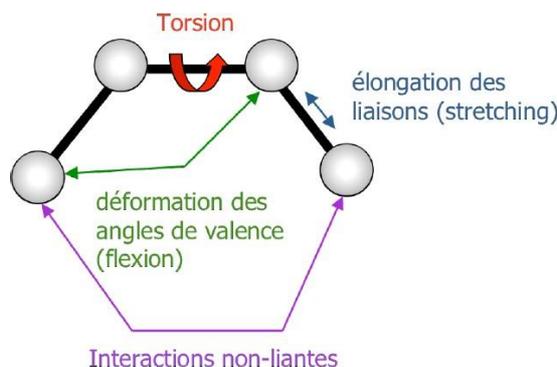


Figure II.1 : Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.

II.2.2.2. Energie d'interaction entre atomes liés

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

Ces déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes" [24].

II.2.2.2.1. Energie d'élongation (stretching)

L'élongation des liaisons, E_{stretch} , est un terme destiné à réguler la distance entre deux atomes liés de façon covalente. A l'origine, cette contribution a été exprimée sous forme d'un potentiel de Morse ou, de manière à simplifier les calculs, par un potentiel harmonique (en L^2) issu de la loi de Hooke qui décrit l'énergie associée à la déformation d'un ressort. Par analogie, les champs de force sont souvent comparés à des modèles assimilant les atomes à des boules reliées entre elles par des ressorts (figure II.2).

$$E(L) = \frac{1}{2} K_r (L - L_0)^2 \quad (15)$$

Où:

K_r : est la constante d'élongation ou constante de Hooke.

L_o : la longueur de la liaison de référence.

L : la longueur de la liaison dans le modèle.

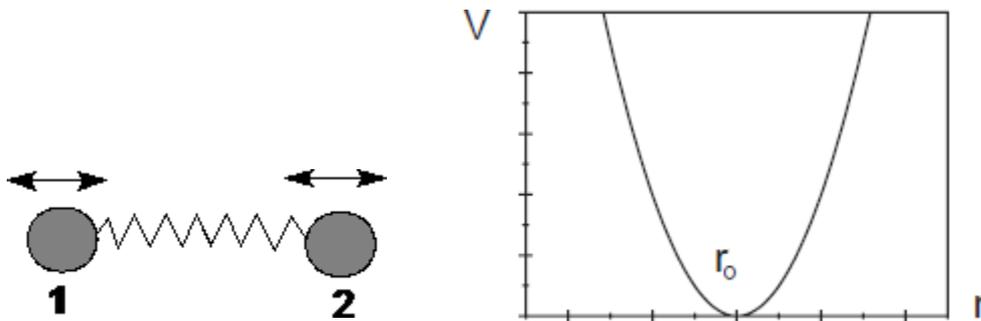


Figure II.2 : Energie d'élongation entre deux atomes liés.

II.2.2.2. Déformation des angles de valences (bending)

La déformation des angles de valence, E_{bend} , est fréquemment représentée par une expression similaire à celle de l'élongation de liaison et comporte souvent un terme en θ^2 .

$$E(\theta) = 1/2 K_{\theta}(\theta - \theta_o)^2 \quad (16)$$

K_{θ} : constante de flexion.

θ_o : angle de valence de référence.

θ : angle de valence dans la molécule.

Le couple (K_{θ}, θ_o) représente ici encore un sous-ensemble du champ de force.

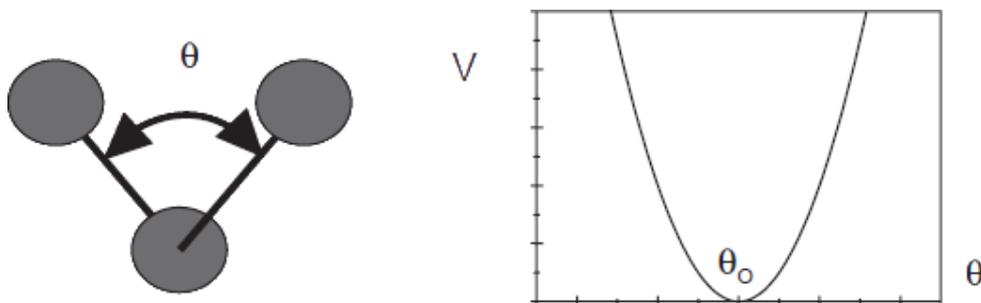


Figure II.3: Energie de déformation des angles de valence.

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

II.2.2.2.3. Energie de torsion

La variation des angles dièdres (angles de torsion), E_{torsion} , impose l'utilisation d'un terme périodique. La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation Φ (angle dièdre) (figure II.4).

Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule [25]:

$$E(\phi) = 1/2 [V_1(1+\cos\phi)+V_2(1-\cos2\phi)+V_3(1+\cos3\phi)] \quad 17$$

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

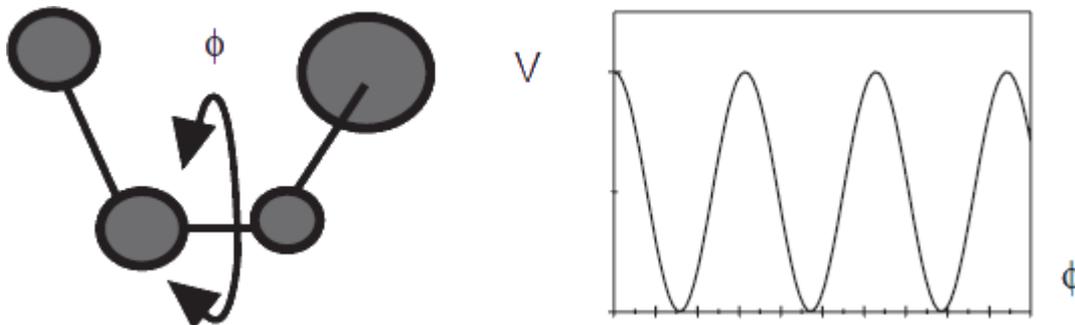


Figure II.4: Energies de torsion.

II.2.3. Energie d'interaction entre atomes non liés

Les deux derniers termes traduisent les interactions entre atomes non liés de manière covalente, seuls les atomes séparés de plus de trois liaisons sont considérés comme pouvant avoir des interactions non liées. Ce choix se justifie par le fait que les interactions, entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons, sont suffisamment bien décrites par les termes de déformation des longueurs de liaisons et d'angles formes par deux liaisons covalentes.

II.2.2.3.1. Energie de Van der Waals

Le quatrième terme de la fonction d'énergie est le potentiel de Lennard-Jones qui traduit les interactions de Van der Waals. Il est constitué d'un terme répulsif en r_{ij}^{-12} représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance. Il contient également un terme attractif en r_{ij}^{-6} représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de London) [26]. La distribution asymétrique des électrons dans les orbitales induits de dipôles instantanés. Ces dipôles oscillent et produisent une force attractive : la force de dispersion de London. À très courte distance, la répulsion entre les deux nuages électroniques est très forte.

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (18)$$

Il s'agit d'une double somme sur tous les atomes chargés mais ne considérant que les paires d'atomes non-liés par des liens covalents (on exclue les paires prises en considération pour les liens covalents, les angles entre les liens et les angles de torsions).

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

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

Chaque atome possède un rayon de Van der Waals caractéristique.

La distance de contact ou distance optimale entre deux atomes, c'est-à-dire la distance pour laquelle l'énergie de Van der Waals est minimum, correspond à la somme de leurs rayons de Van der Waals.

II.2.2.3.2. Interactions électro statiques

Enfin le cinquième terme est le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [27].

Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge.

L'énergie de cette interaction est décrite par la loi de Coulomb :

$$E_{elect} = \sum \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \quad (19)$$

q_i, q_j : sont les charges portées par les atomes,

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

D : le constant diélectrique du milieu.

Cette constante diélectrique est une propriété macroscopique du milieu environnant 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 [9].

II.2.2.3.3. Energie de liaison hydrogène

Les liaisons hydrogène sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de Van der Waals (30%) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant un doublet d'électron libre et un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif. Les deux atomes sont distants d'environ 3 Å. L'énergie des liaisons hydrogènes est de l'ordre de 3 kcal.mol⁻¹. Les glucides polaires peuvent ainsi former des liaisons hydrogènes entre eux ou avec des molécules d'eau. Ils se dissolvent donc facilement dans l'eau : ils sont hydrophiles.

Les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été développés pour tenir compte de la directivité de la liaison hydrogène. Actuellement, les fonctions les plus utilisées permettant d'exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont souvent simplifiées:

La fonction $E_H = A/r_{ij}^{12} - B/r_{ij}^{10}$

La fonction $E_H = A'/r_{ij}^{12} - B'/r_{ij}^6$

Les coefficients A, B, A', B' sont spécifiques des liaisons hydrogènes [17].

II.2.2.4. Quelques champs de force

Différents champs de force sont proposés dans la littérature, ils se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule. Chacun a un domaine d'application spécifique de sorte que le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application du système que l'on veut étudier.

Type de composé : carbohydrate, complexe métallique.

Environnement : gaz, solution.

Type d'interaction à étudier : liaison hydrogène,

Les champs de force les plus répandus sont :

- **MM2, MM3 et MM4** : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens [28]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène et alcyne non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [29] et MM4 (1996) [30] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
- **MM+** : Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels [31]. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [32].
- **AMBER** : (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [33]. Ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules [34].
- **OPLS** : (Optimised Potentials for Liquid Simulation), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [35]. Il a été développé par Karplus et al. [36].
- **GROMOS**: (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [37] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de

l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

- **CHARMM (Bio+)** : (Chemistry Harvard Macro molecular Mechanic), développé par R. Brookset et M. Karplus (1983) [38]. Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...). Son concept est semblable à celui d'AMBER.
- **SPASIBA**: (Spectroscopic Potentiel Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability). Elaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER [33]. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [39].
- **MMFF94** : C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [40]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les mêmes que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [39].
- **UFF** : (Universal Force Field). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [41] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.
- **BIOSYM (MSI)**: il est à l'origine conçu pour les protéines et les molécules organiques [42].
- **Sybyl (Tripos)** : pour les molécules organiques.

II.3. Domaine d'application de la modélisation moléculaire

On peut diviser l'application de la MM en trois catégories :

- ✓ Soit pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Cette situation se présente lorsque la modélisation guide l'interprétation des résultats provenant des études de structure par rayons X ou par diffraction électronique, ou lorsqu'il s'agit de modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie.
- ✓ Dans l'interprétation des effets stériques sur la réactivité ou bien de la stabilité relative des isomères en tant qu'énergie stérique ou de tension.
- ✓ Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'inter conversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétiques 3D.

En conclusion, on peut dire que la mécanique moléculaire aujourd'hui est à la porte de tous les chercheurs.

La mécanique moléculaire ne peut pas encore rivaliser avec la mécanique quantique dans beaucoup de domaine qui lui sont propre, mais elle reste une méthode de choix dans l'interprétation de phénomènes sous contrôle stérique et dans le calcul de structure.

La mécanique moléculaire permet de passer en revue de grosses molécules (produits pharmaceutiques, colorants, etc.) pour établir des relations entre structure et réactivité et ainsi faire un tri avant de passer au stade expérimental.

La différence du temps de calculs par la mécanique moléculaire par rapport aux autres méthodes quantiques est d'environ de quelque puissance de dix, cette différence augmente en fonction de la taille de la molécule.

II.4. Limitation de la modélisation moléculaire

La Modélisation Moléculaire s'adresse surtout à des organiciens intéressés par des problèmes de réactivité et de structure de molécules comportant déjà un nombre significatif d'atomes, elle s'adresse aussi aux biochimistes et pharmaciens préoccupés par la relation structure-activité.

Si l'on veut exploiter intelligemment les programmes disponibles pour le calcul et la visualisation, certains principes de base doivent être retenus, il est nécessaire de connaître les

origines de la méthode, ses potentialités et ses limites.

Cette méthode empirique, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Plus on sophistique le champ de force de la mécanique moléculaire (MM2----->MM3) plus on a besoin de paramètres; il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifiques, sur les hydrocarbures conjugués, les protéines, les peptides [43] et les polymères,...etc. Enfin il faut toujours valider une étude en Modélisation Moléculaire par confrontation avec l'expérience (RX, RMN....) sur des molécules types.

II.5. Les propriétés QSAR caractérisant la structure moléculaire

II.5.1. Volume et surface moléculaire

Le volume moléculaire est souvent calculé par la méthode des grilles [44]. Le volume d'un atome est déterminé à partir de rayon de Van der Waals R donné par $\frac{4}{3}\pi R^3$.

La figure II.5 donne une représentation d'un atome dont le rayon de Van der Waals est R , entouré d'une grille tridimensionnelle avec même distance entre les points. Le centre de cette grille est le centre de l'atome et les bords de la grille correspondent au rayon de Van der Waals.

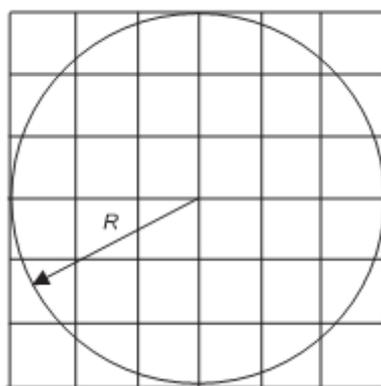


Figure II.5. : Atome entouré par une grille.

Pour chaque point de la grille, on calcule sa distance par rapport au centre et on détermine si le point de la grille se trouve à l'intérieur ou à l'extérieur de l'atome. Si n est le nombre total de points de grille et n_a le nombre de points qui se trouvent à l'intérieur de l'atome, le volume est donnée par :

$$\frac{V}{8R^3} = \frac{n_a}{n}$$

Pour un système polyatomique, nous devons donner une attention particulière aux points de la grille qui se trouvent dans la zone de recouvrement. Figure II.6 montre deux atomes A et B, avec des rayons R_A et R_B . La zone de recouvrement est marquée par X.

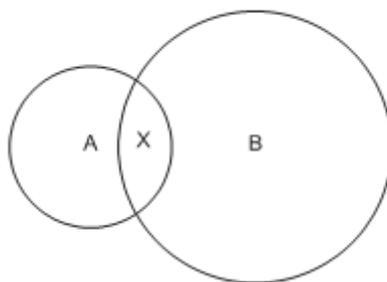


Figure II.6. : Atomes A, B et la zone de recouvrement X.

Nous savons que le volume de l'atome A est donné par $\frac{4}{3}\pi R^3$. Nous entourons maintenant l'atome B par une grille comme décrit ci-dessus, et nous testons chaque point de la grille à son tour. Si le point de la grille se trouve dans la sphère B, nous testons pour voir si elle se trouve dans la région X et donc déjà a été considérée comme faisant partie du volume d'atome A. L'algorithme se produit jusqu'à ce que tous les atomes aient été testés. Le volume moléculaire est obtenu en additionnant toutes les contributions atomiques.

Il existe des méthodes similaires pour l'estimation de la surface moléculaire.

II.5.2. Polarisabilité et réfractivité molaire

La polarisabilité c'est la facilité avec laquelle le nuage électronique peut se déformer sous l'effet d'un champ électrique, il joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques [45].

Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse [46].

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé par un individu atome ou un cluster d'atomes [47], cependant, la RM peut être obtenue à l'aide de l'expression suivante :

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

où

n : indice de réfraction.

MW : masse moléculaire.

d: densité.

MW/d : volume.

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

La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède les électrons π ou les doublets électroniques libres.

La détermination expérimentale de la polarisabilité basée sur l'équation de Lorentz-Lorentz [47]. Cette équation établit une relation entre l'indice de réfraction d'une molécule et sa polarisabilité (α). La forme générale de cette équation est donnée par:

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \cdot \frac{MW}{d} = \frac{4\pi}{3} N\alpha$$

où

MR : réfractivité molaire

MW : masse moléculaire

d : densité

n : l'indice de réfraction

N : est le nombre de molécules par unité de volume

α : la polarisabilité

III.5.3. Energie d'hydratation

En chimie, l'hydratation désigne plusieurs phénomènes :

- lorsqu'un produit est soluble dans l'eau, les molécules d'eau se lient à l'ion ou à la molécule pour former une sorte de couche ; c'est l'hydratation, forme aqueuse de la solvation ;
- l'hydratation peut aussi désigner une réaction d'addition d'une molécule d'eau sur un composé organique.

Le calcul de l'énergie d'hydratation (HE) est basé sur la surface exposée qui dépend du type d'atomes de groupes moléculaires qui peuvent être des donneurs de liaison

hydrogène tels que OH, NH, PH..ou des groupes accepteurs tels que O, N, P.

Dans l'organisme, les molécules polaires ne sont pas entourées de molécules d'eau qui leur permettent de former des liaisons hydrogènes entre elles; il est évident que les sites donneurs interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs avec les hydrogènes [48]. L'énergie d'hydratation (HE) est un facteur clé déterminant la stabilité de différentes conformations moléculaires [49].

III.5.4. Coefficient de partition (Log P)

Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité.

Log P, est l'un des paramètres largement utilisées dans des études de relations structure-activité quantitatives (QSARs) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, toxicologiques et dans les sciences de l'environnement. La lipophilie intéresse donc tout autant la communauté qui étudie les problèmes de santé humaine que celle qui est impliquée dans les problèmes de l'environnement.

Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaire de la membrane cellulaire (figure II.7). Ainsi, la solubilité dans des milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.

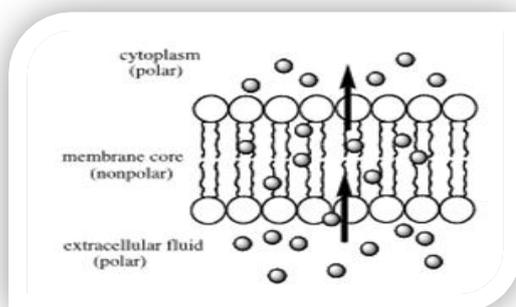


Figure III.7. : Polarité des différents milieux cellulaires.

Le coefficient de partage d'une substance chimique entre deux phases non miscibles est le rapport des concentrations à l'équilibre du composé dans la phase organique apolaire et la phase aqueuse.

Le solvant organique couramment utilisés pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le 1-octanol.

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

$$\text{Log P} = \frac{\text{Concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{Concentration du composé en solution dans l'eau}}$$

La phase aqueuse est habituellement tamponnée à pH 7,4.

Log P, est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule.

Une valeur positive pour log P, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile.

Une valeur négative pour log P, ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile.

II.6. Model QSAR

Bien que l'étude des relations structure-activité ait commencé à la fin du 19eme siècle, ce n'est qu'au début des années 60 que les travaux de Corwin Hansch ont proposé un modèle mathématique pour corréler l'activité biologique et la structure chimique [50].

Aujourd'hui, l'utilisation de QSAR n'a cessé de progresser [51,52]. Elle est devenue indispensable en chimie pharmaceutique et pour la conception de médicaments, notamment dans le cas où la disponibilité des échantillons est limitée ou les mesures expérimentales sont dangereuses, longues et chères [53,54].

Sans l'utilisation de grands instruments analytiques, les résultats des études QSAR peuvent fournir des informations utiles pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent être alors utilisées dans la prédiction des activités biologiques de nouveaux composés ainsi que dans la conception de nouvelles structures [55].

II.6.1. Principe de QSAR

Le principe des méthodes QSAR (Etude quantitative des relations structure-activité) est, comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative la structure moléculaire, codée par des propriétés moléculaires appelées descripteurs, avec une activité biologique en utilisant des méthodes d'analyse de données [56].

Par ces relations nous pouvons développer des modèles prédictifs de la forme générale suivante :

$$\text{Activité} = f(\text{descripteurs moléculaires})$$

L'objectif de ces méthodes est alors d'analyser les données structurales afin de déterminer les facteurs influençant l'activité mesurée [57].

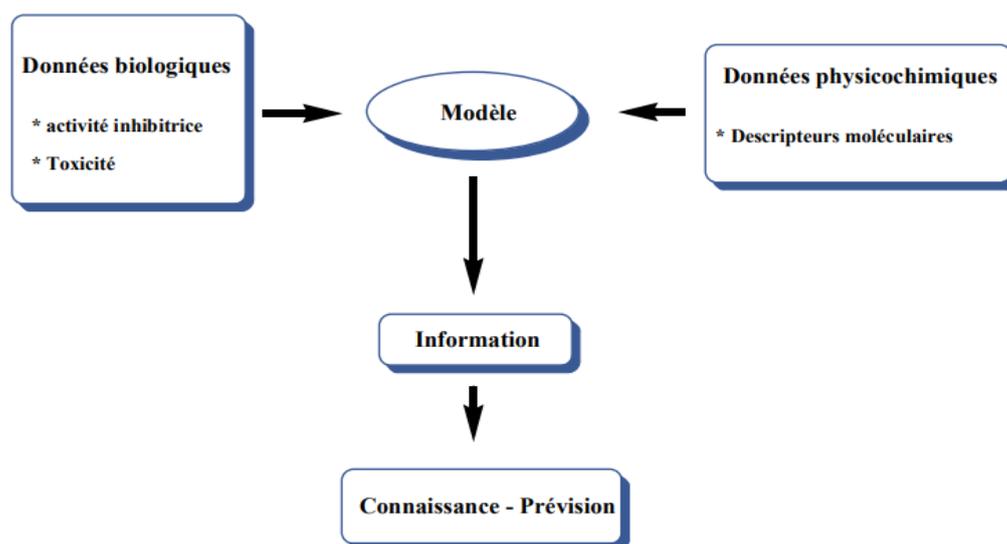


Figure II.8. : Présentation de la méthodologie de QSAR.

L'objectif d'une telle méthode est d'analyser les données structurales afin de détecter les facteurs déterminants pour la propriété /activité mesurée. Pour ce faire, différents types d'outils statistiques peuvent être employés :

- Les régressions multi-linéaires (MLR) [58],
- Régressions aux moindres carrés partielles (PLS) [59],
- Arbres de décision [60],
- Réseaux de neurones [61-63],
- Algorithmes génétiques [64].

Une fois cette relation est établie et validée, elle peut alors être employée pour la prédiction de la propriété /activité de nouvelles molécules, pour lesquelles les valeurs expérimentales ne sont pas disponibles. De tels modèles peuvent être également utilisés pour mieux comprendre les mécanismes et les modes d'action.

Il y a plusieurs raisons pratiques qui justifient l'utilisation des études QSAR [53].

- Pour prédire les propriétés de l'activité biologique et physico-chimiques par des Moyens rationnels.

- Economie sur le coût de développement de produits (exemple de l'industrie Pharmaceutique, des pesticides, des détergents,...etc.).
- Les prévisions pourraient réduire l'exigence de tests longs et coûteux pratiqués sur les animaux.

IV.6.2. 2D QSAR

Les analyses de 2D QSAR classiques (analyses de Hansch et Free Wilson) considèrent uniquement les structures en deux dimensions (2D). Les données utilisées pour former l'équation de QSAR sont représentées par un ensemble de matrice de chiffres dans lesquelles chaque ligne représente un composé et chaque colonne des propriétés physicochimiques (descripteurs). Dans le 2D-QSAR, il existe de nombreux descripteurs. Ceux qui sont le plus souvent utilisés sont Polarisabilité, réfractivité... . Un nombre important de valeur de constantes est collecté et un processus d'analyse statistique les exploitera pour trouver la relation entre les données biologiques et les descripteurs moléculaires [65].

Pour éviter que ces relations ne soient statistiquement non significatives ou en cas d'erreur ponctuelle, il faut appliquer la démarche suivante :

- le rapport composés/descripteurs doit être supérieur à 5,
- les descripteurs ne doivent pas corrélérer entre eux. Le degré d'intercorrélacion est évalué par le coefficient de corrélation r . Si $r \geq 0.97$, les descripteurs sont considérés comme fortement corrélés [66] et en pratique, ils seront alors enlevés dans le procédé de sélection.

II.6.3. Application de QSAR :

Il existe un grand nombre d'applications des modèles QSAR en milieu industriel, dans le domaine de la recherche universitaire, en économie, en prévision météorologique... etc [67].

Nous rapportons ci-dessous quelques applications possibles des modèles QSAR [68-70] :

- l'optimisation de l'activité pharmacologique, biocide ou pesticide.
- Conception des médicaments et de nombreux autres produits tels que les agents tensio-actifs, parfums, les colorants et les produits de la chimie fine.
- l'identification des composés dangereux aux premiers stades de développement.
- la prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.

- la sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que se soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.

IV.6.4. Outils et Méthodologie de QSAR :

II.6.4.1. Paramètres biologiques

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse. Les logarithmes inverses de l'activité ($\log 1/C$) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le tableau II.1 [71]

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

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

II.6.4.2. Descripteurs moléculaires

L'activité biologique ne peut pas être reliée directement à la structure moléculaire ; cette dernière est codée par des grandeurs qui représentent d'une manière quantitative les informations contenues dans la structure moléculaire telles que les caractéristiques physico-chimiques et structurales. Ces grandeurs sont appelées descripteurs [72].

Une fois ces derniers disponibles, il est possible d'établir des relations entre ceux-ci et une activité (ou propriété) à l'aide des outils de la modélisation [73]. On en dénombre aujourd'hui des milliers, qui peuvent être calculés ou obtenus de manière empirique ou non empirique. De nombreux logiciels ont été développés pour calculer les différents descripteurs moléculaires tels que : OASIS [74], ADAPT [75], CODESSA [76], DRAGON [77], HyperChem, etc.

Dans ce travail de thèse nous avons utilisé le logiciel HyperChem 8.03. et Gaussian09.

Voie ci quel que exemples sur des décepteurs moléculaire : Les nombres absolus et relatifs d'atomes ou groupement fonctionnels, volume moléculaire, masse moléculaire, E_{HMO} , E_{LUMO} .

II.6.4.3. Méthodes de modélisation des données :

L'élaboration de modèles QSAR n'est pas une chose facile. La première difficulté réside dans la différence d'échelles existant entre les données à corrélérer. La structure étant à une échelle moléculaire alors que les activités /propriétés à prédire sont à une échelle macroscopique. Un des problèmes importants réside également dans le traitement de données. En fait, de nombreux outils existent et il s'agit de trouver le moyen le plus adapté pour obtenir un modèle fiable à partir des données disponibles. L'analyse de la régression est l'outil le plus utilisé en modélisation QSAR. L'idée est de décrire et d'évaluer la relation entre une variable (dite variable à expliquer ou variable dépendante) souvent notée Y , et une (ou plusieurs) variable(s), dite(s) variable(s) explicative(s) ou indépendante (s) notée (s) X .

Les principaux outils statistiques pour obtenir un modèle sont :

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

Dans ce chapitre, nous présentons la régression linéaire ceci dit la régression linéaire multiple (MLR) utilisée pour élaborer les modèles QSAR.

II.6.5. Régression linéaire multiple

Une analyse de régression où la variable dépendante Y dépend linéairement de plusieurs variables indépendantes X_1, X_2, \dots, X_j est appelée régression linéaire multiple.

L'équation de régression linéaire multiple est de la forme :

$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_j)$ où $f(X_1, X_2, \dots, X_j)$ est une fonction linéaire de X_1, X_2, \dots, X_j [78].

Le modèle mathématique peut se présenter sous la forme :

$$Y^i = a + \sum_{j=1}^{j=p} b_j x_j^i \quad (20)$$

où b_j sont les coefficients de régression et a la constante de régression.

Considérons un modèle à N individus, p variables X_j , où Y_{obs} et Y_{calc} sont respectivement les valeurs observées et calculées de la propriété et \bar{Y} la valeur moyenne de la variable à expliquer.

II.6.5.1. Description de la méthode

La régression multilinéaire est la méthode la plus simple et la plus employée pour le développement de modèles prédictifs [79]. Elle repose sur l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre une variable dépendante Y (ici, la propriété) et une série de p variables indépendantes X_i (ici, les descripteurs). L'objectif est d'obtenir une équation de la forme suivante :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p + \varepsilon \quad (21)$$

où β_i sont les coefficients de la régression.

La détermination de l'équation (21) se fait alors à partir d'une base de données de n échantillons pour laquelle à la fois les variables dépendantes et la variable indépendante sont connues. Il s'agit donc de considérer un système de p équations.

$$Y_1 = \beta_0 + \beta_1 X_{1,1} + \beta_2 X_{2,1} + \dots + \beta_p X_{n,1} + \varepsilon_1$$

$$\cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot$$

$$\cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot$$

$$\cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot$$

$$\cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot$$

$$Y_2 = \beta_0 + \beta_1 X_{1,2} + \beta_2 X_{2,2} + \dots + \beta_p X_{n,2} + \varepsilon_2$$

$$Y_n = \beta_0 + \beta_1 X_{1,p} + \beta_2 X_{2,p} + \dots + \beta_p X_{n,p} + \varepsilon_n$$

où les résidus ε_i représentent l'erreur du modèle, constituée par l'incertitude sur la variable dépendante Y_i d'une part, sur les variables indépendantes x_i d'autre part, mais aussi par les informations contenues dans les variables indépendantes mais non exprimées via les variables dépendantes.

Ce système d'équations peut être écrit sous la forme matricielle suivante :

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ Y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & X_{1,1} & X_{2,2} & \dots & \dots & \dots & X_{1,p} \\ \cdot & \cdot & \cdot & & & & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & & & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & & & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & & & & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & & & & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & & & & \cdot \\ 1 & X_{n,1} & X_{n,2} & \dots & \dots & \dots & X_{n,p} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ \beta_n \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ \varepsilon_n \end{pmatrix}$$

la matrice $X(n,p)$ comporte dans sa première colonne un vecteur constitue uniquement de 1.

Ce vecteur correspond à la constante X_0 . La matrice X est alors de dimension $(n, p+1)$.

Le modèle s'écrit alors sous forme $Y = X b + \varepsilon$.

La méthode consiste alors à choisir les coefficients du vecteur β en faisant en sorte de minimiser la somme des carrés des écarts entre les valeurs prédites et les valeurs réelles sur l'intégralité de la base de données et ceci sous couvert de certaines hypothèses de départ.

En premier lieu, les variables indépendantes x_i , comme leur nom l'indique, sont supposées indépendantes entre elles et leur incertitude est négligeable. Ensuite, les différents échantillons y_i sont supposés indépendants entre eux. Enfin, par nature, la dépendance de y vis-à-vis des x_i est supposée linéaire.

La valeur prédite de la variable dépendante est alors :

$$\hat{Y} = \beta_0 + \hat{\beta}_1 X_{1,i} + \dots + \hat{\beta}_p X_{n,i} \quad (22)$$

Les résidus peuvent donc être définis comme la différence entre les valeurs prédites et observées de Y .

$$\varepsilon = Y_i - \hat{Y}_i \quad (23)$$

Il s'agit alors de trouver les coefficients $\hat{\beta}_i$ afin de minimiser la somme des carrés de ces résidus (RSS) pour l'intégralité de la base de données.

II.6.5.2. Confiance accordée aux résultats

La logique statistique nous conduit à effectuer des tests d'hypothèses, et à déterminer des intervalles de confiance autour des valeurs estimées. Successivement on va chercher a:

- tester la signification globale de la régression,
- tester l'hypothèse nulle $\beta_i=0$ et a calculer l'intervalle de confiance de β_i ,
- tester l'hypothèse nulle $\beta_0=0$ et a calculer l'intervalle de confiance de β_0 ,
- calculer la précision de l'estimation de y pour la moyenne et pour une observation individuelle.

II.6.5.3. Test de la signification globale de la régression

a. Coefficient de détermination (R^2)

Le coefficient de détermination R^2 est la mesure de degré de liaison entre Y_N et X_j . R^2 déterminé par différentes relations suivantes :

$$R^2 = \frac{ESS}{TSS} = \frac{TSS-RSS}{TSS} = 1 - \frac{RSS}{TSS} \quad (24)$$

Un bon ajustement correspondra à un R^2 proche de l'unité.

b. Coefficient de corrélation (R)

C'est le coefficient de corrélation de Bravais Pearson entre Y et Y' , c'est à dire entre valeurs observées et prédites par le modèle de régression, il est noté R , sa valeur variée entre 0 et 1.

c. Test Fisher-Snedecor (F)

Le test Fisher permet de justifier la liaison globale entre Y_n et X_n , une version dérivée de cet indicateur peut juger du degré de pertinence des variables du modèle. Il s'agit de vérifier pour chaque variable X_j si, lorsqu'on passe du modèle complet à p prédicateurs au modèle simplifié obtenu en t mesure en fait l'apport marginal de variable X_j à l'explication de Y_n .

On peut définir quelques paramètres utilisés dans la régression.

$$\text{Somme des carrés totaux : } TSS = \sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2 \quad (25)$$

$$\text{Somme des carrés expliqués : } ESS = \sum(Y_{cal} - \bar{Y})^2 \quad (26)$$

$$\text{Somme des carrée résiduels : } RSS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2 \quad (27)$$

Ainsi, $TSS = ESS + RSS$

F peut s'écrire comme suit :

$$F = \frac{ESS}{P} \frac{n-p-1}{RSS} \quad (28)$$

La forme de l'équation (28) représente le nombre de degrés de liberté associé avec chaque paramètre. Le *ESS* associé avec p degrés de liberté et le *RSS* associé $n-p-1$ degrés de liberté.

Le test de Fisher mesure le rapport entre la variance de la variable dépendante expliquée et non expliquée par le modèle de régression. En d'autres termes le test Fisher permet de tester l'hypothèse nulle selon laquelle chaque b est significativement différent de zéro, ce qui est signe d'une relation évidente entre la variable expliquée et les variables explicatives.

Intuitivement, nous rejeterons l'hypothèse nulle lorsque la somme des carrés expliquée par la régression est grande. En d'autres termes, la région critique de ce test est de la forme ($F >$ seuil). Si la quantité F observée dépasse le seuil, on rejette l'hypothèse H_0 dans le cas contraire, on conserve H_0 .

Pour éviter de raisonner sur F , le programme fournit la p -value associée au F observe.

La p -value est le niveau de significativité du test de Fisher-Snedecor, c'est-à-dire la probabilité de dépasser le F observe si l'hypothèse nulle est vraie. On compare la p -value au risque α choisi (par exemple $\alpha=0.05$).

Si $p\text{-value} \leq \alpha$, alors on rejette l'hypothèse nulle $\beta_1 = \dots = \beta_p = 0$.

Ces résultats permettent d'interpréter les tables d'analyse de variance complètes fournies par tout logiciel mettant en œuvre la régression linéaire. La table II.2 complète est du type suivant :

Tableau II.2 : Table d'analyse de variance.

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carrés moyens
Expliquée	$ESS = \sum(Y_{cal} - \bar{Y})^2$	p	$EMS = \frac{ESS}{p}$
Résiduelle	$RSS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2$	$n - p - 1$	$RMS = \frac{RSS}{n - P - 1}$
Totale	$TSS = \sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2$	$n - 1$	

c. Ecart type (s)

L'écart type (s) est un autre paramètre habituellement rapporté; il indique dans quelle mesure la fonction de régression prédite les données observées, ce paramètre est donnée par:

$$s = \sqrt{\frac{RSS}{n-p-1}} \quad (29)$$

Dont p est le nombre de variables indépendants.

d- Coefficient de prédiction (Q^2)

Si R^2 est une mesure de la justesse de la corrélation, Q^2 est une mesure de la justesse de la prédiction. Il mesure la capacité prédictive d'un modèle et donné par :

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (30)$$

II.6.6. Validations des modèles

Quel que soit le but ultime du modèle QSAR, il doit être obligatoirement validé avant d'être interprété ou utilisé à fins prédictives. Il existe différentes solutions pour s'assurer de validité d'un modèle. La validation croisée *LOO* (leave-one-out) est un processus qui permet de tester la précision prédictive d'un modèle, cette méthode basée sur le calcul de quelques paramètres statistiques tels que : la somme des carrée résiduels RSS ($PRESS$), Somme des carrés totaux TSS , qualité d'ajustement R^2_{adj} , coefficient de corrélation de validation croisée R^2_{CV} , la validation standard des erreurs de prédiction (S_{PRESS}) et l'erreur de prédiction (PE). Ces paramètres statistiques sont calculés à partir des relations suivantes :

$$PRESS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2 \quad (31)$$

$$TSS = \sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2 \quad (32)$$

$$R^2_{adj} = (1 - r^2) \left(\frac{n-1}{n-p-1} \right) \quad (33)$$

$$R^2_{CV} = 1 - \frac{PRESS}{TSS} \quad (34)$$

$$S_{PRESS} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (35)$$

$$PE = 0.6745 (1 - r^2) / \sqrt{n} \quad (36)$$

Références bibliographiques

- [1] C. Larive, Ecole nationale des ponts et chaussees, **1997**.
- [2] A. Hamdouch.M.-H. Depret, (**2008**).
- [3] F. Lerbet-Sereni, *Expériences de la modélisation, modélisation de l'expérience*, Editions L'Harmattan, **2004**.
- [4] E. Cancès; C. Le Bris.Y. Maday, *Méthodes mathématiques en chimie quantique. Une introduction*, Springer Science & Business,**2006**.
- [5] J.Hladik; M.Chrysos; P.-E.Hladik.L.U.Ancarani, *Mécanique quantique*, Masson, **1997**.
- [6] M. Born.J.R. Oppenheimer, *Ann. Physik.* 84 (**1927**) 457.
- [7] J.C. Slater, *Physical Review.* 34 (**1929**)1293.
- [8] J.C. Slater, *The self-consistent field for molecules and solids*, McGraw-Hill NewYork, **1974**.
- [9] W. Pauli, *Z. Physik.* .31 (**1925**) 765.
- [10] C.C. Roothan, *C.C. Roothan, Rev. Mod. Phys.* 23 (**1951**) 6989.
- [11] C.Piron, *Mécanique quantique:Bases et applications*, PPUR presses polytechniques,**1998**.
- [12] L.R. Domingo; E.Chamorro.P.Perez, *J.Org. Chem.* 734615.
- [13] A.D. Becke, *The Journal of Chemical Physics.* 98 (**1993**) 5648.
- [14] C. Lee; W. Yang.R. Parr, *Phys. Rev. A.* 38 (**1988**) 3098.
- [15] P. Hohenberg.W. Kohn, *B864.* (**1964**).
- [16] W. Kohn, *phys. Chem.* 100 (**1996**) 12974.
- [17] H. Dugas, *Aspects théoriques et pratiques, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal.*(**1996**).
- [18] D.H. Andrews, *Physical Review.* 36 (**1930**) 544.
- [19] C. Hetényi; U. Maran.M. Karelson, *Journal of chemical information and computer sciences.* 43 (**2003**)1576.
- [20] G.M. Keseru.D.K. Menyhárd, *Biochemistry.* 38 (**1999**) 6614.
- [21] R.H. Holm; P. Kennepohl.E.I. Solomon, *Chemical Reviews.* 96 (**1996**) 2239.
- [22] I. Bremner, *The American journal of clinical nutrition.* 67 (**1998**) 1069.

- [23] T. Magali, thèse de doctorat, Université de Montpellier I, U.F.R.DE Medecine, France **2004**.
- [24] N.L. Allinger, in: V. Gold, D. Bethell (Eds.), *Advances in Physical Organic Chemistry*, Academic Press, 1976, p.1.
- [25] D.C. Young, *Computational chemistry- A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, New York, **2001**.
- [26] U. Burkert.N.L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, **1982**.
- [27] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition*, Librairie de L'Université de Montréal, **1996**.
- [28] N.L. Allinger, *Journal of the American Chemical Society*. 99 (**1977**) 8127.
- [29] N.L.Allinger;Y.H.Yuh.J.H.Lii, *Journal of the American Chemical Society*.111 (**1989**) 8551.
- [30] N.L.Allinger;K.Chen.J.-H.Lii, *Journal of Computational Chemistry*.17(**1996**) 642.
- [31] G.B. Jones.B.J. Chapman, *Synthesis*. 1995 (**1995**) 475.
- [32] A. Hocquet.M. Langgård, *Molecular modeling annual*. 4 (**1998**) 94.
- [33] S. Weiner; P. Kollman; D. Nguyen.D. Case, *J. Comput. Chem.* 7 (**1986**) 200.
- [34] P.K. Weiner.P.A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry*. 2 (**1981**)287.
- [35] D. Jackson, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* 85 (**1988**)17.
- [36] J. Smith.M. Karplus, *Journal of the American Chemical Society*. 114 (**1992**)801.
- [37] W.F. Van Gunsteren.M. Karplus, *Macromolecules*. 15 (**1982**)1528.
- [38] B.R. Brooks; R.E. Bruccoleri; B.D. Olafson; D.J. States;S. Swaminathan.M. Karplus, *Journal of Computational Chemistry*. 4 (**1983**) 187.
- [39] F.Tristram; V.Durier.G.Vergoten, *Journal of Molecular Structure :THEOCHEM*. 378 (**1996**) 249.
- [40] T.A. Halgren, *Journal of computational chemistry*. 17 (**1996**) 490.

- [41] A.K. Rappe; C.J. Casewit; K.S. Colwell; W.A. Goddard.W.M. Skiff, *Journal of the American Chemical Society*. 114 (1992)10024.
- [42] BIOSYM Technologies Inc. and Molecular Simulations Inc. agree to merge.
- [43] D.F.Mierke; O.E.Said Nejad; P.W.Schiller; M.Goodman, *Biopolymers*.29 (1990) 179.
- [44] A. Hinchliffe, *Molecular Modeling for Beginners*, JohnWiley & Sons Ltd, United Kingdom, 2008.
- [45] J. Wang, X.Q. Xie, T. Hou, X. Xu, *J. Phys. Chem.* 111 (2007) 4443.
- [46] S. Qaneinasab, Z. Bayat, *J. Chem. Pharm. Res.* 3 (2011) 561.
- [47] G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, Marcel Dekker, New York, 1995.
- [48] S. Belaidi, A.Dibi, and M.Omari, A conformational exploration of dissymmetric macrolides antibiotics, *Turkish Journal of Chemistry*. 26 (2002) 491.
- [49] T. Ooi, M. Oobatake, G. Nemethy and H. A. Scheraga, Accessible surface areas as a measure of the thermodynamic parameters of hydration of peptides, *Proc Natl Acad Sci USA*. 84 (1987) 3086.
- [50] A. K. Debnath, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 1 (2001) 187.
- [51] M. Grover, B. Singh, M. Bakshi, S. Singh, *Pharmaceutical Science & Technology Today*. 3 (2000) 50.
- [52] M. Grover, B. Singh, M. Bakshi, S. Singh, *Pharmaceutical Science & Technology Today*. 3 (2000) 28.
- [53] T. I. Oprea, "Chemo informatics in Drug Discovery" Ed. WILEY-VCH Verlag.Allemagne, 2005.
- [54] E. A. Reka ; P. N. Kourounakis "Chemistry and Molecular Aspects of Drug Design and Action" Ed. Taylor & Francis Group, LLC. Etats Unies, 2008.
- [55] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, "Combinatorial Library Design and Evaluation: Principles, Software Tools, and Applications in Drug Discovery" Ed. Marcel Dekker, Inc.Etats Unies, 2001.

- [56] F. Li, H. Wu, L. Li, X. Li, J. Zhao, W. J. G. M. Peijnenburg, *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 80 (2012) 273.
- [57] A. Srinivas Reddy, S. Kumar, R. Garg, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 28 (2010) 852.
- [58] J. Ghasemi, S. Saaidpour, S.D. Brown, *Journal of Molecular Structure*. (Theochem), 805 (2007) 27.
- [59] P. Geladi, B.R. Kowalski, *Analytica Chimica Acta* 185 (1986) 1.
- [60] A.J. Myles, R.N. Feudale, Y. Liu, N.A. Woody, S.D. Brown, An introduction to decision tree modeling, *Journal of Chemometrics*. 18 (2004) 275.
- [61] A.F. Duprat, T. Huynh, G. Dreyfus, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 38 (1998) 586.
- [62] I.V. Tetko, A.E.P. Villa, D.J. Livingstone, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*.36 (1996) 794.
- [63] J. Gasteiger, J. Zupan, *Angewandte Chemie*. 32 (1993) 503.
- [64] R. Leardi, Genetic algorithms in chemometrics and chemistry: a review *Journal of Chemometrics*.15 (2001) 559.
- [65] R. B. Silverman, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action." 2nd ed. 2004, USA: Elsevier.
- [66] N. Trinajstić, S. Nikolić, S. C. Basak, I. Lukovits, *Environmental Research*. 12(2001) 31.
- [67] T. Puzyn, J. Leszczynski, M. T. D. Cronin, « Recent advances in QSAR studies- Methods and applications » *Springer Dordrecht Heidelberg London New York*, 2010.
- [68] M. Tichý, *Science of the Total Environment*. 109 (1991) 407.
- [69] B. Peric, J. Sierra, E. Martí, R. Cruañas, M. A. Garau, *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 115 (2015) 257.
- [70] O. M. Bautista-Aguilera, G. Esteban, I. Bolea, K. Nikolic, D. Agbaba, I. Moraleda, I. Iriepa, A. Samadi, E. Soriano, M. Unzeta, J. Marco-Contelles, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 75 (2014) 82.

- [71] C. D. Selassie, "History of quantitative Structure-Activity relationships", in *Book "History of quantitative Structure-Activity relationships"*, D. J. Abraham, Editor. 2003, John Wiley & Sons, Inc.: California.
- [72] N. L. Mai, Y-M Koo, *Biochemical Engineering Journal*. 87 (2014) 33.
- [73] J. Wu, Y. Wang, Y. Shen, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 131 (2014) 22.
- [74] O. Mekenyan, D. Bonchev, *Acta pharmaceutica jugoslavica*. 36 (1986) 225.
- [75] R. Guha, J. R. Serra, P. C. Jurs, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 23 (2004) 1.
- [76] A. R. Katritzky, V. S. Lobanov, M. Karelson, « Manuel du logiciel CODESSA » *Gainesville, FL. University of Florida*. 1994.
- [77] R. Todeschini, Milano Chemometrics and QSPR Group, Talete srl, Milan, Italy. (http://www.talete.mi.it/products/dragon_description.htm).
- [78] Y. Dodge, *Statistique Dictionnaire encyclopédique*, Springer-Verlag France, Paris, 2007.
- [79] I. Charif, *Elaboration des corrélations quantitatives structure-activité des acides carbonés. Etude théorique des effets de solvants sur les équilibres libres céto-énoliques des composés b-dicarbonyles cycliques*, Thèse de doctorat, Université de Tlemcen, 2012.63

CHAPITRE III

Etude des propriétés structurales,

électroniques et de la relation

structure-propriétés de 1,2,5-

thiadiazole et ses dérivés

III.1. Introduction

La modélisation moléculaire est devenue une pratique courante dans de nombreux domaines scientifiques et techniques et en particulier en Chimie. Elles s'imposent souvent lorsque l'expérience réelle est trop difficile, trop dangereuse, trop coûteuse, trop longue ou trop rapide, éthiquement inacceptable, ou même impossible à réaliser.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules [1].

Il existe de nombreuses méthodes de chimie théorique ayant pour but de déterminer des propriétés physiques ou chimiques de molécules isolées, que ce soient des propriétés thermodynamiques comme des enthalpies de liaison, des énergies relatives de différents conformères, ou des simulations de spectres infrarouge, Raman ou électronique. On peut différencier deux grandes classes de méthodes de simulation : d'une part les méthodes de chimie quantique qui permettent de déterminer avec précision les propriétés électroniques des molécules, d'autre part les méthodes de mécanique moléculaire qui sont basées sur des paramètres empiriques qui permettent notamment de déterminer les paramètres structurales et d'autre part ces méthodes permettent de calculer les paramètres physicochimiques utilisés dans l'étude QSAR [2].

III.2. Méthodes de calcul utilisées

Les molécules ont été optimisées initialement par logiciel HyperChem 8.03. Les structures de 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés; d'abord ont été optimisées par la mécanique moléculaire, champ de force MM + à l'aide de l'algorithme Polak-Ribière avec pour critère une racine du carré moyen du gradient égale à 0,01 kcal. mol⁻¹. Les structures obtenues ont été ré-optimisées en utilisant la méthode AM1 [2].

Dans l'étape suivante, une étude parallèle a été faite en utilisant le logiciel Gaussian09 [3], avec les différentes méthodes de calcul suivantes : HF/6-311++G (3d,3p), HF/CC-PVTZ B3LYP/6-311++ G(3d,3p), B3LYP /CC-PVTZ, MP2/6-311++G (3d,3p) et MP2/CC-PVTZ.

Le calcul des propriétés QSAR a été effectué par le module "propriétés QSAR" de logiciel HyperChem 8.03. [4] Ces propriétés sont basées sur des calculs empiriques.

III.3. Etude des propriétés structurales et électroniques du noyau de 1,2,5-thiadiazole :

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

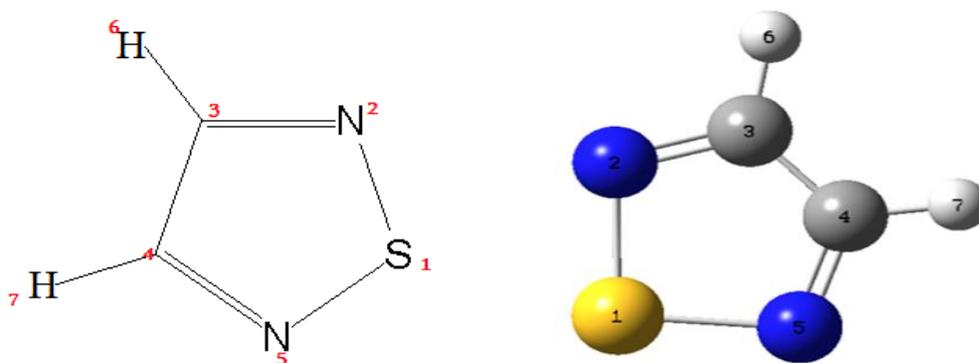


Figure III.1 : Noyau de base de 1,2,5-Thiadiazole.

L'objectif de notre étude est de calculer les caractéristiques structurales et électroniques avec des différentes méthodes de calcul théorique et d'obtenir une éventuelle similitude entre les résultats de calcul obtenus et les résultats expérimentaux [5].

Pour choisir la meilleure méthode de calcul pour les dérivés de 1,2,5-thiadiazole, nous faisons une soustraction entre les valeurs expérimentales (présentées dans le tableau III.1) et les valeurs obtenues pour chaque méthode de calcul, appliquant sur les paramètres suivants :

- Les distances
- Les angles de valence

Puis, nous faisons la moyenne des résultats de soustraction pour chaque paramètre comme il est présenté dans les tableaux.

Tableau III.1 : Résultats de calcul des longueurs des liaisons, les angles de valence de 1,2,5-thiadiazole.

			6-311G++(3d, 3P)			cc-pVDZ		
Paramètres			ab initio/ HF	ab initio/ MP2	DFT/ B3LYP	ab initio/ HF	ab initio/ MP2	DFT/ B3LYP
Exp. ^[3]								
Longueur de liaison (Angstrom)	N2-C3	1.327	1.2860	1.3480	1.3201	1.2830	1.3440	1.3200
	N2-S1	1.6296	1.6180	1.6280	1.6390	1.6250	1.6320	1.6480
	C3-C4	1.4167	1.4320	1.4040	1.4210	1.4330	1.4020	1.4210
	C3-H6	1.0805	1.0710	1.0780	1.0800	1.0720	1.0791	1.0810
Angle de valence (degré)	C3-N2-S1	106.510	108.233	106.097	106.8410	108.157	105.6160	106.6610
	N2-C3-C4	113.770	112.955	113.869	113.8050	113.137	114.2500	114.1070
	N2-C3-H6	119.960	121.196	119.150	120.0730	121.193	119.2720	120.0510
	N2-S1-N5	99.440	97.6214	100.066	98.7060	97.410	100.2660	98.4630
Les longueurs des angles de torsion	N2-S1-N5-C4	-	0	0	0	0	0	0
	S1-N5-C4-C3	-	0	0	0	0	0	0
	N5-C4-C3-N2	-	0	0	0	0	0	0
	S1-N2-C3-C4	-	0	0	0	0	0	0
	H6-C3-C4-H7	-	0	0	0	0	0	0
	H6-C3-C4-N5		0	0	0	0	0	0
	N2-C3-C4-H7		0	0	0	0	0	0
	H6-C3-N2-S1		180	180	180	180	180	180
	H7-C4-N5-S1		180	180	180	180	180	180
N5-S1-N2-C3		180	180	180	180	180	180	

Tableau III.2 : Les charges nettes atomiques de 1,2,5-thiadiazole.

Atomes	HF/6-311++ G (3d,3p)	B3LYP/6-311 ++G (3d, 3p)	MP2/6-311++G (3d, 3p)
S1	0,853	0.853	0,895
N2	-0,650	-0,617	-0,660
C3	0,036	-0,017	0,015
C4	0,036	-0,017	0,015
N5	-0,650	-0,617	-0,660
H6	0,188	0,207	0,197
H7	0,188	0,207	0,197

Tableau III.3 : Comparaison entre les valeurs expérimentales des écarts des distances et angles de valences et les valeurs d'ab-initio,DFT (avec différentes bases).

Bases	ab-initio/HF		ab-initio/MP2		DFT/B3LYP	
	6-311++ G(3d,3p)	cc-PVTZ	6-311++ G (3d,3p)	cc-PVTZ	6-311++ G(3d,3p)	cc-PVTZ
L'écart des distances	0,01915	0,0181	0,0093	0,0091	0,0053	0,0115
L'écart des angles de valence	1,3984	1,3859	0,4871	0,7220	0,3035	0,3891

Ces valeurs distinctives jaunes dans le tableau III.3 (0,0053 et 0,3035) représentent les moyennes des écarts entre les distances et les angles de valence respectivement.

Les résultats théoriques que nous avons obtenus par les différentes méthodes de calcul MP2, HF et DFT sont en meilleur accord avec les données expérimentales. Les valeurs des charges atomiques calculées par la méthode ab-initio sont similaires à celles calculées par la méthode DFT. La géométrie de 1,2,5-thiadiazole est plane dont les angles dièdres du cycle dans cette molécule sont nuls.

Les résultats obtenus par la méthode **DFT** sont proches des résultats expérimentaux, donc on peut déduire que la méthode DFT avec la base **6-311++G(3d,3p)** est la meilleure méthode pour calculer notre étude sur les propriétés structurales et électroniques de la molécule de **1.2.5-thiadiazole**.

Les atomes N2, C3, C4 et N5 ont des charges négatives (Tableau III.2) ce qui privilégie l'attaque électrophile, tandis que l'atome S1 a une charge positive ce qui privilégie l'attaque nucléophile.

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

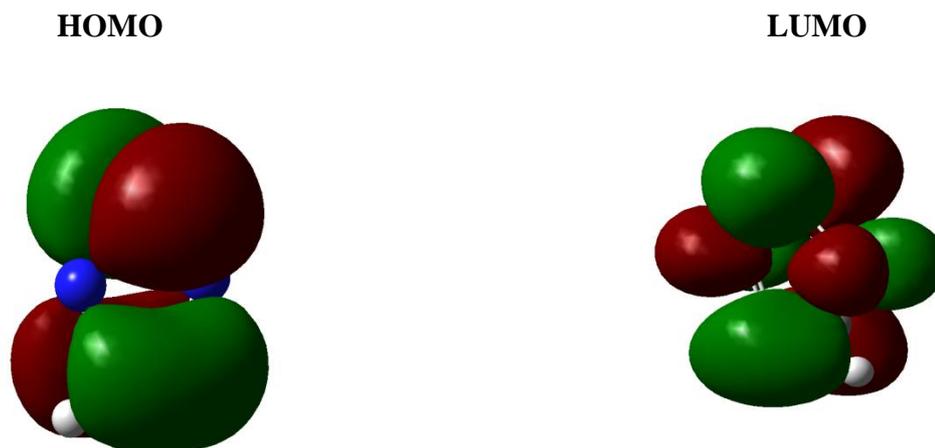


Figure III.2: Les orbitales frontières HOMO et LUMO du noyau de base 1,2,5-thiadiazole.

III.4. Etude de l'effet de MESP sur le squelette de noyau de base 1,2,5-thiadiazole :

Le potentiel électrostatique moléculaire MESP donne des informations sur les régions moléculaires qui sont préférées ou évitées par un électrophile ou un nucléophile. Tout système chimique crée un potentiel électrostatique autour de lui-même.[6]

MESP est un facteur important par lequel nous pouvons confirmer la répartition de la région du potentiel électrostatique de la taille et la forme des molécules ainsi que la physiologie totale des molécules [7].

La figure III.3 nous montre par les différentes couleurs les sites de l'attaque sur le noyau de 1,2,5-thiadiazole.

-la couleur rouge-jaune qui entoure les atomes d'azote, caractérise la région nucléophile "riche en électrons" qui accepte l'attaque électrophile, par contre la couleur bleue qui entoure les deux hydrogènes signifie que cette région est électrophile "pauvre en électrons" subie l'attaque nucléophile.

-la couleur verte qui entoure l'atome de soufre et les deux carbones, caractérise la région neutre.

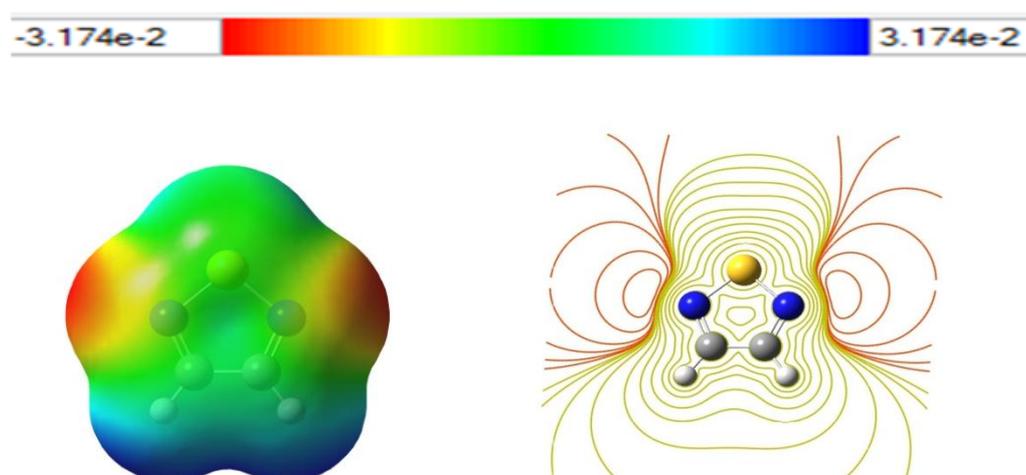
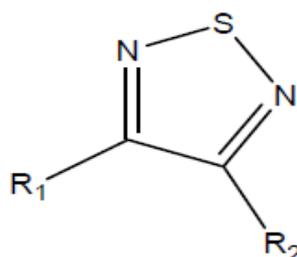


Figure III.3. 3D MESP surface Map et 2D MESP contour Map pour 1,2,5-thiadiazole.

III.5. Etude de l'effet de la substitution sur le noyau de base de 1,2,5-thiadiazole :

Pour avoir l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques et leur incidence sur la stabilité et la réactivité chimique de la molécule étudiée, deux séries de molécules substituées ont été étudiées (figure III.4). La première série comporte des molécules substituées par des substituants électro-donneurs (méthyles et éthyles) et la deuxième série comporte des molécules substituées par des substituants électro-attracteurs (cyanure et chlore).



Series 1

A1	$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$
A2	$R_1 = R_2 = \text{CH}_3$
A3	$R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, R_2 = \text{H}$
A4	$R_1 = R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$

Series 2

B1	$R_1 = \text{CN}, R_2 = \text{H}$
B2	$R_1 = R_2 = \text{CN}$
B3	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Cl}$
B4	$R_1 = R_2 = \text{Cl}$

Figure III.4. Représentation des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Le tableau III.4 présente les valeurs calculées de différents paramètres énergétiques tels que la chaleur de formation H_f , le moment dipolaire μ , HOMO (orbitale moléculaire plus haute occupée), LUMO (orbitale moléculaire plus basse occupée) et la différence ΔE entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO.

Les paramètres HOMO, LUMO, ΔE et μ ont été calculés par la méthode DFT (B3LYP 6-311G++(3d,3p) en utilisant le logiciel Gaussian 09, par contre la chaleur de formation a été calculée par la méthode semi-empirique AM1 avec l'utilisation de logiciel HyperChem 8.03.

Tableau III.4: Résultats de calcul des paramètres énergétiques et le moment dipolaire des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Composé	Systems	Heat of formation (Kcal/mol)	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	ΔE (a.u.)	μ (D)
X	1,2,5thiadizole	49.676	-0.286	-0.073	0.213	1.541
A1	3-methyl -1,2,5thiadizole	42.016	-0.272	-0.064	0.208	2.174
A2	3,4-dimethyl-1,2,5thiadizole	34.834	-0.260	-0.055	0.205	2.621
A3	3-ethyl-1,2,5thiadizole	35.820	-0.272	-0.065	0.207	2.167
A4	3,4 diethyl-1,2,5thiadizole	22.992	-0.259	-0.057	0.202	2.567
B1	3-cyano-1,2,5thiadizole	86.906	-0.307	-0.108	0.199	3.027
B2	3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole	126.634	-0.324	-0.132	0.192	4.793
B3	3-chloro-1,2,5thiadizole	44.954	-0.283	-0.083	0.200	0.835
B4	3,4-dichloro-1,2,5thiadizole	41.102	-0.282	-0.089	0.193	0.277

HOMO, LUMO et μ calculés par la méthode DFT/ B3LYP cc- pVDZ

ΔH_f : chaleur de formation calculée par la méthode AM1.

LUMO : orbitale moléculaire la plus basse inoccupée.

HOMO : orbitale moléculaire la plus haute occupée.

ΔE : gap énergétique $E_{HOMO}-E_{LUMO}$.

μ : moment dipolaire.

III.5.1. Effet d'un substituant électro-donneur (méthyle et éthyle) :

La chaleur de formation est diminuée approximativement de 8 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement méthyle et 14 kcal/mol pour chaque addition d'un groupement éthyle.

Nous remarquons à chaque addition d'un groupe alkyl que la polarité augmente par rapport du noyau de base, et la dérivée la plus polaire est le composé A2 (tableau III.4) avec moment dipolaire $\mu = 2.621\text{D}$, il est plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées.

Tableau III.5: Valeurs des charges de NBO de 1,2,4-thiadiazole et ses dérivés (série 1).

Composé	T	A1	A2	A3	A4
S1	0.853	0.835	0.822	0.843	0.832
N2	-0,617	-0,631	-0,628	-0,632	-0,629
N5	-0,617	-0,611	-0,628	-0,614	-0,629
C3	-0,017	0.155	0.164	0.159	0.168
C4	-0,017	-0,008	0.164	-0,008	0.168
C-methyl-3	-	-0,603	-0,602	-	-
C-methyl-4	-	-	-0,0602	-	-
C-ethyl 3	-	-	-	-0,409	-0,410
C-ethyl 4	-	-	-	-	-0,410

Quand l'écart énergétique **HOMO-LUMO** est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, ce qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique **HOMO-LUMO** est faible, à pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle et plus réactive, ceci est gouverné par le principe de **HSAB** (*Hard Soft Acide and Base*) [8].

L'aspect important de la théorie des électrons frontières est l'accent mis sur les orbitales moléculaires les plus hautes occupées et les plus basses vacantes (HOMO et LUMO), au lieu de penser à la densité électronique totale dans un nucléophile, nous devrions penser à la localisation de l'orbitale HOMO parce que les électrons de cette orbitale sont plus libres à participer à la réaction. De même, la théorie des orbitales frontières prédit qu'un site où la plus basse orbitale inoccupée est localisée est un bon site électrophile.

Le composé A4 (3,4 diethyl-1,2,5thiadizole) présente comme le plus faible gap HOMO-LUMO égale (0.202 u.a) (tableau III.4), donc il est le plus actif chimiquement et la charge positive la plus importante se trouve sur le soufre S1 (0.832) donc il est le plus privilégié de recevoir des attaque nucléophile. L'azote N2 et N5 présentent la charge négative la plus importante (-0.629), donc ils sont les plus privilégié pour subir une attaque électrophile (tableau III.5).

Nous remarquons que l'énergie de l'HOMO est augmentée par rapport au noyau de base après chaque addition de groupe éthyle. Par exemple : le composé A3 a $E_{\text{HOMO}} = -0.272 \text{ a.u.}$ et après 2^{eme} addition de groupe éthyle (composé A4) $E_{\text{HOMO}} = -0.259 \text{ a.u.}$

Il y a une similitude si nous comparons la distribution des charges nettes sur les atomes (tableau III.5) et localisation des orbitales HOMO et LUMO (figure III.5).

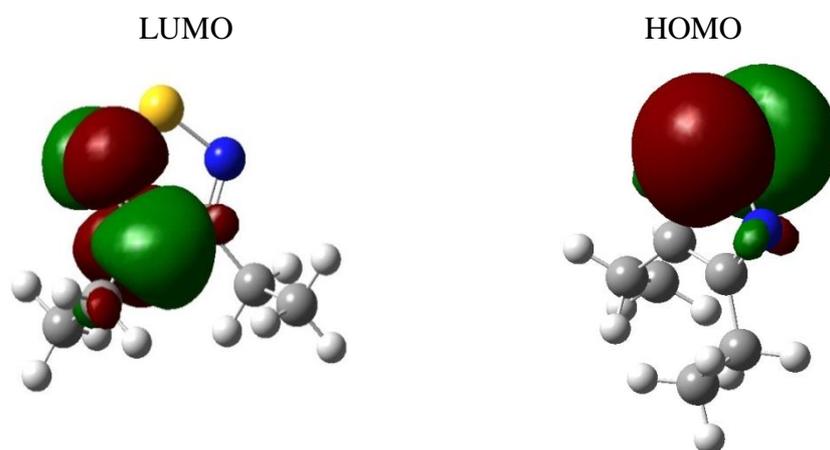


Figure III.5 : Les orbitales frontières HOMO et LUMO du composé A4.

III.5.2. Effet d'un substituant électro-attracteurs (chlore etcyanure)

Dans ce travail, nous avons également étudié l'effet de substitution des substituants électro-attracteurs (cyanure et chlorure) sur la stabilité et la réactivité chimique des 1,2,5-thiadiazole.

La chaleur de formation diminue approximativement de 5 et 8 Kcal/mol pour chaque addition d'un groupement chloro et dichloro respectivement.

Cette chaleur de formation augmente approximativement de 37 et 80 Kcal/mol pour chaque addition d'un groupement cyano et dicyano respectivement.

Nous remarquons à chaque addition d'un chlore ou deux chlorures que la polarité

diminue par rapport du noyau de base ; elle est remarquable pour le composé 3,4-dichloro-1,2,5-thiadiazole (B4) $\mu=0.277D$ ce qui signifie que ce dernier est le moins polaire parmi tous les autres dérivés de série B ; il est plus soluble dans les solvants apolaires.

Par contre, elle augmente pour le composé B1 (3-cyano-1,2,5-thiadiazole) $\mu=3.027D$ et le composé B2 (3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole) $\mu=4.793D$, la dérivée la plus polaire est le composé B2, il est plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivées .

Tableau III.6: Valeurs des charges de NBO de 1,2,4-thiadiazole et ses dérivés (série 2).

Composé	T	B1	B2	B3	B4
S1	0.853	0.906	0,951	0.861	0.874
N2	-0,617	-0,574	-0,561	-0,629	-0,615
N5	-0,617	-0,602	-0,561	-0,597	-0,615
C3	-0,017	0.016	0,063	0.107	0.093
C4	-0,017	0.037	0,063	-0,017	0.093
Chloro-3	-	-	-	0.058	0.085
Chloro-4	-	-	-	-	0.085
C-cyamide-3	-	0.262	0,250	-	-
N-cyamide-3	-	-0,265	-0,228	-	-
C-cyamide-4	-	-	0,250	-	-
N-cyamide-4	-	-	-0,228	-	-

Dans les dérivés de 1,2,5-thiadiazole mono-substitués du cyanure et du chlorure, le 3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole (composé **B2**) est prévu pour être plus réactif chimiquement, ce composé présente un faible gap énergétique HOMO-LUMO (**0.192**) (tableau III.4).

Le soufre S1 dans le le3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole présente une charge positive maximale (0,951), cet atome est privilégié pour subir une attaque nucléophile (tableau III.6).

Les orbitales frontières HOMO et LUMO de l'état fondamental du composé B2 sont représentés dans la figure III.6.

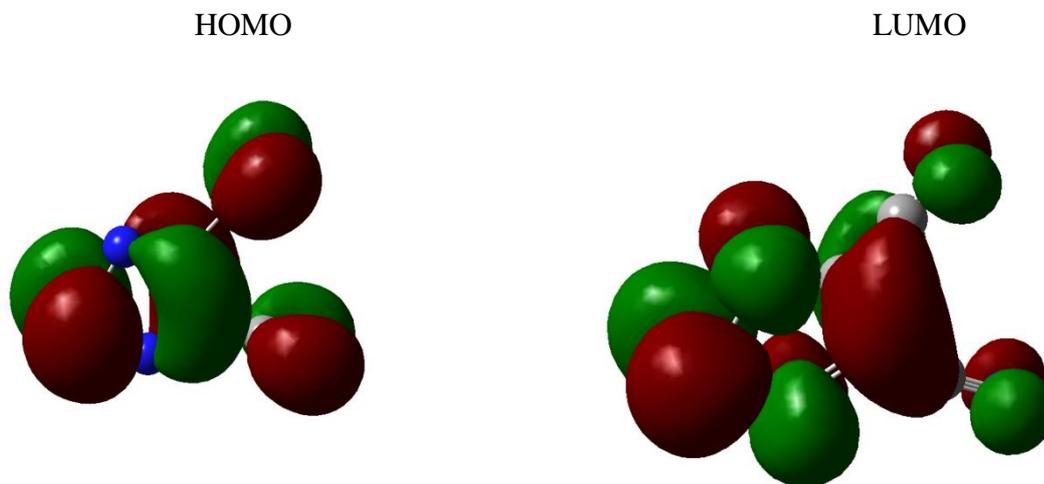


Figure III.6. : Les orbitales frontière HOMO et LUMO du composé B2.

III.6. Etude de la relation structure-propriétés d'une série des molécules bioactives des dérivés de 1,2,5-thiadiazole

III.6.1. Sélection d'une série bioactives de 1,2,5-thiadiazole

Plusieurs techniques *in silico* sont utilisés dans le processus de la découverte et la conception des médicaments. La principale technique est les méthodes QSAR, qui étudient les relations qualitatives et quantitatives des structure-activité (SAR/QSAR) [9-12].

QSAR sont des tentatives pour corréliser entre les paramètres physico-chimiques et quantiques de la structure chimique et leur activité biologique. La reconnaissance que les propriétés ont un effet majeur sur la réalisation d'expériences biologiques de recherche de médicament. La faible solubilité, la mauvaise perméabilité ou la stabilité dans le milieu d'essai modifie les données biologiques utilisées pour élaborer relations structure-activité (SAR), un aspect clé de la découverte de médicaments. Les biologistes utilisent des données de propriété pour optimiser les essais biologiques, et dans les voies *in vivo* de l'administration.

Ainsi, les propriétés de la drogue comme sont devenus importants pour la découverte de la recherche biologique. La sélection d'un médicament donne l'idée que certaines propriétés des composés sont plus avantageuses par rapport à d'autres pour avoir des produits médicamenteux réussis. Ce terme est devenu couramment utilisé en suivant

le travail essentiel de Lipinski et ses collègues. Leurs travaux ont examiné les propriétés structurales qui influent sur les propriétés physicochimiques de la solubilité et de la perméabilité et leur effet sur l'absorption orale du médicament. Le terme propriété drug-like est lié à toutes les propriétés qui affectent l'ADME / Tox.

Un objectif important de cette étude était d'évaluer le domaine physico chimique des dérivés de 1,2,5-thiadiazole rapportés dans la littérature à une activité biologique. Nous avons sélectionné une série bioactive de dérivés de 1,2,5-thiadiazole. Les structures des vingt de ses molécules bioactives [13] sont représentées dans la figure III.7.

Tout d'abord, les vingt dérivés sélectionnés de 1,2,5-thiadiazole ont été optimisés par la méthode de mécanique moléculaire (champ de force MM+) en utilisant un logiciel HyperChem 8.03.

Après cela, le module propriétés QSAR de l'HyperChem8.03 a été utilisé pour calculer les paramètres suivants: la polarisabilité (Pol), la réfractivité molaire (MR), le coefficient de partage octanol/eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume molaire (MV), la surface moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (MW).

Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de la série sélectionnée sont représentés dans le tableau III.7

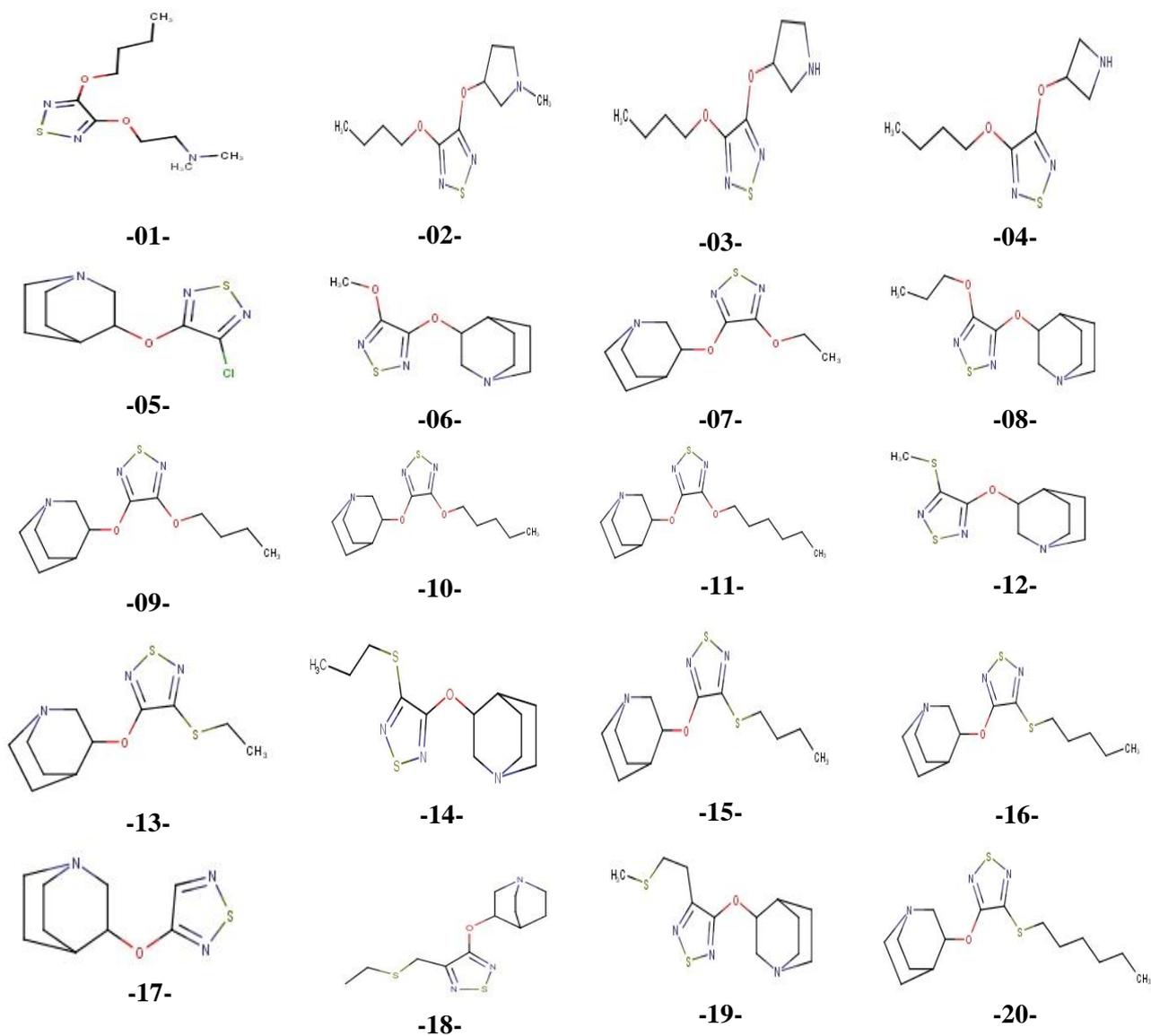


Figure III.7 : Structure chimique des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau III.7: Propriétés physicochimiques des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Composé	Surface Molaire (Å ²)	Volume Molaire (Å ³)	Masse moléculaire (u.m.a)	Coefficient de partition (log P)	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Réfractivité molaire (Å ³)	la polarisabilité (Å ³)
1	497,52	794,35	245,34	2,62	-3,78	66,18	25,84
2	496,56	805,06	257,35	2,56	-3,45	68,74	26,9
3	471,81	752,67	243,32	2,20	-6,53	63,45	25,07
4	451,11	711,48	229,30	2,15	-7,41	58,58	23,23
5	407,28	653,59	245,73	2,17	-3,82	61,34	23,75
6	410,48	674,87	241,31	1,72	-5,51	62,25	24,29
7	443,23	732,05	255,33	2,07	-4,44	67,00	26,13
8	464,68	783,07	269,36	2,54	-3,86	71,53	27,96
9	492,77	837,18	283,39	2,93	-3,32	76,13	29,8
10	527,06	889,32	297,42	3,33	-2,93	80,73	31,63
11	559,76	942,36	311,44	3,72	-2,55	85,33	33,47
12	420,00	698,56	257,37	2,07	-3,94	68,70	26,66
13	448,64	752,96	271,40	2,41	-3,20	73,45	28,49
14	463,03	786,87	285,42	2,88	-2,94	77,97	30,33
15	495,40	840,13	299,45	3,28	-2,47	82,57	32,16
16	521,42	893,88	313,48	3,67	-2,10	87,17	34,00
17	376,73	605,14	211,20	1,20	-5,08	56,56	21,80
18	483,68	811,56	285,42	2,75	-2,55	78,41	30,33
19	496,96	828,10	285,42	2,59	-2,80	78,36	30,33
20	550,98	946,69	327,50	4,07	-1,72	91,77	35,83

III.6.3. Résultats et discussions

D'après les résultats du calcul, nous remarquons que la polarisabilité et la réfractivité molaire augmentent relativement avec la taille et le poids moléculaire des 1,2,5-thiadiazole étudiés (Tableau III.7). Ce résultat est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz qui donne une relation entre polarisabilité, la réfractivité molaire et le volume [14].

Cette relation montre que la réfraction molaire et la polarisabilité sont proportionnelles avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, le (composé 20) est un 1,2,5-thiadiazole substitués par des radicaux volumineux, ce composé possède des grandes valeurs de polarisabilité (35,83) et de réfractivité molaire (91,77) (Tableau III.7). Le (composé 17) c'est le petit dérivé dans la série étudiée de 1,2,5-thiadiazole, il possède une petite valeur de la polarisabilité (21,80) et de réfractivité molaire (56,56).

La présence des groupes hydrophobes dans la structure des 1,2,5-thiadiazole provoquent la diminution de l'énergie d'hydratation; ainsi que, la présence des groupes hydrophiles augmentent l'énergie d'hydratation (Tableau III.7).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante (7.41 kcal/mol) a été observée pour le composé 4. La plus faible valeur d'énergie d'hydratation (1.72 kcal/mole) a été observée pour le composé 20. En effet, dans les milieux biologiques, les molécules polaires sont entourées par les molécules d'eau où les liaisons hydrogènes peuvent être établies entre les molécules d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de protons interagissent avec l'atome d'hydrogène. Ces molécules hydratées sont partiellement déshydraté avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie et généralement réversibles, que l'on observe généralement avec les différents récepteurs biologiques [15].

Ce qui signifié la valeur importante de l'énergie d'hydratation en valeur absolu correspondant au composé 4 (7.41 Kcal/mol) qui a 6 sites accepteurs d'hydrogènes (2O, 3N et 1S) et il possède un site donneur de protons (NH) (voir Figure III.8.) Par contre, la valeur la plus faible correspondant au composé 17 (1.72 Kcal/mol) qui a 5 sites accepteurs d'hydrogènes (2O, 2N et 1S) mais il ne possède aucun site donneur de protons. Après ça, nous pouvons dire que l'augmentation des sites accepteurs d'hydrogènes augmente l'énergie de l'hydratation qui signifié l'augmentation de la solubilité dans l'eau. [16]

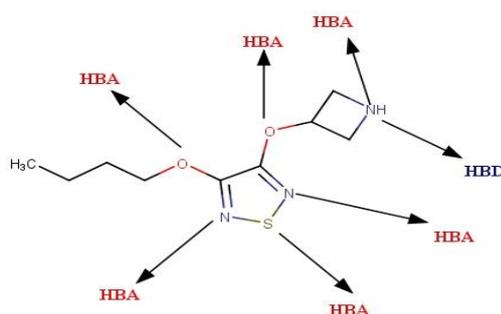


Figure III.8. : Liaisons hydrogènes accepteurs (HBA) et donneurs (HBD) dans les composés 4.

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

Hansch et Leo ont démontrés que les molécules très lipophiles se réparties et conservées à l'intérieur des couches lipidiques des membranes cellulaires [17].

Pour une bonne biodisponibilité orale, le log P doit être supérieur à zéro et inférieur à 3 ($0 < \log P < 3$). En effet, Pour un log P trop élevé, le médicament présente une faible solubilité aqueuse. Dans le cas d'un log P très faible, le médicament présente une difficulté de se pénétrer dans les bicouches lipidiques des membranes cellulaires [18].

A l'opposé de l'énergie d'hydratation, la lipophile augmente proportionnellement avec le caractère hydrophobe des groupes substituants. Les composés 1,2,3,4,5,6,7,8,9, 12, 13, 14, 17, 18 et 19 qui portent respectivement, les valeurs de log P 2.62, 2.56, 2.20, 2.15, 2.17, 1.72, 2.07, 2.54, 2.93, 2.07, 2.41, 2.88, 1.20, 2.75 et 2.59. Ces molécules ont une bonne absorption intestinale due à une bonne balance entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive.

III.7. Optimisation théorique et multi-paramètres (MPO)

Les méthodes d'optimisation multi paramètres permettent de mieux utiliser les données pour cibler rapidement des composés ayant un bon équilibre des propriétés, mais elles ont toutes leurs forces et leurs faiblesses.[19] Par conséquent, nous pouvons utiliser les méthodes d'optimisation multiparamétriques (MPO) pour prédire le meilleur équilibre des propriétés, parmi ces méthodes, nous appliquons des règles de base. Les plus couramment utilisés sont les règles de Lipinski et Veber [20,21]. D'autre part, les métriques les plus anciennes et les plus couramment utilisées sont l'efficacité du ligand (LE) et l'efficacité lipophile (LipE) [19].

III.7.1. Les propriétés « drug-like » sur la base de Lipinski :

Bien que les chimistes médicaux et pharmaceutiques scientifiques ont utilisé les propriétés structurales de diverses manières depuis de nombreuses années, les règles sont devenues plus importants et définies dans le domaine du rapport par Lipinski et al. [20] de la «règle des 5», ou ce qui est devenu connu sous le nom des «règles de Lipinski ». Ces règles sont un ensemble de valeurs de propriété qui ont été tirés de la classification des propriétés physico chimiques des composés clés de la drogue, etc.

La règle de Lipinski [20] est la plus utilisée pour caractériser les composés « drug-like ». Nous rappelons que cette règle a pour but d'identifier et sélectionner les composés posant des problèmes d'absorption, distribution, métabolisme et de excrétion (ADME).

Ces paramètres permettent de déterminer l'absorption orale ou la perméabilité de la membrane qui se produit lorsque la molécule évaluée suit la règle de cinq de Lipinski, la masse moléculaire ≤ 500 u.m.a, le coefficient de partage octanol-eau $\log P \leq 5$, liaison hydrogène donneurs, atomes d'azote ou oxygène avec un ou plusieurs atomes d'hydrogènes ≤ 5 et liaison hydrogène accepteurs, atomes d'azote ou oxygène ≤ 10 .

Tableau III.8 : Les règles de Lipinski des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Composé	LogP	MW (amu)	HBD	HB A	N° de violationsL ipinski
1	2,62	245,34	0	5	0
2	2,56	257,35	0	5	0
3	2,20	243,32	1	5	0
4	2,15	229,30	1	5	0
5	2,17	245,73	0	4	0
6	1,72	241,31	0	5	0
7	2,07	255,33	0	5	0
8	2,54	269,36	0	5	0
9	2,93	283,39	0	5	0
10	3,33	297,42	0	5	0
11	3,72	311,44	0	5	0
12	2,07	257,37	0	4	0
13	2,41	271,40	0	4	0
14	2,88	285,42	0	4	0
15	3,28	299,45	0	4	0
16	3,67	313,48	0	4	0
17	1,20	211,20	0	4	0
18	2,75	285,42	0	4	0
19	2,59	285,42	0	4	0
20	4,07	327,50	0	4	0

Les molécules qui ne vérifient pas ces règles peuvent avoir des problèmes avec la biodisponibilité. Par conséquent, cette règle établit des paramètres structuraux pertinents pour la prédiction théorique du profil de biodisponibilité orale, il est largement utilisé dans la conception de nouveaux médicaments. Toutefois, les classes de composés qui sont des substrats pour les transporteurs biologiques tels que les antibiotiques, les

antifongiques, les vitamines et les glucosides cardiotoniques, sont des exceptions à la règle [22,23].

Les résultats de calcul qui se représente dans le tableau III.8 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.

III.7.2. La règle de Veber :

Les règles Veber suggèrent que la flexibilité moléculaire (RBN) et la surface polaire (PSA) sont des déterminants importants de la biodisponibilité orale [21].

Il est bien connu qu'une biodisponibilité orale élevée est un facteur important pour le développement de molécules bioactives en tant qu'agents thérapeutiques. La réduction de la flexibilité moléculaire (mesurée par le nombre de liaisons rotatives) et la faible surface polaire sont des prédicateurs importants de la bonne biodisponibilité orale [24].

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

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

La liaison rotative est définie comme toute liaison non annulaire unique, liée à un atome lourd non terminal (c'est-à-dire non hydrogène). Les liaisons C-N d'amide ne sont pas considérées en raison de leur barrière d'énergie de rotation élevée.

D'autre part, la surface polaire (PSA) définie comme la somme des surfaces des atomes polaires dans une molécule. Ce paramètre fournit une bonne corrélation avec le transport moléculaire passif à travers les membranes, et permet ainsi l'estimation des propriétés de transport des médicaments. Il a été appliqué avec succès pour la prédiction de l'absorption intestinale [25, 26].

Note : Le calcul de ces paramètres est calculé en utilisant le Molinspiration, logiciel basé sur le Web.

Tableau III.9 : Les règles de Veber des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Composés	NRB	PSA (Å²)
1	8	47,49
2	6	47,49
3	6	56,28
4	6	56,28
5	2	38,26
6	3	47,49
7	4	47,49
8	5	47,49
9	6	47,49
10	7	47,49
11	8	47,49
12	3	38,26
13	4	38,26
14	5	38,26
15	6	38,26
16	7	38,26
17	2	38,26
18	5	38,26
19	5	38,26
20	8	38,26

NRB : Le nombre des liaisons rotatives / **PSA** : la surface polaire

Interprétation

D'après les résultats du tableau, nous remarquons que tous les dérivés de 1,2,5-thiadiazole ayant des valeurs de nombre de liaison rotative inférieure à 10 .

Pour les résultats de PSA, nous remarquons que tous les composés de la série étudiés ont des valeurs inférieures à 140 Å² ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes.

Nous constatons que tous les composés étudiés sont en accord avec la règle de Veber.

III.7.3. Efficacité de ligand « LE » :

L'efficacité du ligand (LE) est définie comme :

$$LE = 1,4 * pIC_{50} / N_H$$

Où

pIC₅₀ : - log [La concentration inhibitrice médiane] (-log IC₅₀)

N_H : est le nombre d'atomes lourds.

L'efficacité du ligand (LE) est un outil utile utilisé pour pénaliser de grands composés par rapport à de petits composés ayant une activité similaire parce que les composés plus gros tendent à avoir de moins bonnes propriétés physico-chimiques et ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) [27,28].

Tableau III.10 : Efficacité de ligand des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Composés	pIC ₅₀	N_H	LE
1	7,17	16	0,63
2	7,38	17	0,61
3	6,80	16	0,60
4	6,98	15	0,65
5	7,01	15	0,65
6	6,70	16	0,59
7	7,70	17	0,63
8	7,90	18	0,61
9	7,97	19	0,59
10	7,90	20	0,55
11	7,93	21	0,53
12	7,76	16	0,68
13	8,19	17	0,67
14	8,53	18	0,66
15	8,60	19	0,63
16	8,36	20	0,59
17	6,27	14	0,63
18	7,18	18	0,56
19	7,23	18	0,56
20	8,12	21	0,54

Interprétation des résultats:

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

Il a été suggéré qu'un facteur contribuant à la chute typiquement observée pour le « LE » dans les ligands plus grands pourrait être dû à des entropies de liaison moins favorables pour des ligands plus grands et plus flexibles [29]. Ce qui est bien expliqué dans le

tableau III.10. Par exemple pour les composés (17 , 4) ayant les petites valeurs d'atomes lourds prennent respectivement l'efficacité (0,63-0,65) , tandis que les composés (11 et 20) qui ont la plus grande valeur d'atome lourd 21 correspondant à la petites valeurs d'efficacité de ligand (0,53-0,54) respectivement, cela peut avoir des mauvaises propriétés physico-chimiques et ADME . Par contre, l'efficacité variée proportionnellement avec les valeurs de pIC50.

III.7.4. Efficacité lipophile du ligand : (LipE)

Efficacité lipophile utilisée pour maximiser la puissance tout en maintenant le plus bas possible la lipophilie [30,31], en raison de l'association entre une forte lipophilie et plusieurs problèmes, notamment une mauvaise solubilité, une perméabilité membranaire, une stabilité métabolique, etc. interactions spécifiques et toxicité [32].

L'efficacité lipophile (LipE) est définie comme:

$$\text{LipE} = \text{pIC}_{50} - \log P$$

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

Tableau III.11 : Efficacité lipophile de ligand des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Composés	pIC ₅₀	LogP	LipE
1	7,17	2,62	4,55
2	7,38	2,56	4,82
3	6,80	2,20	04,6
4	6,98	2,15	4,83
5	7,01	2,17	4,84
6	6,70	1,72	4,98
7	7,70	2,07	5,63
8	7,90	2,54	5,36
9	7,97	2,93	5,04
10	7,90	3,33	4,57
11	7,93	3,72	4,21
12	7,76	2,07	5,69
13	8,19	2,41	5,78
14	8,53	2,88	5,65
15	8,60	3,28	5,32
16	8,36	3,67	4,69
17	6,27	1,20	5,07
18	7,18	2,75	4,43
19	7,23	2,59	4,64
20	8,12	4,07	4,05

Interprétation de résultats :

Si LipE est entre 5 et 7 ou plus de 7, les composés optimisés sont plus sélectifs [33]. D'après les valeurs d'efficacité de ligand lipophile obtenues dans le tableau III.11, nous constatons que la LipE change de valeurs 4,05 et 5,78. Nous prendrons par exemple les composés (7, 12, 13) ayant des valeurs de LipE respectivement (5,63- 5,69 -5,78) qui appartiennent à la gamme 5-7 cela indique que ces composés ont été optimisés avec succès.

III.8. Conclusion

Les résultats du calcul obtenus par les méthodes ab initio et la théorie de la fonctionnelle de la densité nous permet de déterminer plusieurs propriétés moléculaires de 1,2,5-thiadiazole. La comparaison structurale et électronique du noyau de base 1,2,5-thiadiazole présente des résultats similaires entre les résultats expérimentaux et la méthode de calcul DFT/B3LYP la base 6-311G++(3d,3p), et avec cette méthode nous avons prédit la réactivité chimique des molécules étudiées. L'étude de la substitution sur le noyau de base de

1,2,5-thiadiazole montre une influence de la nature des groupes substitués, donneurs (méthyl, éthyl) et accepteurs (cyanure, chlorure) sur les propriétés énergétiques et électroniques du noyau de base. Le composé 3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole est prévu d'être le plus réactif avec un faible gap énergétique HOMO-LUMO par rapport aux autres dérivés de 1,2,5-thiadiazole substitués, les charges positives les plus faibles se trouvent sur les carbones C3 et C4. Les carbones C3 et C4 ne sont pas privilégiés pour subir une attaque nucléophile. Ce composé est le plus polaire donc il est plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivés.

Les valeurs de Log P des composés (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 17, 18 et 19) des dérivés de 1,2,5-thiadiazole sont dans le domaine des valeurs optimales ($0 < \text{Log P} < 3$) donc nous pouvons dire que ces composés ont une meilleure distribution dans les tissus c'est-à-dire une bonne solubilité et une perméabilité efficace. Tous les critères de la règle de la Lipinski sont vérifiés pour la série des molécules étudiées.

Autre étude à base de la règle de Veber montre que tous les composés de la série étudiée sont en corrélation avec la 1^{ère} et la 2^{ème} règle de Veber.

Pour l'étude de l'efficacité du ligand, nous trouvons que le composé 12 a la plus grande valeur de LE qui est 0.68 cela permet une bonne propriété physico-chimique et ADME. Le composé 12 présente la valeur LipE la plus élevée de l'ensemble de données qui correspond à 5,69 et considéré comme le composé le plus optimal.

Références bibliographiques

- [1] C. Stan. Tsai, An Introduction to Computational Biochemistry. By Wiley-Liss, Inc. (2002).
- [2] J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.* 10 (1989) 221.
- [3] Gaussian 09, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, 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, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian Inc., Wallingford, CT (2010).
- [4] HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW, 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA, 2007, <http://www.hyperchem.com>.
- [5] J.S.Kwiatkowski, J.Leszczynski and I.Teca, *J. Mol. Struct.* 436-437 (1997) 451.
- [6] J. S. Murray & K. Sen, *Molecular Electrostatic Potentials*, Concepts and Applications. Elsevier, Amsterdam, (1996).
- [7] B. Abhisek, D. Apoorva, P. Subodh, Anoopande and V. Narayan, *I.J.E.T.T* .6 (2013) 3.
- [8] G.L.Miessler, D. A. Tarr, *Inorganic Chemistry*, 2nd edition, Prentice-Hall Upper Saddle River, NJ, USA, 1999.
- [9] S. Belaidi, M. Mellaoui. Electronic structure and physical-chemistry property relationship for oxazole derivatives by ab initio and DFT methods. *Org. Chem. Int.*, 7p (2011).
- [10] S. Belaidi, N. Melkemi, D. Bouzidi. Molecular geometry and structure-property relationships for 1,2-dithiole-3-thione derivatives. *Int. J. Chem. Res.* 4 (2012) 134.
- [11] N. Melkemi, S. Belaidi. Structure-property relationships and QSAR modeling of detoxication properties of some 1,2-dithiole-3-thione derivatives. *J. Comput. Theor. Nanosci.*, 11(2014) 801.

- [12] S. Belaidi, M. Mellaoui, M. Lemchouchi, O. Youcef. Proceedings of the 8th Congress of the Algerian Society of Chemistry, Bejaia, Algeria, May (2009).
- [13] S. Ward, L. Merritt, D. O. Calligaro, F. P Bymaster, H. E. Shannon, C. H. Mitch, C. Whitesitt, D. Brunsting, M. J. Sheardown, P. H. Olesen, M. D. B. Swedberg, L. Jeppesenand, and P. Sauerberg, *J. Med. Chem.* 41(1998)379.
- [14] G.L. Patrick, H.D. Winter, W. Langenaeker, J.P. Tollenaere, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Marcel Dekker, New York, 1995.
- [15] Kier L.B. Molecular Orbital Theory in Drug Research, Academic Press, New York, NY, USA. (1981).
- [16] S.Teklu, G.Lise-Lotte, T. Larsen, E.Karl, K.Malterud F. Rise Bioorg. *Med. Chem.* 13 (2005) 3127.
- [17] H. Pajouhesh, G.R. Lenz. *J. Am. Soc. Exp. Neuro Therap.* 2(2005) 541.
- [18] E.H. Kerns, L. Di, Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization, Academic Press, USA, 2008.
- [19] D. M. Segall, *J. Curr. Pharm. Des.* 18 (2012) 1292.
- [20] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney. *J. Adv. Drug Delivery Rev.* 64 (2012) 4.
- [21] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, and K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* 45 (2002) 2615.
- [22] W. Gul; M. Hamann. *Life Sciences.* 78 (2005) 442.
- [23] G. Vistoli; A. Pedretti; B. Testa. *Drug Discovery Today.* 13 (2008) 285.
- [24] M. Remko, M. Swart, and F. M. Bickelhaupt. *J. Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 1715.
- [25]. K. Palm, P. Stenberg, K. Luthman and P. Artursson. *Pharm Res* 14 (1997) 568.
- [26] P. Stenberg, K. Luthman, H. Ellens, Ch. Pin Lee, P. L. Smith, A. Lago, J. D. Elliot, P. Artursson. *Pharm Res* 16 (1999) 1520.
- [27] Leeson, P.D. and Springthorpe, B. *Nat. Rev. Drug Discov.* 6 (2007) 881.
- [28] Hopkins A L, Groom C R, and Alexander A, J. *Drug. Discov. T.* 9 (2004) 430.

- [29] K. Loving, I. Alberts, W. Sherman. *Curr. Top. Med. Chem.* 10 (2012) 14.
- [30] J. D. Hughes, J. Blagg, D. A. Price, S. Bailey, G. A. Decrescenzo, R. V. Devraj, E. Ellsworth, Y. M. Fobian, M. E. Gibbs and R. W. Gilles, *J Bioorg Med Chem Lett* 18 (2008) 4872.
- [31]. M. P. Edwards and D. A. Price. *Annu Rep Med Chem* 45 (2010) 380.
- [32]. P. D. Lesson and B. Springthorpe. *Nat Rev Drug Discov* 6 (2007) 881.
- [33] Pliska V, Testa B, van de Waterbeemd H, Mannhold R, Kubinyi H, and Timmerman H, *Lipophilicity in Drug Action and Toxicology*, Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, 1996.

CHAPITRE IV

Étude quantitative des propriétés

QSAR d'une série de dérivés de

1,2,5-thiadiazole

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

IV.1. Etude des relations structure/activité quantitatives (QSAR) dans les dérivés de 1,2,5-thiadiazole

IV.1.1. Données expérimentales

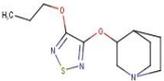
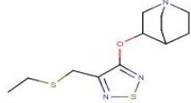
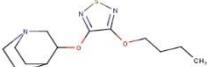
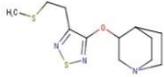
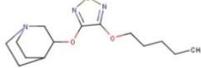
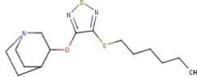
Les travaux de J. S. Ward et al. ont permis de rassembler les données d'activité biologique in vitro (IC₅₀) de 20 molécules de dérivés de 1,2,5-thiadiazole (tableau IV.1) qui sont des analogues de l'acéclidine comme agoniste muscarinique M1 pour le traitement de la maladie d'Alzheimer [1].

Dans ce travail, les valeurs d'activité biologique [IC₅₀ (nM)] rapportées dans la littérature [1] ont été converties en unités molaires puis en échelle logarithmique négative (pIC₅₀) et ensuite utilisées comme variable dépendante pour établir un modèle QSAR par la méthode de régression linéaire multiple (MLR = multiple linear regression)

Tableau IV.1 : Structures chimique et activité biologique expérimentale des molécules utilisées dans l'étude QSAR.

N°	IC ₅₀ (nM)	Structure	N°	IC ₅₀ (nM)	Structure
1	67.50		11	11.70	
2	42.00		12	17.50	
3	158.00		13	6.50	
4	105.00		14	2.90	
5	98.50		15	2.50	
6	201.00		16	4.40	
7	20.00		17	537.00	

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

8	12.50		18	66.50	
9	10.70		19	58.70	
10	12.70		20	7.60	

IV.1.2. Sélection des descripteurs et méthodes de calcul

Un descripteur moléculaire peut être considéré comme la conséquence d'un processus logique et mathématique, appliqué à l'information chimique codifiée à travers la représentation d'une molécule [2].

Le choix des descripteurs dépend des outils dont on dispose, de la nature des composés décrits et de la propriété ciblée.

L'information codée d'un descripteur moléculaire dépend du type de représentation moléculaire employée et de l'algorithme défini pour son calcul.

Tout d'abord, les vingt molécules de 1,2,5-thiadiazole ont été pré-optimisées au moyen de la mécanique moléculaire, champ de force (MM+) en utilisant logiciel HyperChem 8.03. Après cela, les structures minimisées obtenus précédemment ont été optimisées en utilisant la méthode semi-empirique PM3 par le même logiciel. Nous avons choisi une limite de norme du gradient de 0.01kcal/A pour l'optimisation de la géométrie.

Le module "propriétés QSAR" de l'HyperChem 8,03 a été utilisé pour calculer les paramètres suivants: la polarisabilité (Pol), la réfractivité molaire (MR), le coefficient de partage octanol/eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume molaire (MV), la surface Moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (MW) (tableau IV.2).

L'énergie des orbitales frontières (E_{HOMO} , E_{LUMO}), les charges atomiques NBO ($qS1$, $qN2$, $qC3$, $qC4$ et $qN5$) et l'énergie total (E_T) sont calculés par logiciel Gaussian09 avec la méthode DFT et la base 6-311G++ (3d,3p).

Des modèles Structure-activité biologique ont été générés en utilisant la méthode de régression multilinéaire (MLR) au moyen de logiciel SPSS 19 pour Windows [3].

Le tableau IV.2 montre les 15 descripteurs retenus pour construire les modèles de QSAR.

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau IV.2 : Descripteurs moléculaires utilisés l'étude QSAR.

N°	qS1	qN2	qC3	qN4	qN5	E _{HOMO}	E _{LUMO}	E _T
1	0,800	-0,628	0,451	0,462	-0,688	-0,2331	-0,0482	-1105,6205
2	0,796	-0,63	0,458	0,460	-0,694	-0,2304	-0,0468	-1143,7400
3	0,798	-0,628	0,457	0,460	-0,692	-0,2395	-0,0493	-1104,4188
4	0,800	-0,628	0,458	0,458	-0,691	-0,2385	-0,0500	-1065,0614
5	0,826	-0,615	0,095	0,480	-0,689	-0,2257	-0,0668	-1448,2551
6	0,804	-0,627	0,449	0,458	-0,691	-0,2249	-0,0511	-1103,1912
7	0,802	-0,627	0,451	0,459	-0,692	-0,2243	-0,0497	-1142,5232
8	0,801	-0,627	0,451	0,459	-0,692	-0,2240	-0,0492	-1181,849
9	0,801	-0,627	0,452	0,459	-0,692	-0,2239	-0,049	-1221,1750
10	0,801	-0,628	0,456	0,458	-0,693	-0,2238	-0,0491	-1260,5012
11	0,801	-0,627	0,452	0,459	-0,692	-0,2239	-0,0489	-1299,8273
12	0,819	-0,612	-0,039	0,487	-0,696	-0,2253	-0,0602	-1426,1756
13	0,818	-0,612	-0,037	0,488	-0,697	-0,2248	-0,059	-1465,5027
14	0,817	-0,613	-0,036	0,488	-0,697	-0,2245	-0,0583	-1504,8287
15	0,817	-0,613	-0,036	0,488	-0,697	-0,2245	-0,0581	-1544,1549
16	0,817	-0,612	-0,036	0,488	-0,697	-0,2244	-0,0581	-1583,4811
17	0,844	-0,662	0,475	-0,070	-0,607	-0,2275	-0,0623	-988,6258
18	0,823	-0,602	0,121	0,491	-0,702	-0,2254	-0,0599	-1504,8319
19	0,809	-0,607	0,147	0,494	-0,697	-0,2235	-0,0556	-1504,8335
20	0,817	-0,612	-0,036	0,488	-0,697	-0,2244	-0,0581	-1622,8072

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau IV.2: (Suite)

N°	logP	HE (kcal/mol)	POL (Å³)	MR (Å³)	MV (Å³)	SAG (Å²)	MW (uma)
1	2.620	-3.780	25.840	66.180	794.350	497.520	245.340
2	2.560	-3.450	26.900	68.740	805.060	496.560	257.350
3	2.20	-6.530	25.070	63.450	752.670	471.810	243.320
4	2.150	-7.410	23.230	58.580	711.480	451.110	229.300
5	2.170	-3.820	23.750	61.340	653.590	407.280	245.730
6	1.720	-5.510	24.290	62.250	674.870	410.480	241.310
7	2.070	-4.440	26.130	67.000	732.050	443.230	255.330
8	2.540	-3.860	27.960	71.530	783.070	464.680	269.360
9	2.930	-3.320	29.800	76.130	837.180	492.770	283.390
10	3.330	-2.930	31.630	80.730	889.320	527.060	297.420
11	3.720	-2.550	33.470	85.330	942.360	559.760	311.440
12	2.070	-3.940	26.660	68.700	698.560	420.000	257.370
13	2.410	-3.200	28.490	73.450	752.960	448.640	271.400
14	2.880	-2.940	30.330	77.970	786.870	463.030	285.420
15	3.280	-2.470	32.160	82.570	840.130	495.400	299.450
16	3.670	-2.100	34.000	87.170	893.880	521.420	313.480
17	1.200	-5.080	21.800	56.560	605.140	376.730	211.200
18	2.750	-2.550	30.330	78.410	811.560	483.680	285.420
19	2.590	-2.800	30.330	78.360	828.100	496.960	285.420
20	4.070	-1.720	35.830	91.770	946.690	550.980	327.500

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

IV.1.3. Résultats et discussions

Le développement d'un modèle QSAR exige un ensemble de diverses données, pour cet effet, un nombre considérable de descripteurs doivent être considérés dans l'étude QSAR. Les descripteurs sont des valeurs numériques qui codent les différentes caractéristiques structurelles des molécules. La sélection d'un ensemble de descripteurs appropriés à partir d'un grand nombre de descripteurs utilisés, nécessite un procédé qui est capable de discriminer entre les paramètres. La matrice de corrélation de Pearson a été effectuée sur tous les descripteurs en utilisant le logiciel SPSS. L'analyse de la matrice révéla seize descripteurs pour le développement du modèle MLR. Les valeurs des descripteurs sélectionnés pour le modèle MLR sont présentées dans le Tableau IV.2.

Les résultats obtenus par l'analyse MLR, nous permet de sélectionner onze modèles statistiques (tableau IV.3).

Le meilleur modèle QSAR est le model **10**, il est déterminé à partir de l'analyse des paramètres statistiques obtenus.

Tableau IV.3 : Modèles sélectionnés et paramètres statistiques des corrélations entre les propriétés moléculaires et l'activité biologique.

Model	Variables	R	F	S	PRESS
1	MW, MV,SAG, HE, MR, Log p, ET, EHOMO,ELUMO, qS1, qN2, qC3, qC4, qN5	0,970	5,784	0,3056	0,467
2	MW, MV,SAG, HE, MR, Log p, ET, EHOMO, ELUMO, qS1, qN2, qC3, qN5	0,970	7,465	0,280	0,468
3	MW, MV, HE, MR, Log p, ET, EHOMO, ELUMO, qS1, qN2, qC3, qN5	0,970	9,316	0,260	0,474
4	MW, HE, MR, Log p, E _T , E _{HOMO} , E _{LUMO} , qS1, qN2, qC3, qN5	0,970	11,488	0,245	0,479
5	MW, HE, MR, Log p, E _{HOMO} , E _{LUMO} , qS1, qN2, qC3, qN5	0,969	13,830	0,233	0,491

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

6	MW, HE, MR, Log p, E _{LUMO} , qS1, qN2, qC3, qN5	0,962	13,700	0,245	0,603
7	MW, MR, Log p, E _{LUMO} , qS1, qN2, qC3, qN5	0,963	14,070	0,243	0,588
8	MW, Log p, E _{LUMO} , qS1, qN2, qC3, qN5	0,962	16,861	0,234	0,606
9	MW, Log p, E _{LUMO} , qS1, qC3, qN5	0,959	19,514	0,232	0,649
10	MW, Log p, E _{LUMO} , qS1, qC3	0,951	20,337	0,244	0,774
11	MW, E _{LUMO} , qS1, qC3	0,929	17,716	0,280	1,097

La matrices de corrélation entre les descripteurs obtenus par l'analyse MLR et l'activité biologique est reportée dans les tableaux IV.4 Les descripteurs obtenus après sont corrélés entre eux et avec l'activité biologique.

Tableau IV.4 : Matrice de corrélation des cinq descripteurs moléculaires appropriés impliqués dans le modèle 10.

	log(1/IC₅₀)	MW	Pol	logp	E_{LUMO}	qS1	qC3
log(1/IC₅₀)	1						
MW	0,786	1					
Pol	0,776	0,993	1				
logp	0,732	0,941	0,941	1			
E_{LUMO}	-0,025	-0,029	-0,009	0,107	1		
qS1	-0,098	-0,082	-0,068	-0,209	-0,919	1	
qC3	-0,551	-0,487	-0,474	-0,353	0,743	-0,538	1

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

La corrélation entre l'activité biologiques et les descripteurs exprimés par les relations suivantes:

$$pIC50 = -98.865 + 0.684 \log p + 0.160 MW - 1.371 Pol + 158.338 qS1 - 6.079 qC3 + 489.293 ELUMO \quad (1)$$

$$n = 20; R = 0.951; s = 0.244; F = 20.337; Q = 3.898$$

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

Une amélioration significative de la qualité du modèle QSAR est obtenue avec la combinaison des six paramètres, à savoir, la masse moléculaire (MW), le coefficient de partage log P, la polarisabilité (Pol), E_{LUMO} et la charge d'atome S1 et l'atome C3.

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 [4]. Par exemple comme notre cas, la valeur $R = 0,951$ et $R^2 = 0,904$; nous permis d'indiquer fermement la corrélation entre les différents descripteurs utilisés (variables indépendantes) et les activités biologiques.

La valeur F est jugée la signification statistique au niveau de 95%, pour toutes les valeurs de F calculées est supérieures par rapport aux valeurs lus dans la table du Fischer (voire l'annexe).

La valeur positive de facteur de qualité (Q) de ce modèle de QSAR **10** suggère son haut pouvoir prédictif [4].

Dans le modèle obtenus dans l'équation (1), le coefficient positif de Log P explique que toute augmentation de la lipophile des dérivés de 1,2,5-thiadiazole entraîne une augmentation de l'activité biologique (pIC50).

Le coefficient de MW (masse moléculaire) dans l'équation est positif, ce qui indique que l'activité biologique (pIC50) des composés est positivement corrélée avec le poids moléculaire (MW). Aussi le coefficient négatif de Pol indique que toute augmentation de l'énergie d'hydratation entraîne une diminution de l'activité biologique.

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

E_{LUMO} est directement liée à l'affinité électronique d'une molécule et il caractérise la sensibilité de la molécule d'être attaqué par les nucléophiles, d'après l'équation de corrélation on remarque que l'activité biologique dépend de l'affinité électronique.

IV.2. Validation de modèle :

Afin de tester la validité de pouvoir prédictif de modèle MLR sélectionné (10), la technique de validation croisée LOO (leave-one-out) a été utilisée. Les modèles développés ont été validés par le calcul des paramètres statistiques suivants: la somme des carrés résiduels (PRESS), la somme des carrés totaux (TSS), qualité d'ajustement R^2_{adj} , coefficient de corrélation de validation croisée R^2_{cv} , la validation standard des erreurs de prédiction (S_{PRESS}) et l'erreur de prédiction (PE) (Tableau IV.5).

Tableau IV.5 : Paramètres de validation croisée.

Model	PRESS	TSS	PRESS/ TSS	S_{PRESS}	R^2_{cv}	R^2_{adj}	PE	6 PE
PIC50	0.774	7,263	0.107	0.197	0.904	0.859	0.087	0.522

La somme résiduelle prédictive des carrés (PRESS, *Predictive Residual Sum of Squares*) est une mesure des capacités prédictives d'un modèle. La petite valeur de PRESS signifie la meilleure prévisibilité du modèle [5]. En outre, pour un modèle raisonnable de QSAR, le rapport PESS/TSS doit être inférieur à 0,4 [5]. Les résultats présentés dans le tableau IV.5 indiquent que ce rapport est de 0,107.

Les valeurs élevées du R^2_{cv} et R^2_{adj} sont des critères essentiels pour une meilleure qualification des modèles QSAR [5]. Les résultats obtenus de R^2_{cv} (R^2_{adj}) pour le modèle QSAR 10 sont 0.904 (0.859).

Nous pouvons également utiliser le paramètre S_{PRESS} qui rend compte des variations d'erreur des prédictions. Les modèles QSAR développés présente des faibles valeurs de S_{press} (<0.200) se qui indique que les deux modèles présentent des petites valeurs résiduelles entre les activités biologique observées et prédites.

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

L'erreur prédictive du coefficient de corrélation (**PE**) est un autre paramètre utilisé pour évaluer la puissance prédictive des modèles proposés [6]. Le calcul de la valeur **PE** de modèle proposé est présents dans le (tableau IV.5) .Pour ce modèle, la condition $R > 6 PE$ est satisfaite et on peut donc dire qu'ils ont une bonne puissance prédictive.

Cependant, la seule façon d'estimer le pouvoir prédictif réel du modèle développé est de prévoir le calcul des valeurs $\log (1 / IC_{50})$ des 1,2,5-thiadiazole étudiées en utilisant ce modèle. L'activité biologique expérimentale, prédite et résiduelle de 1,2,5-thiadiazole et ses dérivés présenté dans le (tableau IV.6) ont été déduit par logiciel SPSS .

La Figure IV.1 montre la corrélation linéaire entre les valeurs observées et les valeurs prédites de l'activité biologique obtenue en utilisant l'équation. (1). La courbe pour ce modèle montre qu'il est plus pratiques avec $R^2 = 0.904$. Il indique que le modèle peut être appliqué avec succès pour prédire les activités agonistes muscariniques de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Pour étudier la présence d'une erreur systématique dans le développement des modèles QSAR, les valeurs résiduelles des valeurs prédites du \log d'activité biologique ($1 / IC_{50}$) ont été tracées par rapport aux valeurs expérimentales, comme le montre la figure IV.2 La propagation des résidus des deux côtés de zéro indique qu'il n'y a pas d'erreur systématique, comme le suggèrent Jalali-Heravi et Kyani [7].

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Tableau IV.6 : Les valeurs expérimentales, prédites et résiduelles de (log (1/IC₅₀)) de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Nombre	pIC50 Observé.	pIC50 prédite.	Résidu
1	7.170	7,175	-0,005
2	7.376	7,615	-0,239
3	6.801	6,728	0,073
4	6.979	6,937	0,042
5	7.007	6,975	0,032
6	6.697	7,265	-0,568
7	7.699	7,585	0,114
8	7.903	7,733	0,170
9	7.971	7,818	0,153
10	7.896	7,759	0,137
11	7.932	7,872	0,060
12	7.757	7,718	0,039
13	8.187	8,107	0,080
14	8.538	8,332	0,206
15	8.602	8,443	0,159
16	8.357	8,437	-0,080
17	6.270	6,191	0,079
18	7.177	7,456	-0,279
19	7.231	7,075	0,156
20	8.119	8,449	-0,330

Chapitre IV : Étude quantitative des propriétés QSAR d'une série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

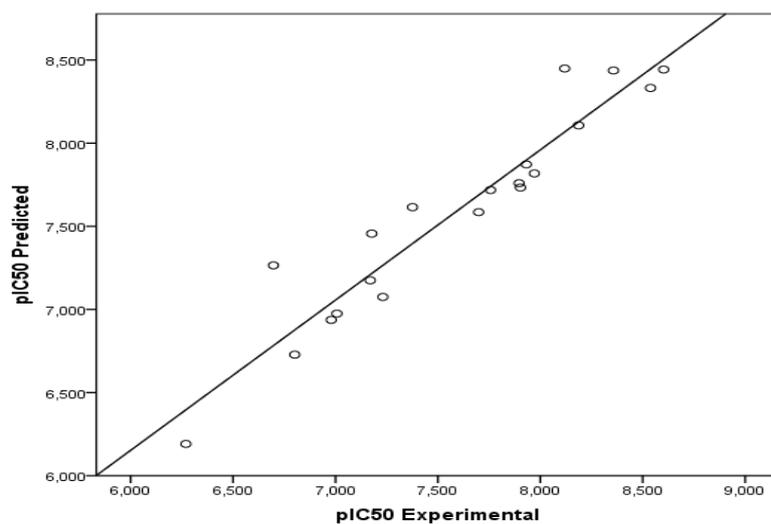


Figure IV.1 : La courbe des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de $\log(1/IC_{50})$.

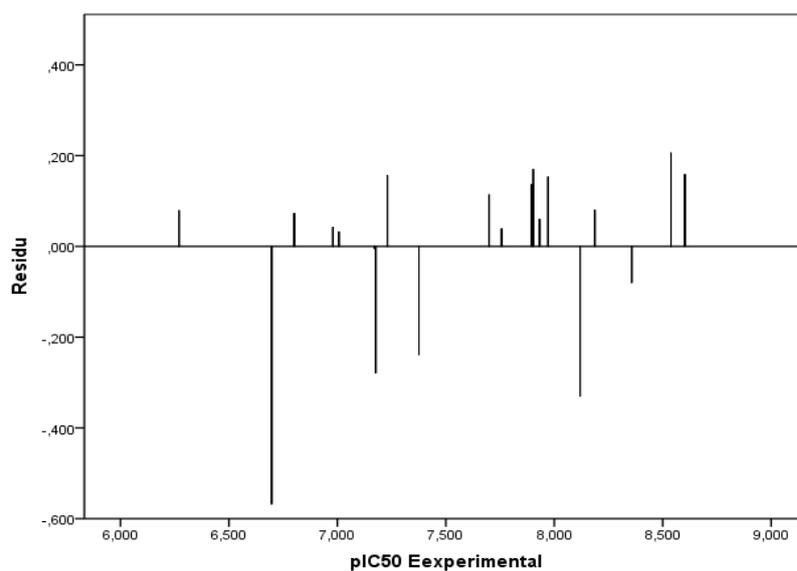


Figure IV.2 : Corrélation entre les valeurs résiduelles et valeurs expérimentales.

IV.3. Conclusion

Une analyse de relation structure-activité et de prédiction de l'activité biologique du série de dérivés de 1,2,5-thiadiazole a été menée à bien. nous avons utilisé la méthode de la régression multilinéaire MLR implémentée dans le logiciel SPSS pour élaborer des modèles QSAR-2D fiables capables de prédire l'activité biologique de dérivés 1,2,5-thiadiazole qui sont des agonistes muscarinique M1 pour le traitement de la maladie d'Alzheimer dont les valeurs expérimentales comprises entre 6.270 et 8.602 afin de mettre en place le modèle le plus performant possible. Le meilleur modèle QSAR est caractérisé par les paramètres statistiques ($R^2 = 0.904$; $R^2_{adj} = 0,859$; $F = 20.337$). La présente étude montre que ce modèle est défini avec six descripteurs moléculaires non corrélés entre eux qui sont : l'énergie LUMO (descripteurs quantique), l'indice d'hydrophobicité « log P », la masse moléculaire (MW), la polarisabilité et la charge NBO de l'atome S1 et C3. La validation croisée LOO, Leave-one-out, indique que le modèle est significatif, robuste et prédictive.

Nous avons observé une similitude élevée entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites de l'activité, qui indique l'excellente qualité du modèle QSAR.

Références bibliographiques

- [1] J. S. Ward, L. Merritt, D. O. Calligaro, F. P Bymaster, H. E. Shannon, C. H. Mitch, C. Whitesitt, D. Brunsting, M. J. Sheardown, P. H. Olesen, M. D. B. Swedberg, L. Jeppesenand, and P. Sauerberg, *Journal of Medicinal Chemistry*. 41 (1998) 379.
- [2] H. Gonzalez-Diaz, E. Olazabal, L. Santana, E. Uriarte, Y. Gonzalez-Diaz, N. Castanedo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.15 (2007) 962.
- [3] SPSS software packages, SPSS Inc., 444 North Michigan Avenue, Suite 3000, Chicago, Illinois, 60611, USA.
- [4] Ajeet, K. Bijander, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4 (2012) 445.
- [5] S.O. Podunavac-Kuzmanović, D.D. Cvetković, D.J. Barna, , *International Journal of Molecular Sciences*.10 (2009) 1670.
- [6] D. Baumann and K. Baumann, *Journal of Cheminformatics* 6 (2014) 47.
- [7] M. Jalali-Heravi and A. Kyani, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 44 (2004) 1328.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, nous avons présenté une étude computationnelle dans le champ d'application est a priori très étendu puisque les méthodes de la chimie théorique et informatique sont désormais capables de reproduire la plupart des grandeurs physicochimiques ou de la réactivité de manière satisfaisante. Différentes méthodes de modélisation moléculaire ont été utilisées dans notre travail.

Nous avons décrit dans cette étude, les propriétés structurales et électroniques pour l'obtention d'une information suffisamment complète sur le noyau 1,2,5-thiadiazole. Les résultats obtenus seront comparés aux données expérimentales.

Les propriétés géométriques ont été déterminées et elles confirment bien la structure du noyau 1,2,5-thiadiazole avec différentes méthodes de calcul : **HF/6-311++G(3d,3p)**, **HF/CC-PVTZ B3LYP/6-311++G(3d,3p)**, **B3LYP/CC-PVTZ**, **MP2/6-311++G(3d,3p)** et **MP2/CC-PVTZ**.

La comparaison structurale et électronique de noyau de base 1,2,5-thiadiazole présente des résultats similaires entre les résultats expérimentaux et les différentes méthodes de calcul. Cette étude démontre que les calculs réalisés par la méthode **DFT/B3LYP 6-311++G(3d,3p)** présente une approche puissante.

Ensuite, nous avons étudié l'effet de la substitution sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base étudié. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Une étude qualitative de la relation structure-propriétés et activités a été réalisée sur les dérivés de 1,2,5-thiadiazole. Les molécules étudiées présentent une activité pharmacologique. La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques. Tous les critères de la règle de la Lipinski sont vérifiés.

Une étude quantitative de la relation structure-propriétés (QSAR) a été effectuée sur une série de vingt molécules de dérivés de 1,2,5-thiadiazole pour élaborer des modèles QSAR. Une méthodologie basée sur la régression linéaire multiple (MLR), implémentée dans

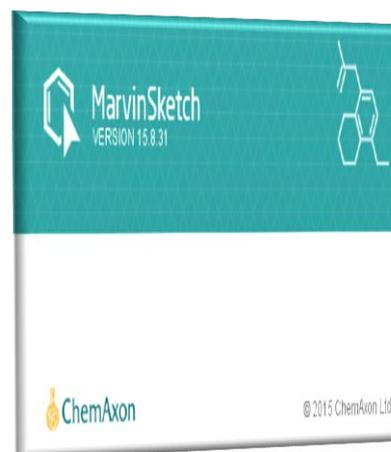
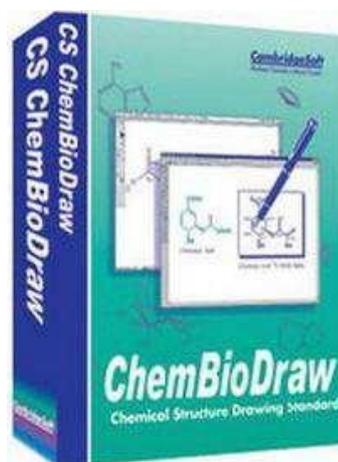
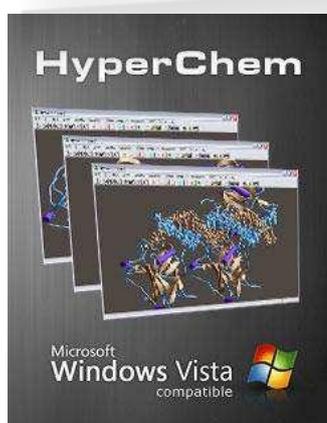
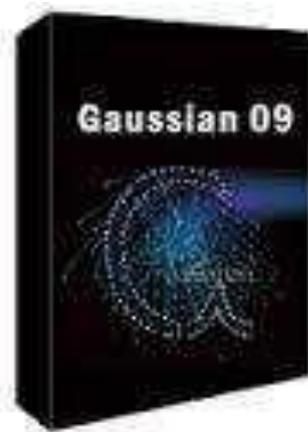
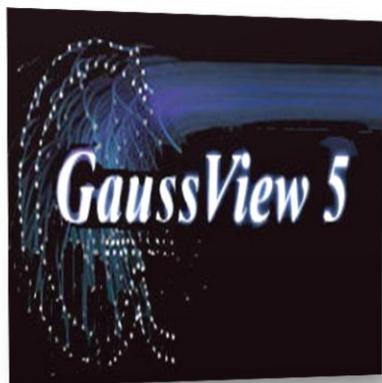
le logiciel SPSS, a été utilisée. Cette méthode permet d'extraire de manière efficace des modèles QSAR transparents. Ces modèles sont à la fois fiables, c'est-à-dire explicatifs, prédictifs et interprétables en choisissant des descripteurs pertinents pour expliquer et interpréter l'activité biologique des composés étudiés du point de vue statistique et chimique.

Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation croisée *LOO*. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites des activités biologiques ce qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus.

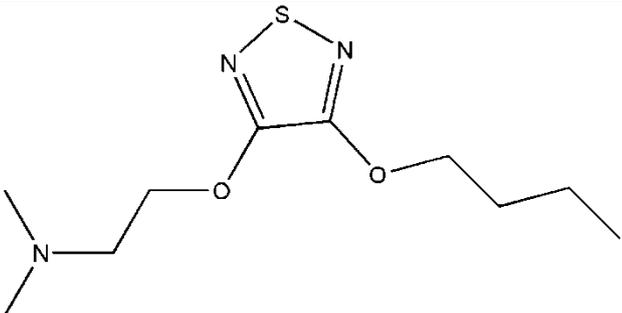
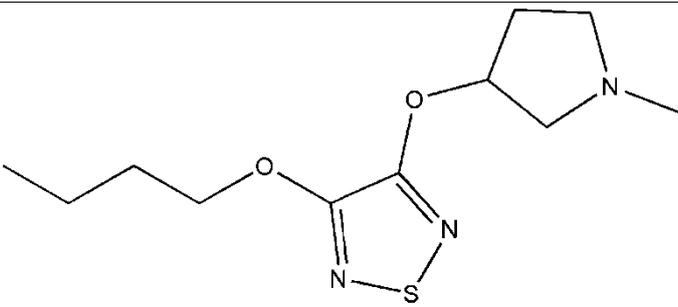
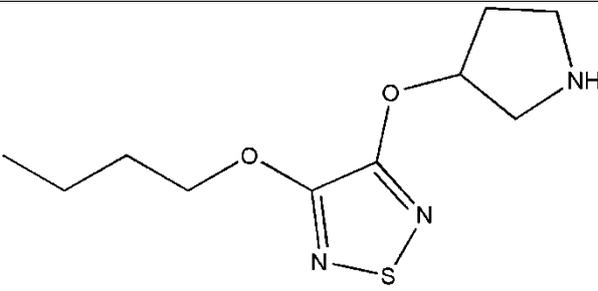
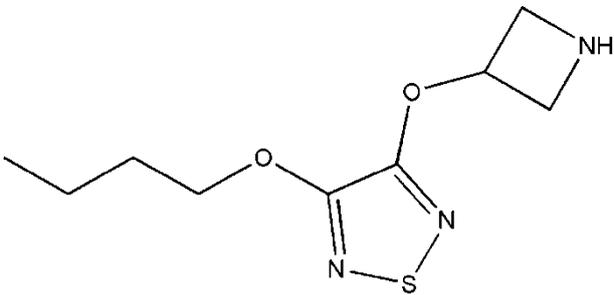
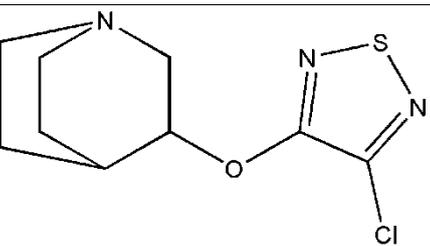
En perspectives, une étude approfondie sur la structure moléculaire des dérivés de 1,2,5-thiadiazole est souhaitée avec la dynamique moléculaire par les solvants pour avoir une approche sur le milieu biologique, ainsi qu'une étude de la structure-activité par le docking en utilisant des outils plus performants.

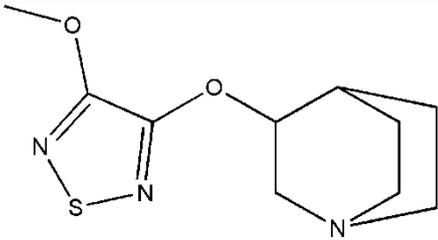
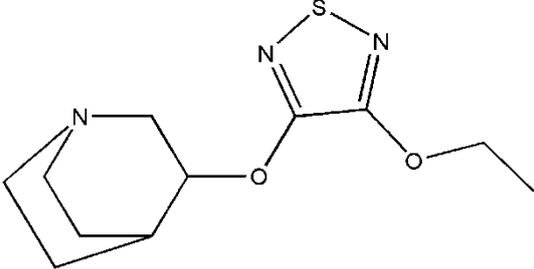
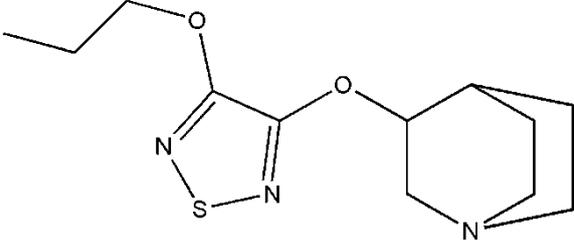
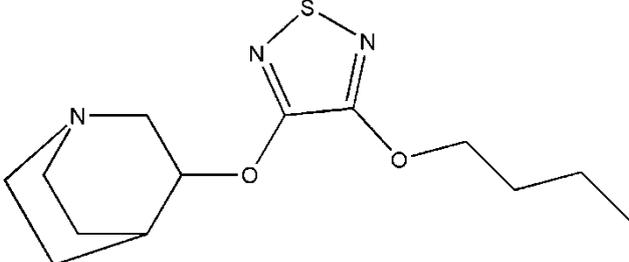
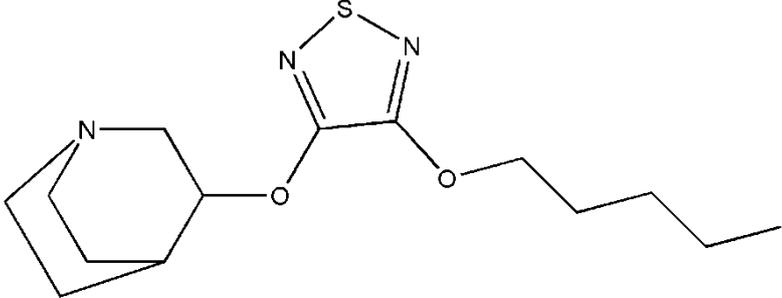
ANNEXE

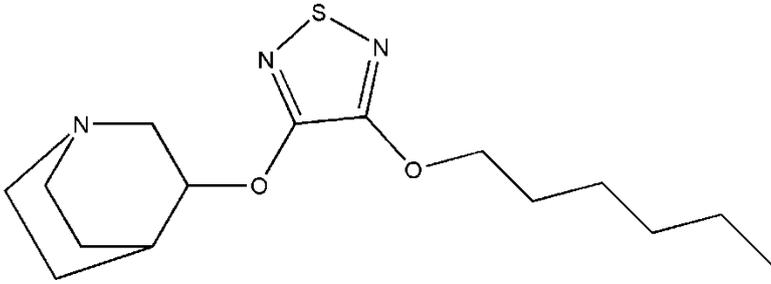
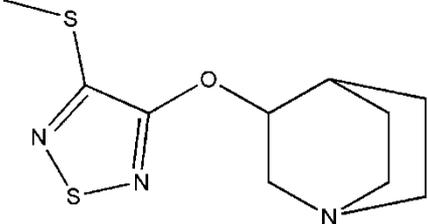
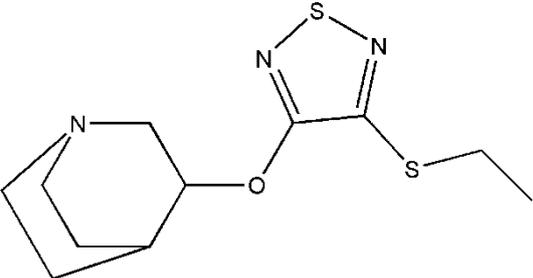
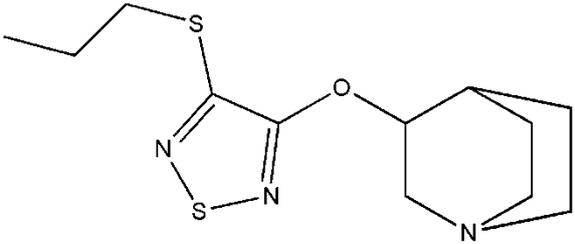
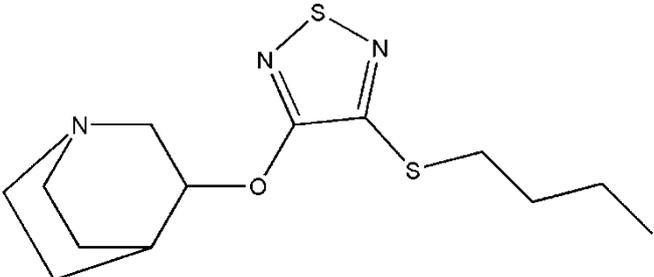
Annexe A : Certains logiciels de conception de médicaments assistés par ordinateur.

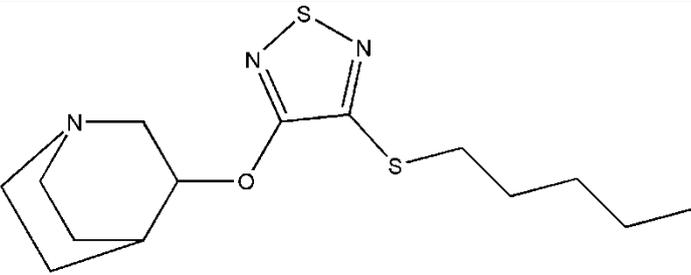
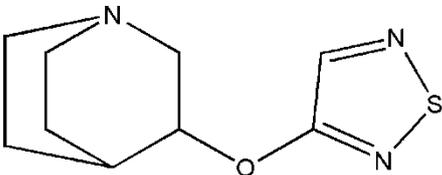
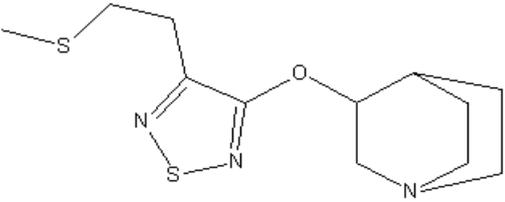
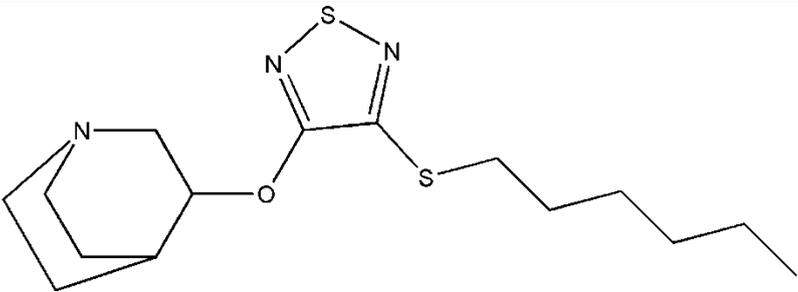


Annexe B : La nomenclature des dérivés de 1,2,5-thiadiazole

Composé	
1	 <p>3-(Butyloxy)-4-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
2	 <p>3-(Butyloxy)-4-((1-methyl-3-pyrrolidinyloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
3	 <p>3-(Butyloxy)-4-(3-pyrrolidinyloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
4	 <p>3-(Butyloxy)-4-(3-azetidinyloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
5	 <p>3-Chloro-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>

<p>6</p>	 <p>-3-Methoxy-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>7</p>	 <p>-3-Ethoxy-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>8</p>	 <p>-3-(Propyloxy)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>9</p>	 <p>-3-(Butyloxy)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>10</p>	 <p>-3-(Pentyloxy)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>

<p>11</p>	 <p>-3-(Hexyloxy)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>12</p>	 <p>-3-(Methylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>13</p>	 <p>-3-(Ethylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>14</p>	 <p>-3-(Propylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>15</p>	 <p>-3-(Butylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>

<p>16</p>	 <p>-3-(Pentylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>17</p>	 <p>-3-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>18</p>	 <p>-3-((Ethylthio)methyl)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>19</p>	 <p>-3-(2-(Methylthio)ethyl)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>
<p>20</p>	 <p>-3-(Hexylthio)-4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-1,2,5-thiadiazole</p>

Annexe C

Table du F (de Fischer).

F limite à p 0,05
 TABLE du F de FISCHER (comparaison de 2 variances)
 degré de liberté du numérateur

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20	30	40	50
1	161	199	216	225	230	234	237	239	241	242	243	244	245	245	246	248	250	251	252
2	18,5	19,0	19,2	19,2	19,3	19,3	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,5	19,5	19,5
3	10,1	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81	8,79	8,76	8,74	8,73	8,71	8,70	8,66	8,62	8,59	8,58
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00	5,96	5,94	5,91	5,89	5,87	5,86	5,80	5,75	5,72	5,70
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77	4,74	4,70	4,68	4,66	4,64	4,62	4,56	4,50	4,46	4,44
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10	4,06	4,03	4,00	3,98	3,96	3,94	3,87	3,81	3,77	3,75
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68	3,64	3,60	3,57	3,55	3,53	3,51	3,44	3,38	3,34	3,32
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39	3,35	3,31	3,28	3,26	3,24	3,22	3,15	3,08	3,04	3,02
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18	3,14	3,10	3,07	3,05	3,03	3,01	2,94	2,86	2,83	2,80
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02	2,98	2,94	2,91	2,89	2,86	2,85	2,77	2,70	2,66	2,64
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90	2,85	2,82	2,79	2,76	2,74	2,72	2,65	2,57	2,53	2,51
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80	2,75	2,72	2,69	2,66	2,64	2,62	2,54	2,47	2,43	2,40
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71	2,67	2,63	2,60	2,58	2,55	2,53	2,46	2,38	2,34	2,31
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65	2,60	2,57	2,53	2,51	2,48	2,46	2,39	2,31	2,27	2,24
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59	2,54	2,51	2,48	2,45	2,42	2,40	2,33	2,25	2,20	2,18
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54	2,49	2,46	2,42	2,40	2,37	2,35	2,28	2,19	2,15	2,12
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49	2,45	2,41	2,38	2,35	2,33	2,31	2,23	2,15	2,10	2,08
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46	2,41	2,37	2,34	2,31	2,29	2,27	2,19	2,11	2,06	2,04
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42	2,38	2,34	2,31	2,28	2,26	2,23	2,16	2,07	2,03	2,00
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39	2,35	2,31	2,28	2,25	2,22	2,20	2,12	2,04	1,99	1,97
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37	2,32	2,28	2,25	2,22	2,20	2,18	2,10	2,01	1,96	1,94
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34	2,30	2,26	2,23	2,20	2,17	2,15	2,07	1,98	1,94	1,91
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32	2,27	2,24	2,20	2,18	2,15	2,13	2,05	1,96	1,91	1,88
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30	2,25	2,22	2,18	2,15	2,13	2,11	2,03	1,94	1,89	1,86
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28	2,24	2,20	2,16	2,14	2,11	2,09	2,01	1,92	1,87	1,84
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27	2,22	2,18	2,15	2,12	2,09	2,07	1,99	1,90	1,85	1,82
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25	2,20	2,17	2,13	2,10	2,08	2,06	1,97	1,88	1,84	1,81
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24	2,19	2,15	2,12	2,09	2,06	2,04	1,96	1,87	1,82	1,79
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22	2,18	2,14	2,10	2,08	2,05	2,03	1,94	1,85	1,81	1,77
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21	2,16	2,13	2,09	2,06	2,04	2,01	1,93	1,84	1,79	1,76
31	4,16	3,30	2,91	2,68	2,52	2,41	2,32	2,25	2,20	2,15	2,11	2,08	2,05	2,03	2,00	1,92	1,83	1,78	1,75
32	4,15	3,29	2,90	2,67	2,51	2,40	2,31	2,24	2,19	2,14	2,10	2,07	2,04	2,01	1,99	1,91	1,82	1,77	1,74
33	4,14	3,28	2,89	2,66	2,50	2,39	2,30	2,23	2,18	2,13	2,09	2,06	2,03	2,00	1,98	1,90	1,81	1,76	1,72
34	4,13	3,28	2,88	2,65	2,49	2,38	2,29	2,23	2,17	2,12	2,08	2,05	2,02	1,99	1,97	1,89	1,80	1,75	1,71
35	4,12	3,27	2,87	2,64	2,49	2,37	2,29	2,22	2,16	2,11	2,07	2,04	2,01	1,99	1,96	1,88	1,79	1,74	1,70
36	4,11	3,26	2,87	2,63	2,48	2,36	2,28	2,21	2,15	2,11	2,07	2,03	2,00	1,98	1,95	1,87	1,78	1,73	1,69
37	4,11	3,25	2,86	2,63	2,47	2,36	2,27	2,20	2,14	2,10	2,06	2,02	2,00	1,97	1,95	1,86	1,77	1,72	1,68
38	4,10	3,24	2,85	2,62	2,46	2,35	2,26	2,19	2,14	2,09	2,05	2,02	1,99	1,96	1,94	1,85	1,76	1,71	1,68
39	4,09	3,24	2,85	2,61	2,46	2,34	2,26	2,19	2,13	2,08	2,04	2,01	1,98	1,95	1,93	1,85	1,75	1,70	1,67
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12	2,08	2,04	2,00	1,97	1,95	1,92	1,84	1,74	1,69	1,66
45	4,06	3,20	2,81	2,58	2,42	2,31	2,22	2,15	2,10	2,05	2,01	1,97	1,94	1,92	1,89	1,81	1,71	1,66	1,63
50	4,03	3,18	2,79	2,56	2,40	2,29	2,20	2,13	2,07	2,03	1,99	1,95	1,92	1,89	1,87	1,78	1,69	1,63	1,60
55	4,02	3,16	2,77	2,54	2,38	2,27	2,18	2,11	2,06	2,01	1,97	1,93	1,90	1,88	1,85	1,76	1,67	1,61	1,58
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04	1,99	1,95	1,92	1,89	1,86	1,84	1,75	1,65	1,59	1,56
65	3,99	3,14	2,75	2,51	2,36	2,24	2,15	2,08	2,03	1,98	1,94	1,90	1,87	1,85	1,82	1,73	1,63	1,58	1,54
70	3,98	3,13	2,74	2,50	2,35	2,23	2,14	2,07	2,02	1,97	1,93	1,89	1,86	1,84	1,81	1,72	1,62	1,57	1,53
75	3,97	3,12	2,73	2,49	2,34	2,22	2,13	2,06	2,01	1,96	1,92	1,88	1,85	1,83	1,80	1,71	1,61	1,55	1,52
80	3,96	3,11	2,72	2,49	2,33	2,21	2,13	2,06	2,00	1,95	1,91	1,88	1,84	1,82	1,79	1,70	1,60	1,54	1,51
85	3,95	3,10	2,71	2,48	2,32	2,21	2,12	2,05	1,99	1,94	1,90	1,87	1,84	1,81	1,79	1,70	1,59	1,54	1,50
90	3,95	3,10	2,71	2,47	2,32	2,20	2,11	2,04	1,99	1,94	1,90	1,86	1,83	1,80	1,78	1,69	1,59	1,53	1,49
95	3,94	3,09	2,70	2,47	2,31	2,20	2,11	2,04	1,98	1,93	1,89	1,86	1,82	1,80	1,77	1,68	1,58	1,52	1,48
100	3,94	3,09	2,70	2,46	2,31	2,19	2,10	2,03	1,97	1,93	1,89	1,85	1,82	1,79	1,77	1,68	1,57	1,52	1,48
110	3,93	3,08	2,69	2,45	2,30	2,18	2,09	2,02	1,97	1,92	1,88	1,84	1,81	1,78	1,76	1,67	1,56	1,50	1,47
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,18	2,09	2,02	1,96	1,91	1,87	1,83	1,80	1,78	1,75	1,66	1,55	1,50	1,46
130	3,91	3,07	2,67	2,44	2,28	2,17	2,08	2,01	1,95	1,90	1,86	1,83	1,80	1,77	1,74	1,65	1,55	1,49	1,45
140	3,91	3,06	2,67	2,44	2,28	2,16	2,08	2,01	1,95	1,90	1,86	1,82	1,79	1,76	1,74	1,65	1,54	1,48	1,44
150	3,90	3,06	2,66	2,43	2,27	2,16	2,07	2,00	1,94	1,89	1,85	1,82	1,79	1,76	1,73	1,64	1,54	1,48	1,44
200	3,89	3,04	2,65	2,42	2,26	2,14	2,06	1,98	1,93	1,88	1,84	1,80	1,77	1,74	1,72	1,62	1,52	1,46	1,41
250	3,88	3,03	2,64	2,41	2,25	2,13	2,05	1,98	1,92	1,87	1,83	1,79	1,76	1,73	1,71	1,61	1,50	1,44	1,40
300	3,87	3,03	2,63	2,40	2,24	2,13	2,04	1,97	1,91	1,86	1,82	1,78	1,75	1,72	1,70	1,61	1,50	1,43	1,39
400	3,86	3,02	2,63	2,39	2,24	2,12	2,03	1,96	1,90	1,85	1,81	1,78	1,74	1,72	1,69	1,60	1,49	1,42	1,38
500	3,86	3,01	2,62	2,39	2,23	2,12	2,03	1,96	1,90	1,85	1,81	1,77	1,74	1,71	1,69	1,59	1,48	1,42	1,38
600	3,86	3,01	2,62	2,39	2,23	2,11	2,02	1,95	1,90	1,85	1,80	1,77	1,74	1,71	1,68	1,59	1,48	1,41	1,37
700	3,85	3,01	2,62	2,38	2,23	2,11	2,02	1,95	1,89	1,84	1,80	1,77	1,73	1,71	1,68	1,59	1,48	1,41	1,37
1000	3,85	3,00	2,61	2,38	2,22	2,11	2,02	1,95	1,89	1,84	1,80	1,76	1,73	1,70	1,68	1,58	1,47	1,41	1,36

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/316608678>

Computational Exploration in the Electronic Structure Property/Activity Relationships and Multi-Parameter Optimization...

Article · January 2017

DOI: 10.1166/qm.2017.1448

CITATIONS

0

READS

111

5 authors, including:



Zoulikha Sebaa

2 PUBLICATIONS 0 CITATIONS

SEE PROFILE



Tchouar Nouredine

Université des Sciences et de la Technologie ...

27 PUBLICATIONS 195 CITATIONS

SEE PROFILE



Salah Belaidi

Université de Biskra

88 PUBLICATIONS 113 CITATIONS

SEE PROFILE



Toufik Salah

16 PUBLICATIONS 16 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Molecular Dynamic [View project](#)



Synthesis and characterization of new nano-materials. [View project](#)



Computational Exploration in the Electronic Structure Property/Activity Relationships and Multi-Parameter Optimization of 1,2,5-Thiadiazole Derivates

Zoulikha Sebaa^{1,2}, Nouredine Tchouar¹, Salah Belaidi^{2,*}, Toufik Salah², and Lotfi Belkhir³

¹Laboratory of Modeling and Optimization of Industrial Systems, University of Science and Technology of Oran (USTO) 31000, Algeria

²Group of Computational and Pharmaceutical Chemistry, LMCE Laboratory, University of Biskra, BP 145 Biskra 07000, Algeria

³UR CHEMS, Department of Chemistry, University of Constantine 1, 25017, Constantine, Algeria

In this work, the geometrical and electronic properties of 1,2,5-Thiadiazole derivatives, are investigated at Hartree-Fock (HF), Moller-Plesset (MP2) and Density Functional Theory (DFT) levels, using several basis sets. The calculated values are in good agreement with the experimental data. Natural bond orbital (NBO) charges, bond lengths, dipole moments, heats of formation, properties in drug-likeness and structure activity/property relationship (SAR/SPR) are presented and discussed.

Keywords: 1,2,5-Thiadiazole, SAR/SPR, MPO, DFT, NBO.

1. INTRODUCTION

Thiadiazole nucleus is present as a core structural component in an array of drug categories such as antimicrobial, anti-inflammatory, anticancer, anticonvulsant, antidepressant, antioxidant, radio protective, and anti-leishmanial.¹ The 1,2,5-thiadiazole nucleus is one of the most important and well-known heterocyclic compounds, featuring both two nitrogen atoms and one sulfur atom as part of the aromatic five-membered ring,² which is a common and integral feature of a variety of natural products and medicinal agents.

In 1997, Kier stated that, "It is no longer just sufficient to synthesize and test; experiments are played out *in silico* with prediction, classification and visualization being the necessary tools of medicinal chemistry."³ Without doubt, computer-based simulation of biochemical processes and molecular model building will increasingly drive molecular design and decision making in drug discovery. There are ample evidences that computational medicinal chemistry has become an important pillar of modern drug research.^{4,5}

Drug development requires a lot of effort in addition to a considerable funding; it takes so many years for lead identification, optimization, *in vitro* and *in vivo* testing, before the start of the first clinical trials.^{6,7} More than ever, the volume of complex data produced by drug discovery activities is larger, which is in need of certainty. Here comes the role of multi-parameter optimization

which improves the use of this data too fast the targeting of the compound with a good balance of properties.⁸ The most known rules from MPO methods for compounds prediction with the best balance of properties are calculated metrics and rules of thumb.

Among the diverse rules which have been proposed, Lipinski and Veber rules are the most popularly used.^{9,10} On the other side, we found that the calculated metrics which integrate the potency with other parameters in order to get a single metric give through optimization. The oldest compound and most widely used metrics are the Ligand Efficiency (LE) and the Lipophilic Efficiency (LipE).⁸ Therefore, discovering drugs is a process which realizes a sustained balanced search for molecules that have structural features that produce Strong target binding using structure-activity relationship (SAR) and High performance at *in vivo* barriers, using structure property relationship (SPR).

By a similar way that design of structural features using SAR is known as structure-based design, the design of structural features using SPR has become known as property-based design. The matter of the way that medicinal chemists deal with balancing these often disparate processes is a question of experience and strategy.¹¹ The Structure Activity/Property Relationship (SAR/SPR)^{12–19} are use ful to ameliorate the grasp of fundamental processes and phenomena in medicinal chemistry and drug design.^{9,20} They are also intended to show the liaison between molecular structures and molecular properties^{21–28} such as lipophilicity, polarizability, electronic and steric parameters.

In this work, we propose to investigate theoretical calculation of optimized molecular geometries, of 1,2,5-thiadiazole nucleus

* Author to whom correspondence should be addressed.

using *ab-initio*/HF, *initio*/MP2 and DFT methods,^{29–33} Afterward, in order to determine the compounds with elevated strength, the dataset of 1,2,5-thiadiazole derivatives has been prolonged, without forgetting that by using rules of thumb, calculated metrics and structure activity/property relationships (SAR/SPR) respectively.

2. MATERIALS AND METHODS

All the calculations of 1,2,5-thiadiazole derivatives were performed using HyperChem8.0.6 software,³⁴ Gaussian09 program³⁵ and MarvinSketch software³⁶ web based software.

First, the investigated molecules were pre-optimized by means of the Molecular Mechanics Force Field (MM+). After that, the resulted minimized structures were further refined using the semi-empirical AM1 method with a gradient norm limit of 0.01 Kcal/Å for the geometry optimization. In the next step, we performed calculations of some geometric and electronic parameters, using various computational levels, HF/6-311++G (3*d*, 3*p*), HF/CC-PVTZ, MP2/6-311++G (3*d*, 3*p*) and B3LYP/6-311++G (3*d*, 3*p*) and B3LYP/CC-PVTZ. This work also includes calculations of 3D MESP surface map and 2D MESP contour map to reveal the information regarding charge transfer within the molecule.³⁷

Finally, the SAR properties were obtained from the module QSAR properties involved in HyperChem software, whereas the 1,2,5-thiadiazole derivatives are optimized using the PM3 force field. Molinspiration, web based software, was used to obtain parameters such as TPSA (topological polar surface area), *nroth* (number of rotatable bonds) and drug likeness.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Geometric and Electronic Structure of 1,2,5-Thiadiazole

The optimized geometrical parameters of 1,2,5-thiadiazole (Fig. 1) obtained by *ab initio*/HF, MP2 and DFT methods, are presented in (Table I) and charge densities in (Table II)

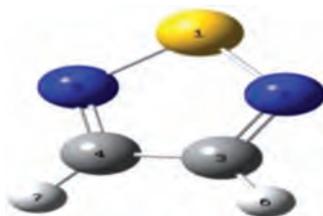


Fig. 1. 3D structure of 1,2,5-thiadiazole.

Table I. Bond lengths and valence angles of 1,2,5-thiadiazole.

Parameters	EXP	<i>ab initio</i> /HF		<i>ab initio</i> /MP2		DFT/B3LYP		
		6-311++G (3 <i>d</i> , 3 <i>p</i>)	cc-PVTZ	6-311++G (3 <i>d</i> , 3 <i>p</i>)	cc-PVTZ	6-311++G(3 <i>d</i> , 3 <i>p</i>)	cc-PVTZ	
Bond length (angstrom)	N2-C3	1.327	1.286	1.283	1.348	1.344	1.3201	1.320
	N2-S1	1.6296	1.618	1.625	1.628	1.632	1.639	1.648
	C3-C4	1.4167	1.432	1.433	1.404	1.402	1.421	1.421
	C3-H6	1.0805	1.071	1.072	1.078	1.0791	1.080	1.081
Valence angle (degree)	C3-N2-S1	106.51	108.233	108.157	106.097	105.616	106.841	106.661
	N2-C3-C4	113.77	112.955	113.137	113.869	114.250	113.805	114.107
	N2-C3-H6	119.96	121.196	121.193	119.150	119.272	120.073	120.051
	N2-S1-N5	99.44	97.6214	97.410	100.066	100.266	98.706	98.463

Table II. NBO charges distribution of 1,2,5-thiadiazole.

Atoms	HF/6-311++G (3 <i>d</i> , 3 <i>p</i>)	B3LYP/6-311++G (3 <i>d</i> , 3 <i>p</i>)	MP2/6-311++G (3 <i>d</i> , 3 <i>p</i>)
S1	0,853	0.853	0,895
N2	-0,650	-0,617	-0,660
C3	0,036	-0,017	0,015
C4	0,036	-0,017	0,015
N5	-0,650	-0,617	-0,660
H6	0,188	0,207	0,197
H7	0,188	0,207	0,197

with the experimental results that have been extracted from Wiatkowska et al.,³⁸ which are approximately similar to the theoretical results, regarding bond length and valence angle values.

From our results, bond lengths and valence angles values obtained by DFT/B3LYP show a high similarity to experimental data³⁸ than those obtained by HF and MP2 methods. Therefore, we can say that DFT method is more appropriate for further studies on 1,2,5-thiadiazole ring.³⁹

The geometry of 1,2,5-thiadiazole is almost planar as all the dihedral angles are either nearly 0° or 180°, which make this conformation more stable.

The efficiency of DFT/B3LYP method with 6-311++G (3*d*, 3*p*) basis set may be scrutinized by comparison with the results obtained by *ab initio*/HF and MP2 methods. A very good agreement between predicted geometries (bond lengths and bond angles) and corresponding experimental data, especially the DFT/B3LYP results. From that, we can say that the DFT method is more appropriate for further study on 1,2,5-Thiadiazole derivatives, in other parts of this work.

The molecular electrostatic potential MESP surface which is a plot of electrostatic potential mapped on to the iso-electron density surface,⁴⁰ the importance of the MESP lies in the fact that it simultaneously displays the molecular size and shape as well as positive, negative and neutral electrostatic potential regions in terms of the electrostatic surface, which explain the investigation of the molecular structure with its physicochemical properties relationships.^{41,42} The MESP surface map and contour map of 1,2,5-thiadiazole (Fig. 2) show the two regions characterized by red color (negative electrostatic potential) around the two cyclic nitrogen atoms which explain the ability for an electrophilic attack on these positions, also by blue color (positive electrostatic potential) around the two hydrogen atoms which explain that these regions are susceptible for a nucleophilic attack.

Finally, for the green color located between the red and blue regions explain the neutral electrostatic potential surface.

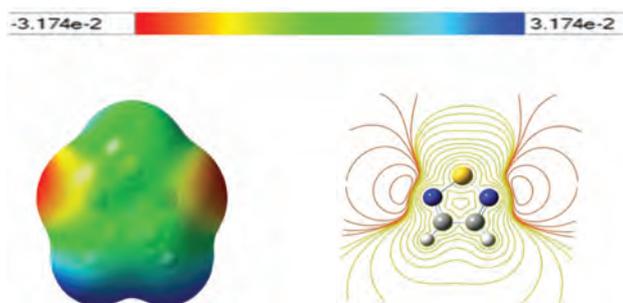
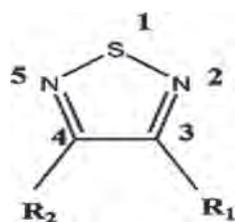


Fig. 2. 3D MESP surface map and 2D MESP contour map for 1,2,5-thiadiazole.



Series 1		Series 2	
A1	$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$	B1	$R_1 = \text{CN}, R_2 = \text{H}$
A2	$R_1 = R_2 = \text{CH}_3$	B2	$R_1 = R_2 = \text{CN}$
A3	$R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, R_2 = \text{H}$	B3	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Cl}$
A4	$R_1 = R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$	B4	$R_1 = R_2 = \text{Cl}$

Fig. 3. 1,2,5-thiadiazole systems.

The variation in electrostatic potential produced by a molecule is largely responsible for binding of a drug to its active sites (receptor), as the binding site in general is expected to have opposite areas of electrostatic potential.⁴³

3.2. Substitution Effect on 1,2,5-Thiadiazole Structure

In this paper, we have studied two series containing methyl and ethyl groups in the first one and chloride and cyanide groups in the second one for a comparative study between the electron donors and acceptors effects.¹²

Calculated values such as heat of formation, dipole moment (μ) and HOMO LUMO energies of 1,2,5-thiadiazole systems (Fig. 3) are summarized in Table III, NBO charges of 1,2,5-thiadiazole derivatives are also reported in Table IV for the first series and in Table V for the second series.

Table III. Energies of 1,2,5-thiadiazole systems.

Comp.	Systems	Heat of formation (Kcal/mol)	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	ΔE (a.u.)	μ (D)
X	1,2,5-thiadiazole	49.676	-0.286	-0.073	0.213	1.541
A1	3-methyl-1,2,5-thiadiazole	42.016	-0.272	-0.064	0.208	2.174
A2	3,4-dimethyl-1,2,5-thiadiazole	34.834	-0.260	-0.055	0.205	2.621
A3	3-ethyl-1,2,5-thiadiazole	35.820	-0.272	-0.065	0.207	2.167
A4	3,4 diethyl-1,2,5-thiadiazole	22.992	-0.259	-0.057	0.202	2.567
B1	3-cyano-1,2,5-thiadiazole	86.906	-0.307	-0.108	0.199	3.027
B2	3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole	126.634	-0.324	-0.132	0.192	4.793
B3	3-chloro-1,2,5-thiadiazole	44.954	-0.283	-0.083	0.200	0.835
B4	3,4-dichloro-1,2,5-thiadiazole	41.102	-0.282	-0.089	0.193	0.277

Table IV. NBO charges of 1,2,5-thiadiazole systems series 1.

Comp.	T	A1	A2	A3	A4
S1	0.853	0.835	0.822	0.843	0.832
N2	-0.617	-0.631	-0.628	-0.632	-0.629
N5	-0.617	-0.611	-0.628	-0.614	-0.629
C3	-0.017	0.155	0.164	0.159	0.168
C4	-0.017	-0.008	0.164	-0.008	0.168
C-methyl-3	-	-0.603	-0.602	-	-
C-methyl-4	-	-	-0.0602	-	-
C-ethyl 3	-	-	-	-0.409	-0.410
C-ethyl 4	-	-	-	-	-0.410

It can be seen from the heat of formation results that approximately 8,14 to 4 Kcal/mol are decreased at each addition of methyl, ethyl or chloride radical respectively, but the addition of the cyanide group leads the increase of the heat of formation with 38 (Kcal/mol) approximately.

Among the various substituted that we have added each time to the 1,2,5-thiadiazole nucleus and by the calculations that we have performed, it was found that the compound A4 (3,4 diethyl-1,2,5-thiadiazole) of the first series, has the minimum gap of energy ($\Delta E = 0.202$ a.u.), regarding the second series compound B2 (3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole) has the lowest gap of energy ($\Delta E = 0.192$ a.u.). In fact, a molecule with a low gap of energy is generally associated with the high chemical activity.⁴⁴

From HSAB (Hard Soft Acid and Base) principle the lowest energetic gap allows an easy flow of electrons which makes the molecule soft and more reactive which means that A4 and B2 compounds are the most reactive in the two series of 1,2,5-thiadiazole derivatives.⁴⁵ The compound B2 (3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole) shows the maximum dipole moment value compared to the 1,2,5-thiadiazole molecule.

The Frontier orbitals, highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) are important factors in quantum chemistry⁴⁶ as these determine the way the molecule interacts with other species.

The contour plots of the π -like frontier orbital for the ground state of the compound B2 are shown in (Fig. 4). From the plots, we can observe that the HOMO mainly concentrates on S1 with some delocalization along N2 and N5, whereas, the LUMO mainly concentrates on N2 and C3 with some delocalization along C4 and C6. These further demonstrate the existence of the delocalization of the conjugated π -electron system in the 3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole molecule.

The nitrogen N1 and N5 take the most important negative NBO charges (-0,629) in the compound A4 (3,4-diethyl-1,2,5-thiadiazole) for the first series, these positions N2 and N5 are sites relative to the preferential electrophilic attack. The sulfur

Table V. NBO charges of 1,2,5-thiadiazole systems series 2.

Comp.	T	B1	B2	B3	B4
S1	0.853	0.906	0,951	0.861	0.874
N2	-0,617	-0,574	-0,561	-0,629	-0,615
N5	-0,617	-0,602	-0,561	-0,597	-0,615
C3	-0,017	0.016	0,063	0.107	0.093
C4	-0,017	0.037	0,063	-0,017	0.093
Chloro-3	-	-	-	0.058	0.085
Chloro-4	-	-	-	-	0.085
C-cyamide-3	-	0.262	0,250	-	-
N-cyamide-3	-	-0,265	-0,228	-	-
C-cyamide-4	-	-	0,250	-	-
N-cyamide-4	-	-	-0,228	-	-

S1 (0,951), carbon C3 (0,063) and scarbon C4 (0,063) positions relative to compound B2 (3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole) of the second series show a maximum positive NBO charges, which leads to the preferential site of nucleophilic attack.

3.3. Study of Structure Physical–Chemistry Activity/Property Relationship and Multi-Parameter Optimization for 1,2,5-Thiadiazole Derivatives

In this part, we have applied rules of thumb and calculated metrics on twenty derivatives⁴⁷ of 1,2,5-thiadiazole (Fig. 5).

Some of physicochemical properties such as Surface Area, Volume, Polazability, Molecular weight, Refractivity, log *P* and Hydration Energy were calculated using HyperChem 8.03 software and others such as TPSA and NRB were calculated using Molinspiration online data base, also the Ligand efficiency (LE) and Lipophilic efficiency (LipE) were determined for rules of thumb. Results are listed respectively in (Table VI) and (Table VII).

In the first part, we have studied Lipinski and Veber rules to identify “drug-like” compounds. Rich absorption, permeability and oral bioavailability properties are more likely when:^{9,10}

- 1—There are less than 5 H-bond donors (expressed as the sum of OHs and NHs).
- 2—The molecular weight is under 500 DA.
- 3—The log *P* is under 5.
- 4—There are less than 10 H-bond acceptors (expressed as the sum of Ns and Os).
- 5—Rotatable bonds are under 10.
- 6—Polar surface area is under 140 Å².

We used the Lipinski rules to identify compounds posing problems of absorption and permeability if these compounds don't validate at least two of its rules.⁴⁸ In addition, Veber rules suggest

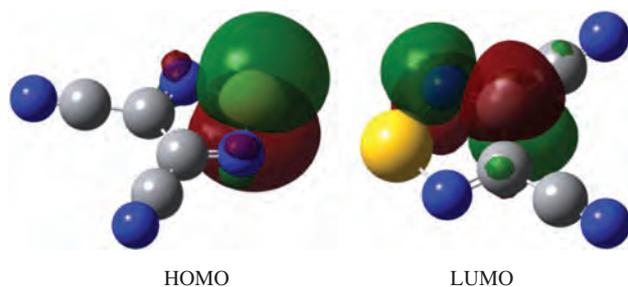


Fig. 4. π -like frontier orbitals of the compound B2.

that molecular flexibility and polar surface area (PSA) are important determinants for oral bioavailability of drugs.¹⁰

Hydrogen bonds increase solubility in water and must be broken in order for the compound to permeate into and through the lipid bilayer membrane. Thus, an increasing number of hydrogen bonds reduce partitioning from the aqueous phase into the lipid bilayer membrane for permeation by passive diffusion.

Molecular weight (MW) is related to the size of the molecule. As molecular size increases, a larger cavity must be formed in water in order to solubilize the compound.⁴⁹

Increasing MW reduces the compound concentration at the surface of the intestinal epithelium, thus reducing absorption. Increasing size also impedes passive diffusion through the tightly packed aliphatic side chains of the bilayer membrane. We have all the studied series of 1,2,5-thiadiazole derivatives with molecular weights less than 500 Da (rule number 2), so they are likely soluble and easily pass through cell membranes.

Increasing log *P* (Octanol/water partition coefficient) face decreasing aqueous solubility, which reduces absorption. Thus, membrane transporters can either enhance or reduce compound absorption by either active uptake transport or efflux, respectively. 1,2,5-thiadiazole derivatives satisfy also the rule number 3 so it has a consequence of a better solubility in aqueous and lipidic solutions.¹¹

It is well known that high oral bioavailability is an important factor for the development of bioactive molecules as therapeutic agents. Reduced molecular flexibility (measured by the number of rotatable bonds) and low polar surface area are found to be important predictors of good oral bioavailability.⁵⁰

Number of rotatable bonds (NRB) is a simple topological parameter that measures molecular flexibility and is considered to be a good descriptor of oral bioavailability of drugs¹⁰ Rotatable bond is defined as any single non-ring bond, bounded to non-terminal heavy (i.e., non-hydrogen) atom. Amide C–N bonds are not considered because of their high rotational energy barrier. The low number of rotatable bonds (reduced flexibility) in the studied series indicates that these Ligands upon binding to a protein change their conformation only slightly.

The polar surface area (PSA) which is formed by polar atoms of a molecule. It is a descriptor that shows good correlation with passive molecular transport through membranes, and so allows estimation of transport properties of drugs.¹²

Lipophilicity is a physicochemical property that plays a fundamental role in determining ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) properties. Lipophilicity is in correlation with too many other properties, like storage in tissues, bioavailability, permeability, toxicity, volume of distribution, plasma protein binding and enzyme receptor binding.^{11,51} The smallest compound tends to have the best physicochemical properties and good ADME regarding the ligand efficiency.^{52,53} Ligand efficiency (LE) and Lipophilicity efficiency (LipE) are defined as follows:

$$LE = 1,4pIC_{50}/NH \quad (1)$$

Where: NH is the number of heavy atoms. So LE decreases when the number of heavy atoms increases.

$$LipE = pIC_{50} - \log P \quad (2)$$

Lipophilic efficiency prefers compounds that gain a lot of their affinity through directed interactions, thus making the interaction with the receptor more specific. While one can say that

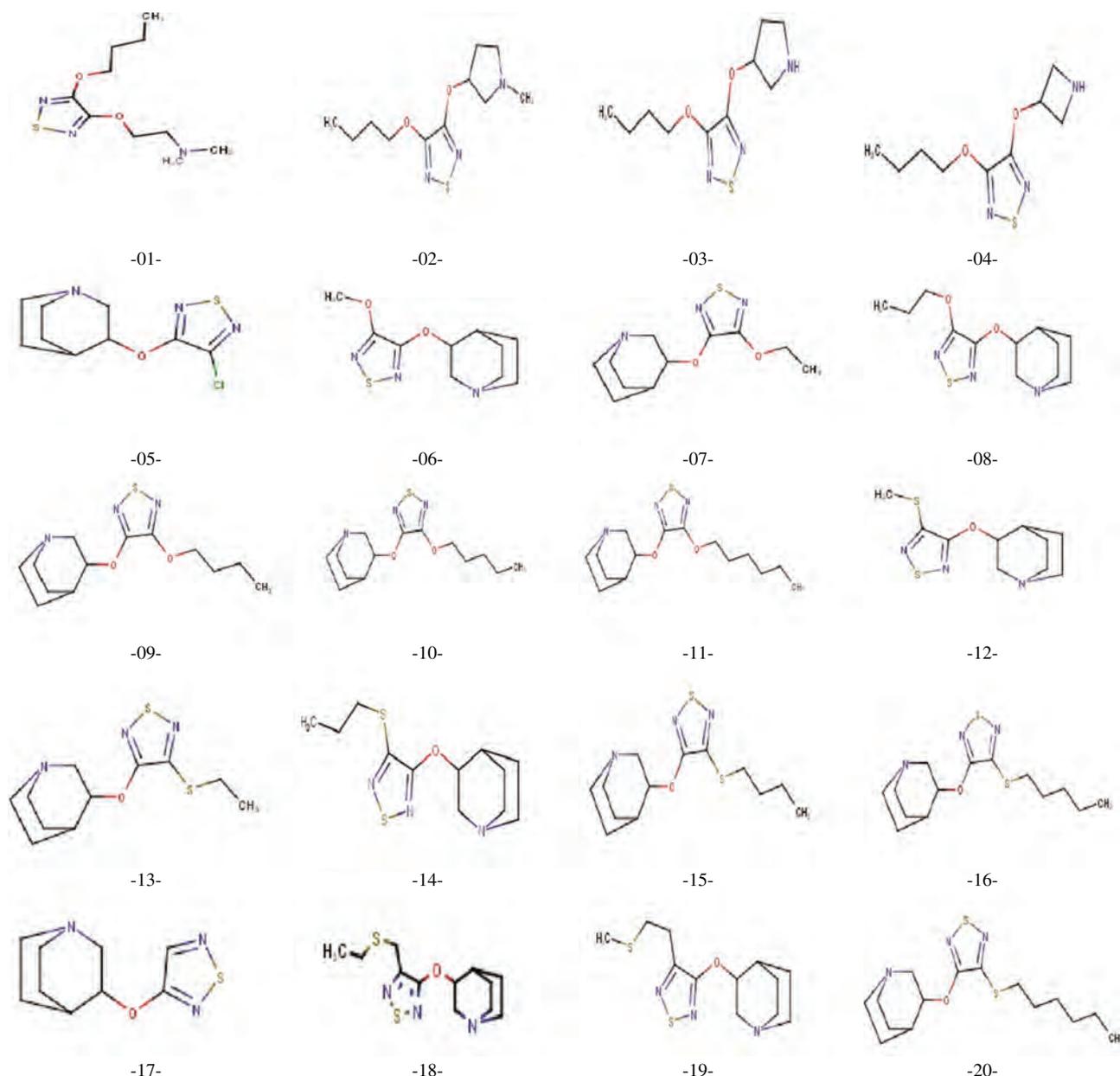


Fig. 5. 2D structures of 1,2,5-thiadiazole derivatives.

LipE describes how efficient a Ligand exploits its lipophilicity, no explicit measure of molecular size is used.

3.3.1. Structural Comparison of the 1,2,5-Thiadiazole Derivatives

Based on our conclusions on the effect of substitution on the 1,2,5-Thiadiazole molecule. We chose a series of 1,2,5-Thiadiazole derivatives, all having a biological activity.⁴⁷

3.3.2. Multi-Parameter Optimization (MPO) of 1,2,5-Thiadiazole Derivatives

Table VI shows that all the studied derivatives are compatible with rules of Lipinski, rules number (1) to (4).

PSA of 1,2,5-thiadiazole derivatives were found in the range of 38, 26–56, 28 and is well below the 140 Å².

From the results obtained in Table VI we can say for ligands containing $pIC_{50} > 8$ we are able to penalize compound 20 with lowest LE value (0,54), for ligands containing $8 > pIC_{50} > 7$ we can penalize the compound 11 with lowest LE value (0.53) and for compounds containing $pIC_{50} < 7$ we can penalize compounds 3,4 and 11 with LE values (0.60), (0.65) and (0.63) respectively.

If LipE is between 5 and 7 or over 7, the optimized compounds are more selective.¹¹ In the studied series LipE is changing during optimization (Table VI). The most hydrophilic compound 13 reach a LipE of 5.78, which is even above the suggested range of 5–7.

On the other side, Compounds 7, 8, 9, 12, 14, 15 and 17 reach a LipE of 5.631, 6.397, 6.136, 6.476, 5.032 and 5.386 respectively, which are situated in the suggested range of 5–7, this indicates that these compounds were successfully optimized.

Table VI. Pharmacological activities and properties involved in MPO method for 1,2,5-thiadiazole derivatives.

Compounds	p/C_{50}	$\log P$	MW (amu)	HBD	HBA	Lipinski score of 4	NRB	PSA	LE	LipE
1	7,17	2,62	245,34	0	5	4	8	47,49	0,63	4,55
2	7,38	2,56	257,35	0	5	4	6	47,49	0,61	4,82
3	6,80	2,20	243,32	1	5	4	6	56,28	0,60	04,6
4	6,98	2,15	229,30	1	5	4	6	56,28	0,65	4,83
5	7,01	2,17	245,73	0	4	4	2	38,26	0,65	4,84
6	6,70	1,72	241,31	0	5	4	3	47,49	0,59	4,98
7	7,70	2,07	255,33	0	5	4	4	47,49	0,63	5,63
8	7,90	2,54	269,36	0	5	4	5	47,49	0,61	5,36
9	7,97	2,93	283,39	0	5	4	6	47,49	0,59	5,04
10	7,90	3,33	297,42	0	5	4	7	47,49	0,55	4,57
11	7,93	3,72	311,44	0	5	4	8	47,49	0,53	4,21
12	7,76	2,07	257,37	0	4	4	3	38,26	0,68	5,69
13	8,19	2,41	271,40	0	4	4	4	38,26	0,67	5,78
14	8,53	2,88	285,42	0	4	4	5	38,26	0,66	5,65
15	8,60	3,28	299,45	0	4	4	6	38,26	0,63	5,32
16	8,36	3,67	313,48	0	4	4	7	38,26	0,59	4,69
17	6,27	1,20	211,20	0	4	4	2	38,26	0,63	5,07
18	7,18	2,75	285,42	0	4	4	5	38,26	0,56	4,43
19	7,23	2,59	285,42	0	4	4	5	38,26	0,56	4,64
20	8,12	4,07	327,50	0	4	4	8	38,26	0,54	4,05

3.3.3. Structure Physical–Chemistry Activity/Property Relationship for 1,2,5-Thiadiazole Derivatives

We have studied seven physicochemical properties of 1,2,5-thiadiazole derivatives (Fig. 5) using HyperChem.

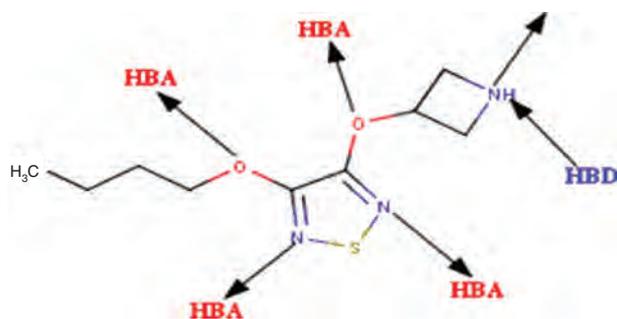


Fig. 6. Donor and acceptor sites of compound 4.

Table VII. Physicochemical properties of 1,2,5-thiadiazole derivatives.

Compounds	SAG (\AA^2)	V (\AA^3)	HE (Kcal/mol)	MR (\AA^3)	POL (\AA^3)
1	497,52	794,35	-3,78	66,18	25,84
2	496,56	805,06	-3,45	68,74	26,9
3	471,81	752,67	-6,53	63,45	25,07
4	451,11	711,48	-7,41	58,58	23,23
5	407,28	653,59	-3,82	61,34	23,75
6	410,48	674,87	-5,51	62,25	24,29
7	443,23	732,05	-4,44	67,00	26,13
8	464,68	783,07	-3,86	71,53	27,96
9	492,77	837,18	-3,32	76,13	29,8
10	527,06	889,32	-2,93	80,73	31,63
11	559,76	942,36	-2,55	85,33	33,47
12	420,00	698,56	-3,94	68,70	26,66
13	448,64	752,96	-3,20	73,45	28,49
14	463,03	786,87	-2,94	77,97	30,33
15	495,40	840,13	-2,47	82,57	32,16
16	521,42	893,88	-2,10	87,17	34,00
17	376,73	605,14	-5,08	56,56	21,80
18	483,68	811,56	-2,55	78,41	30,33
19	496,96	828,10	-2,80	78,36	30,33
20	550,98	946,69	-1,72	91,77	35,83

From the results obtained in Tables VI and VII, we observe that polarizability data are generally proportional to refractivity, molecular volume and molecular weight. This explains the accordance of our results with Lorentz-Lorenz expression.^{54,55}

Compound number 20 shows the maximum value of both polarizability ($35,83 \text{ \AA}^3$) and refractivity ($91,77 \text{ \AA}^3$). This compound has also high values of Molecular weight ($327,50 \text{ uma}$), volume ($946,69 \text{ \AA}^3$) and surface ($550,98 \text{ \AA}^2$).

However, the compound number 17 is the smallest molecule in this 1,2,5-thiadiazole derivatives series, this compound has the smallest value of the molecular refractivity ($56,56 \text{ \AA}^3$) and polarizability ($21,80 \text{ \AA}^3$).

Compound 4 indicates the maximum absolute value of hydration energy ($7,41 \text{ Kcal/mol}$).

Regarding to compound 20, it shows the minimum absolute value ($1,72 \text{ Kcal/mol}$). In fact, hydrophobic molecule of 1,2,5-Thiadiazole derivatives leads to the decrease of the hydration energy. Contrariwise, the presence of hydrophilic groups in the compound number 4, having one (HBD): (1NH) and five (HBA): (2O, 2N, 1NH) leads to the increase of the hydration energy. Otherwise, the lipophilie increase proportionally with the hydrophobic features of substituent. As seen in Tables VI and VII the compound 20 has the smallest value of hydration energy in absolute value ($1,72 \text{ Kcal/mol}$) and the most important value of $\log P$ ($4,07$).

The results obtained by calculating of $\log P$ 1,2,5-thiadiazole derivatives, show that the compounds 6 and 17 present small coefficients of lipophilicity ($1,72$) and ($1,20$) respectively.

These compounds provide a good solubility and a bad absorption and penetration in cellular membranes, because of the weaker permeability of the passive diffusion but these molecules have a good permeability because of their small molecular weights.⁵⁶

4. CONCLUSION

The present work studied the molecular proprieties of 1,2,5-thiadiazole. The study of the structure of 1,2,5-thiadiazole based on *Ab initio*, MP2 and DFT prove that our calculated results

are similar and very closed to experimental data taken from the literature. The comparison between donor group (methyl) and the acceptor group (hydroxyl) substitution of 1,2,5-thiadiazole showed an influence on the nature of the substitution on decreasing the heat of formation of about 4 Kcal/mol for the addition of hydroxyl and about 8.14 Kcal/mol for the addition of methyl.

Compound B2 (3,4-dicyano-1,2,5-thiadiazole) has smaller HOMO-LUMO energy gap than others, thus, this compound is the most reactive, and respectively sulfur (S1) is the most preferential sites for nucleophilic attack.

All compounds meet the Lipinski rules of the five, suggesting that these compounds theoretically have no problems with oral bioavailability.

Compounds 6 and 17 present the minimum coefficient of division ($\log P$); it has a good gastric tolerance. Compound 20 has an important hydration energy; it has a better distribution in fabrics.

The present study provides guidance to select and identify the compounds that have strong potential to achieve outcome in the preclinical and clinical study and gain a strong market position.

References and Notes

- H. Bhuvra, D. Sahu, B. Shaha, D. Modi, and M. Patel, *Pharmacology Online Newsletter* 1, 528 (2011).
- N. Kushwaha, Swatantra K. S. Kushwaha, and A. K. Rai, *Int. J. ChemTech. Res.* 4, 517 (2012).
- A. Zakharov, A. Lagunin, D. Filimonov, and V. Poroikov, *J. Chem. Res. Toxicol.* 25, 2378 (2012).
- B. Kier, *J. Med. Chem.* 40, 2969 (1997).
- G. Schneider, *Future Med. Chem.* 3, 393 (2011).
- D. Margan, G. Ilia, A. Borota, and M. Mracec, *Rev. Roum. Chim.* 57, 121 (2012).
- Ke, B. Xiao-Zhi, L. Xiao-Qiang, Z. Yue, S. Ji-Hong, T. Chao-Wu, and H. Da-Hai, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 11, 1785 (2014).
- D. M. Segall, *J. Curr. Pharm. Des.* 18, 1292 (2012).
- C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, *J. Adv. Drug Delivery Rev.* 64, 4 (2012).
- D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, and K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* 45, 2615 (2002).
- E. Kerns, *Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: From ADME to Toxicity Optimization*, Elsevier Science, Amsterdam (2008), pp. 1–552.
- T. Salah, S. Belaidi, N. Melkemi, and N. Tchouar, *Rev. Theor. Sci.* 3, 1 (2015).
- N. Melkemi and S. Belaidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 11, 801 (2014).
- S. Belaidi, A. Kerassa, T. Lanez, and M. Cinar, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 2127 (2015).
- Z. Almi, S. Belaidi, and L. Segueni, *Rev. Theor. Sci.* 3, 264 (2015).
- Z. Almi, S. Belaidi, N. Melkemi, S. Boughdiri, and L. Belkhiri, *Quantum Matter* 5, 124 (2016).
- S. Belaidi, O. Youcef, T. Salah, and T. Lanez, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 4855 (2015).
- S. Belaidi, T. Salah, N. Melkemi, L. Sinha, and O. Prasad, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 2421 (2015).
- A. M. Lazi, B. Đ. Bozi, V. D. Vitnik, Z. J. Vitnik, J. R. Roganc, L. D. Radovanovi, N. V. Valentic, and G. S. Uscumli, *J. Med. Chem.* 1127, 88 (2017).
- Z. Wang, F. Wang, C. Su, and Y. Zhang, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 10, 2323 (2013).
- A. Eghdami and M. Monajjemi, *Quantum Matter* 2, 324 (2013).
- S. Belaidi, H. Belaidi, A. Kerassa, M. Saoula, and D. Bouzidi, *Quantum Matter* 5, 798 (2016).
- T. Bardakçi, M. Kumru, and A. Altun, *J. Mol. Struct.* 1116, 292 (2016).
- S. Belaidi, Z. Almi, and D. Bouzidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 11, 2481 (2014).
- D. Harkati, S. Belaidi, A. Kerassa, and N. Gherraf, *Quantum Matter* 5, 36 (2016).
- Y. Rouahna, S. Belaidi, D. Harkati, and A. Kerassa, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 4233 (2015).
- V. Arjunan, R. Santhanam, M. K. Marchewka, S. Mohan, and H. Yang, *J. Med. Chem.* 1100, 188 (2015).
- B. Wu, X. Kong, Z. Cao, Y. Pan, Y. Ren, Y. Li, Q. Yang, and F. Lv, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 10, 2403 (2013).
- A. Srivastava, S. Jain, and A. K. Nagawat, *Quantum Matter* 2, 469 (2013).
- Ü. Ceylan, G.Ö. Tari, and H. Gökce, *J. Med. Chem.* 1110, 1 (2016).
- M. Suhasini, E. Sailatha, S. Gunasekaranb, and G. R. Ramkumaar, *J. Med. Chem.* 1100, 116 (2015).
- D. Romani, M. J. Marquez, M. B. Marquez, and S. A. Brandan, *J. Med. Chem.* 1100, 279 (2015).
- F. Bazooyar, M. Taherzadeh, C. Niklasson, and K. Bolton, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 10, 2639 (2013).
- HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW, 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA (2007), <http://www.hyperchem.com>.
- Gaussian 09, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, 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, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian Inc., Wallingford, CT (2010).
- Marvin Sketch 6.2.1, Chemaxon (2014), <http://www.chemaxon.com>.
- M. Karabacak, L. Sinha, O. Prasad, A. M. Asiri, and M. Cinar, *J. Spectrochim. Acta, Part A* 115, 753 (2011).
- J. S. Kwiatkowski, J. Leszczyński, and I. Teca, *J. Mol. Struct.* 436–437, 451 (1997).
- S. Belaidi, H. Belaidi, and D. Bouzidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 1 (2015).
- O. Prasad, S. Leena, and N. Kumar, *J. At. Mol. Sci.* 1, 201 (2010).
- A. Chunzhi, C. Y. Li, W. Yonghua, C. Yadong, and Y. Ling, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, 803 (2009).
- R. K. Srivastava, V. Narayan, O. Prasad, and L. Sinha, *J. Chem. Pharm. Res.* 4, 3287 (2012).
- J. Pathak, V. Narayan, L. Sinha, and O. Prasad, *J. At. Mol. Sci.* 3, 95 (2012).
- I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons, NewYork (1976).
- G. L. Miessler and D. A. Tarr, *Inorganic Chemistry*, 2nd edn., Prentice-Hall, Upper Saddle River, NJ, USA (1999).
- J. M. Seminario, *Recent Developments and Applications of Modern Density Functional Theory*, Elsevier, Amsterdam (1996).
- J. S. Ward, L. Merritt, D. O. Calligaro, F. P. Bymaster, H. E. Shannon, C. H. Mitch, C. Whitesitt, D. Brunsting, M. J. Sheardown, P. H. Olesen, Michael D. B. Swedberg, L. Jeppesen, and P. Sauerberg, *J. Med. Chem.* 41, 379 (1998).
- M. Aurélien, Ph.D. Dissertation, Orleans University (2006).
- A. Kerassa, S. Belaidi, and T. Lanez, *Quantum Matter* 5, 45 (2016).
- M. Remko, M. Swart, and F. M. Bickelhaupt, *J. Bioorg. Med. Chem.* 14, 1715 (2006).
- V. Pliska, B. Testa, H. van de Waterbeemd, R. Mannhold, H. Kubinyi, and H. Timmerman, *Lipophilicity in Drug Action and Toxicology*, Wiley-VCH, Weinheim, Federal Republic of Germany (1996).
- P. D. Leeson and B. Springthorpe, *Nat. Rev. Drug Disc.* 6, 881 (2007).
- A. L. Hopkins, C. R. Groom, and A. Alexander, *Drug Disc. Today* 9, 430 (2004).
- V. Dimitrov and T. Komatsu, *J. Chem. Technol. Metall.* 45, 219 (2010).
- M. Mellaoui, S. Belaidi, D. Bouzidi, and N. Gherraf, *Quantum Matter* 3, 435 (2014).
- D. R. Moreira, A. C. Leite, R. R. Dos Santos, and M. B. Soares, *J. Curr. Drug Targets* 10, 212 (2009).

Received: 22 November 2016. Accepted: 15 December 2016.

QSAR Studies of 1,2,5-Thiadiazole Derivatives Analogues of Aceclidine as Potent M1 Muscarinic Agonists

Zoulikha Sebaa^{1,2}, Noureddine Tchouar¹, Toufik Salah², Houmam Belaidi^{2,3},
Zineb Almi², and Salah Belaidi^{2,*}

¹Laboratory of Modeling and Optimization of Industrial Systems, University of Science and Technology of
Oran-Mohamed Boudiaf (USTO-MB) 31036, Algeria

²Group of Computational and Medicinal Chemistry, LMCE Laboratory, University of Biskra, BP 145 Biskra 07000, Algeria

³Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu,
35042, Rennes Cedex, France

In the present study, Quantitative structure-activity relationship (QSAR) study have been performed on twenty molecules of 1,2,5-thiadiazole derivatives. The compounds studied are the analogues of aceclidine as potent M1 muscarinic agonists. A multiple linear regression (MLR) procedure was used to design the relationships between molecular descriptors and biological activity of the 1,2,5-thiadiazole derivatives. The predictivity of the model was estimated by cross-validation with the leave-one-out method. Our results suggest a QSAR model based on the following descriptors: log *P*, HE, Pol, MR, MV, and MW, SAG, and *E*_{total}. High correlation between experimental and predicted activity values was observed, indicating the validation and the good quality of the established QSAR models.

Keywords: QSAR, MLR, 1,2,5-Thiadiazole Derivatives, Muscarinic Agonists.

IP: 41.96.131.52 On: Thu, 12 Apr 2018 19:11:12
Copyright: American Scientific Publishers
Delivered by Ingenta

1. INTRODUCTION

Heterocyclic chemistry is an integral part of the chemical sciences and constitutes a considerable part of the modern researches that are occurring presently throughout the world. Heterocycles also play an important role in the design and discovery of new bioactive compounds; they are common fragments of the vast majority of marketed drugs.¹ This is a reflection of the central role that heterocycles play in modern drug design. They can serve as useful tools to manipulate lipophilicity, polarity, and hydrogen bonding capacity of molecules, which may lead to improved pharmacological, pharmacokinetic, toxicological, and physicochemical properties² of drug candidates and ultimately drugs.³

There is a broad variety of heterocyclic compounds which are having medicinal importance, and recently, much attention has been focused on thiadiazole derivatives in view of their broad spectrum activities.

The synthesis of novel thiadiazole derivatives and investigation of their chemical and biological behavior have gained more importance in recent decades.⁴

The 1,2,5-thiadiazole nucleus is one of the most important and well-known heterocyclic compounds and exhibits

a wide variety of pharmacological activities such as anticancer, antibacterial, antifungal, antimicrobial, anti-inflammatory⁵ and their derivatives are utile for treatment of neurological disorders including alzheimer's disease, schizophrenia and chronic pain.

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) studies are indubitably of great importance in modern chemistry and biochemistry. It is a mathematical model that was used to evaluate the toxicity of a compound from its physiochemical properties of molecular structures. To obtain a significant correlation, it is essential that appropriate descriptors are employed, whether they are theoretical, empirical or derived from readily available experimental characteristics of structures.^{6,7}

The process of drug development is time-consuming and cost-intensive. Several years are required for led identification, optimization,⁸ *in vitro*^{9–18} and *in vivo*^{19–25} testing before starting the first clinical trials.²⁶

Multiple linear regression (MLR) is a mathematical tool that quantifies the relationship between a dependent variable and one or more independent variables, it was used to develop QSAR models,²⁷ and all the variables that have been included in the model are significant.²⁸

The cholinergic deficits observed in Alzheimer's disease have generated several different strategies for treating the

*Author to whom correspondence should be addressed.

symptoms of this disease through enhancement of cholinergic neurotransmission.^{29–31} Among these approaches, the development of subtype-selective M1 receptor agonists for the treatment of Alzheimer's, disease has been the focus of many research efforts. Analogues of arecoline and related compounds in which the ester group of arecoline has been replaced by a hydrolytically stable heterocycles have been thoroughly investigated as potentially M1-subtype-selective muscarinic agonists. Xanomeline is a noteworthy product of these strategies in which the (hexyloxy)-1,2,5-thiadiazole group that replaces the ester group of arecoline confers surprising M1 functional selectivity.

Following our interest in this field, our present research is aimed to describe the quantitative structure-activity relationship study on 1,2,5-Thiadiazole derivatives³¹ and to develop QSAR models for these compounds with respect to their muscarinic agonists activity for the treatment of Alzheimer.

2. EXPERIMENTAL DETAILS

2.1. Biological Data

In the present work, the biological activity of 1,2,5-Thiadiazole derivatives was investigated to predict a QSAR model using molecular descriptors and MLR analysis. All these compounds³¹ having a biological activity IC_{50} (Table I).

The biological activity values [IC_{50} (nM)] reported in the literature 29 were converted into their molar units and then further into negative logarithmic scale (pIC_{50}) and subsequently used as the dependent variable for the QSAR analysis.

2.2. Descriptors Generation

Firstly, the twenty investigated molecules were pre-optimized by means of the Molecular Mechanics Force Field (MM+) included in HyperChem version 8.03 package.³² After that, the resulted minimized structures were further refined using the semi-empirical PM3 Hamiltonian implemented also in HyperChem. We chose a gradient norm limit of 0.01 Kcal/Å for the geometry optimization. Then, these 1,2,5-Thiadiazole were re-optimized by using Gaussian 09 program package,³³ at the density functional theory level DFT using Becke's three-parameter Lee-Yang-Parr (B3LYP),^{34–37} with the 6-311++G (3d, 3p), this theory was used to calculate a number of electronic descriptors: total energy (E_t), energy of frontier orbital's, E_{HOMO} and E_{LUMO} , and NBO atomic charges (qS1, qN2, qC3, qC4, qN5).

The QSAR properties module from HyperChem 8.03 was used to calculate: molar polarizability (Pol), the molar refractivity (MR), partition coefficient octanol/water ($\log P$), hydration energy (HE), molar volume (MV), Surface area grid (SAG) and molar weight (MW).

Calculation of $\log P$ is carried out using atomic parameters derived by Viswanadhan and co-workers.³⁸ Computation of molar refractivity was made via the same method as $\log P$. Ghose and Crippen presented atomic contributions to the refractivity.³⁹ Solvent-accessible surface bounded molecular volume and van der Waals-surface-bounded molecular volume calculations are based on a grid method derived by Bodor et al.,⁴⁰ using the atomic radii of Gavezzotti.⁴¹ Polarizability was estimated from additivity scheme given by Miller with a 3% in precision for the calculation,⁴² where different increments are associated with different atom types. The hydration energy is a key factor determining the stability of different molecular conformations.^{43,44}

2.3. Regression Analysis

Multiple linear regression analysis of molecular descriptors was carried out using the stepwise strategy in SPSS version 19 for Windows.⁴⁵

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Structure Activity Relationships (SAR)

In the first part, we have studied seven physical chemical properties of series of twenty 1,2,5-Thiadiazole derivatives (Table I) using HyperChem software. QSAR properties such as Van der Waals surface molecular volume (MV), octanol-water partition coefficient ($\log P$), molar refractivity (MR), polarizability (Pol), solvent-accessible, surface bounded molecular volume and molecular weight (MW) were investigated.

Molecular polarizability of a molecule characterizes the capability of its electronic system to be distorted by the external field, and it plays an important role in modeling many molecular properties and biological activities.^{46–48} The attractive part of the Van der Waals interaction is a good measure of the polarizability. Highly polarizable molecules can be expected to have strong attractions with other molecules. The polarizability of a molecule can also enhance aqueous solubility. The molar refractivity (MR) is important criterion to measure the steric factor. It is usually designated as a simple measure of the volume occupied either by an individual atom or a cluster (group) of atoms.⁴⁹

From the results obtained in Table II, we observe that polarizability data are generally proportional to refractivity, molecular volume and molecular weight. This explains the accordance of our results with Lorentz-Lorenz expression.^{50,51} For example, the compound 20 has great values of polarizability (35,83 Å³) and molar refractivity (91,77 Å³). In contrast, the compound 17 is the small molecule in the series of studied 1,2,5-Thiadiazole, which has a small value of polarizability (21,80 Å³), and of molar refractivity (56,56 Å³).

Compound 4 indicates the maximum absolute value of hydration energy (7,41 Kcal/mol).

Table I. Chemical structures and experimental activity of the 1,2,5-thiadiazole derivatives.

No	IC ₅₀ (nM)	Structure	No	IC ₅₀ (nM)	Structure
1	67.50		11	11.70	
2	42.00		12	17.50	
3	158.00		13	6.50	
4	105.00		14	2.90	
5	98.50		15	2.50	
6	201.00		16	4.40	
7	20.00		17	537.00	

Thu, 12 Apr 2018 19:11:12
 Copyright: American Scientific Publishers
 Delivered by Ingenta

Table I. Continued.

No	IC ₅₀ (nM)	Structure	No	IC ₅₀ (nM)	Structure
8	12.50		18	66.50	
9	10.70		19	58.70	
10	12.70		20	7.60	

Regarding to compound 20, it shows the minimum absolute value (1,72 Kcal/mol). In fact, hydrophobic molecule of 1,2,5-Thiadiazole derivatives leads to the decrease of the hydration energy.

In the biological environments the polar molecules are surrounded by water molecules and establish bonds with them;⁵² and as such these molecules are generally characterized by hydrophilic groups.

These hydrated molecules are dehydrated at least partially before and at the time of their interaction. These

interactions of weak energy, which are observed in particular between messengers and receivers, are generally reversible.⁵³

We noticed the compound number 4, having one (HBD): (1NH) and five (HBA): (2O, 2N, 1NH) leads to the increase of the hydration energy. Otherwise, the lipophilie increase proportionally with the hydrophobic features of substituent.

For good oral bioavailability, the log *P* must be greater than zero and less than three (0 < log *P* < 3). A drug with

Table II. Values of molecular descriptors used in the regression analysis.

No	<i>E</i> _{HOMO} (a.u)	<i>E</i> _{LUMO} (a.u)	<i>E</i> _{total} (a.u)	log <i>P</i>	HE (kcal/mol)	POL (Å ³)	MR (Å ³)
1	-0,2331	-0,0482	-1105,6205	2.620	-3.780	25.840	66.180
2	-0,2304	-0,0468	-1143,7400	2.560	-3.450	26.900	68.740
3	-0,2395	-0,0493	-1104,4188	2.20	-6.530	25.070	63.450
4	-0,2385	-0,0500	-1065,0614	2.150	-7.410	23.230	58.580
5	-0,2257	-0,0668	-1448,2551	2.170	-3.820	23.750	61.340
6	-0,2249	-0,0511	-1103,1912	1.720	-5.510	24.290	62.250
7	-0,2243	-0,0497	-1142,5232	2.070	-4.440	26.130	67.000
8	-0,224	-0,0492	-1181,8490	2.540	-3.860	27.960	71.530
9	-0,2239	-0,0490	-1221,1750	2.930	-3.320	29.800	76.130
10	-0,2238	-0,0491	-1260,5012	3.330	-2.930	31.630	80.730
11	-0,2239	-0,0489	-1299,8273	3.720	-2.550	33.470	85.330
12	-0,2253	-0,0602	-1426,1756	2.070	-3.940	26.660	68.700
13	-0,2248	-0,0590	-1465,5027	2.410	-3.200	28.490	73.450
14	-0,2245	-0,0583	-1504,8287	2.880	-2.940	30.330	77.970
15	-0,2245	-0,0581	-1544,1549	3.280	-2.470	32.160	82.570
16	-0,2244	-0,0581	-1583,4811	3.670	-2.100	34.000	87.170
17	-0,2275	-0,0623	-988,6258	1.200	-5.080	21.800	56.560
18	-0,2254	-0,0599	-1504,8319	2.750	-2.550	30.330	78.410
19	-0,2235	-0,0556	-1504,8335	2.590	-2.800	30.330	78.360
20	-0,2244	-0,0581	-1622,8072	4.070	-1.720	35.830	91.770

Table II. Continued.

No	MV (Å ³)	SAG (Å ²)	MW (uma)	qS1	qN2	qC3	qN4	qN5
1	794.350	497.520	245.340	0,800	-0,628	0,451	0,462	-0,688
2	805.060	496.560	257.350	0,796	-0,63	0,458	0,46	-0,694
3	752.670	471.810	243.320	0,798	-0,628	0,457	0,46	-0,692
4	711.480	451.110	229.300	0,800	-0,628	0,458	0,458	-0,691
5	653.590	407.280	245.730	0,826	-0,615	0,095	0,48	-0,689
6	674.870	410.480	241.310	0,804	-0,627	0,449	0,458	-0,691
7	732.050	443.230	255.330	0,802	-0,627	0,451	0,459	-0,692
8	783.070	464.680	269.360	0,801	-0,627	0,451	0,459	-0,692
9	837.180	492.770	283.390	0,801	-0,627	0,452	0,459	-0,692
10	889.320	527.060	297.420	0,801	-0,628	0,456	0,458	-0,693
11	942.360	559.760	311.440	0,801	-0,627	0,452	0,459	-0,692
12	698.560	420.000	257.370	0,819	-0,612	-0,039	0,487	-0,696
13	752.960	448.640	271.400	0,818	-0,612	-0,037	0,488	-0,697
14	786.870	463.030	285.420	0,817	-0,613	-0,036	0,488	-0,697
15	840.130	495.400	299.450	0,817	-0,613	-0,036	0,488	-0,697
16	893.880	521.420	313.480	0,817	-0,612	-0,036	0,488	-0,697
17	605.140	376.730	211.200	0,844	-0,662	0,475	-0,07	-0,607
18	811.560	483.680	285.420	0,823	-0,602	0,121	0,491	-0,702
19	828.100	496.960	285.420	0,809	-0,607	0,147	0,494	-0,697
20	946.690	550.980	327.500	0,817	-0,612	-0,036	0,488	-0,697

higher log *P* has low solubility whereas drugs with lower log *P* have difficulty in penetrating the lipid membranes.⁵¹

The results obtained by calculating of log *P* of 1,2,5-Thiadiazole derivatives, show that compounds 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 17, 18 and 19 have optimal values (0 < log *P* < 3) which explain the good oral bioavailability for these compounds.

Otherwise, compounds 6 and 17 present small coefficients of lipophilicity (1.72) and (1.20) respectively. These compounds provide a good solubility and a bad absorption and penetration in cellular membranes, because of the weaker permeability of the passive diffusion but these molecules have a good permeability because of their small molecular weights.^{55,56}

3.2. Quantitative Structure-Activity Relationships Studies

In the second part, the several physical and chemical properties known as physicochemical descriptors were used as independent variables and were correlated with biological activities of 1,2,5-Thiadiazole derivatives for the generation of QSAR⁵⁷⁻⁶⁰ models by multiple linear regressions (MLR) analyzes.

Developing a QSAR model requires a diverse set of data, and thereby, a large number of descriptors have to be considered. Descriptors are numerical values that encode different structural features of the molecules. Selection of a set of appropriate descriptors from a large number of them requires a method, which is able to discriminate between the parameters. Pearson's correlation matrix has been performed on all descriptors by using SPSS statistics 19 Software. The analysis of the matrix revealed five descriptors for the development of MLR models. The

values of descriptors used in MLR analysis are presented in Table II.

The correlation between the biological activity (IC₅₀) and descriptors expressed by the following relation:

$$\begin{aligned} \text{pIC}_{50} = & -98.865 + 0.684 \log P + 0.160 \text{ MW} \\ & - 1.371 \text{ Pol} + 158.338 \text{ qS1} - 6.079 \text{ qC3} \\ & + 489.293 E_{\text{LUMO}} \end{aligned}$$

$$n = 20; \quad r = 0.951; \quad s = 0.244; \quad F = 20.337; \\ Q = 3.898$$

where, "n" is the number of observations, "r" is the correlation coefficient, "r²" is the squared correlation coefficient, *s* is the standard error of estimate and *F*—Fischer statistics.

The values of fraction variance may vary between 0 and 1. QSAR model having *r*² > 0.6 will only be considered for validation. For example, the value *r* = 0.951 and *r*² = 0.904 allowed us to indicate firmly the correlation between different parameters (independent variables) with pIC₅₀ of the compounds.

The *F*-value has found to be statistically significant at 95% level, since the calculated *F* value is higher as compared to tabulated value. The positive value of quality factor (*Q*) for this QSAR's model suggests its high predictive power and lack of over fitting.

In equation of pIC₅₀, the positive coefficient of log *P* explains that any increase in lipophilicity of the molecules causes an increase in the biological activity. The coefficient of MW (molecular weight) in the equation is positive which indicates that the pIC₅₀ of the compounds is

Table III. Cross-validation parameters.

Model	PRESS	SSY	PRESS/SSY	S_{PRESS}	r_{cv}^2	r_{adj}^2	PE
pIC ₅₀	0.774	7,263	0.107	0.197	0.904	0.859	0.087

positively correlated with molecular weight (MW). Also the negative coefficient of Pol indicates that any increase in hydration energy causes a decrease in biological activity.

In order to test the validity of the predictive power of selected MLR model (eq. pIC₅₀), the leave-one-out technique (LOO technique) was used.⁶¹ The developed models were validated by calculation of the following statistical parameters: predicted residual sum of squares (PRESS), total sum of squares deviation (SSY) and cross-validated correlation coefficient (r_{adj}^2) (Table III).

PRESS is an important cross-validation parameter as it is a good approximation of the real predictive error of the model. Its value being less than SSY points out that model predicts better than chance and can be considered statically significant. The smaller PRESS value means the better of the model predictability. From the results depicted in Table III, the model is statistically significant.

Also, for reasonable QSAR model, the PREES/SSY ratio should be lower than 0.4.⁶² The data presented in Table III indicate that for the developed model this ratio is 0.107. Our result of r_{cv}^2 for this QSAR model has been to be 0.904. The high value of r_{cv}^2 and r_{adj}^2 are essential criteria for the best qualification of the QSAR model.

However, the only way to estimate the true predictive power of developed model is to predict the by calculation of log(1/IC₅₀) values of the investigated 1,2,5-Thiadiazole

Table IV. Experimental and predicted activities IC₅₀ of the molecules under study.

No	pIC ₅₀ exp.	pIC ₅₀ pred.	Resid.
1	7.170	7,175	-0,005
2	7.376	7,615	-0,239
3	6.801	6,728	0,073
4	6.979	6,937	0,042
5	7.007	6,975	0,032
6	6.697	7,265	-0,568
7	7.699	7,585	0,114
8	7.903	7,733	0,170
9	7.971	7,818	0,153
10	7.896	7,759	0,137
11	7.932	7,872	0,060
12	7.757	7,718	0,039
13	8.187	8,107	0,080
14	8.538	8,332	0,206
15	8.602	8,443	0,159
16	8.357	8,437	-0,080
17	6.270	6,191	0,079
18	7.177	7,456	-0,279
19	7.231	7,075	0,156
20	8.119	8,449	-0,330

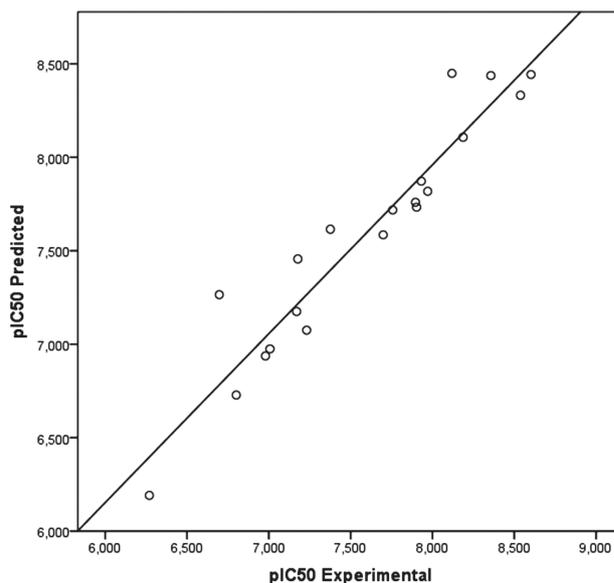


Fig. 1. Predicted plot versus experimental observed log(1/IC₅₀) of 1,2,5-thiadiazoles.

using this model (Table IV). Figure 1 shows the plots of linear regression predicted versus experimental value of the biological activity of 1,2,5-Thiadiazole outlined above. The plots for this model show to be more convenient with $r^2 = 0.904$. It indicates that the model can be successfully applied to predict the muscarinic agonist activities of these compounds.

To investigate the presence of a systematic error in developing the QSAR models, the residuals of predicted values of the biological activity log(1/IC₅₀) were plotted against the experimental values, as shows in Figure 2. The propagation of the residuals on both sides of zero indicates that no systemic error exists,⁶³ as suggested by Jalali-Heravi and Kyani.⁶⁴

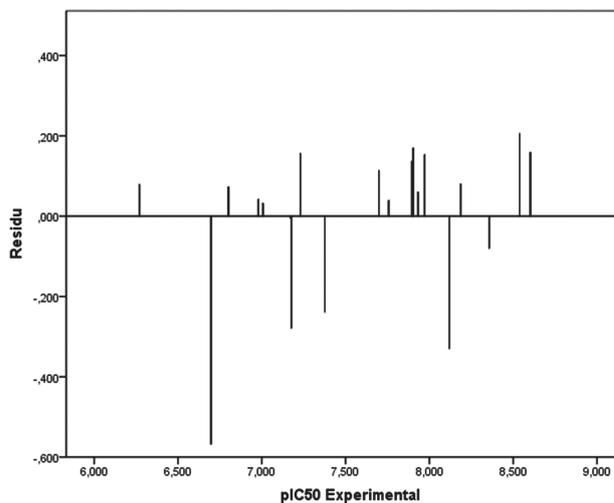


Fig. 2. Plot of the residual values against the experimentally observed log(1/IC₅₀).

4. CONCLUSION

In the present work, a QSAR study of a series of 1,2,5-Thiadiazole derivatives has been performed. The best equation of regression was obtained contains these descriptors: $\log P$, MW, POL, qS1, qC3 and E_{LUMO} . A significant regression equation was obtained by the MLR method with respect to their experimental biological activities. These variables allowed physical explanation of molecular properties contributing to the muscarinic agonist activity. The predicted biological activities by MLR showed a good agreement with experimental values. The LOO (Leave-one-out) cross validation indicate that the model is significant, robust and has a good predictive ability.

References and Notes

- M. Yusuf and P. Jain, *Arab. J. Chem.* 7, 525 (2014).
- S. Nithiyantham, L. Palaniappan, and M. Lenin, *J. Bionanosci.* 9, 359 (2015).
- A. Gomtsyan, *Chem. Heterocycl. Compd.* 48, 7 (2012).
- B. Sharma, A. Verma, S. Prajapati, and U. K. Sharma, *Int. J. Med. Chem.* 2013, 1 (2013).
- N. Kushwaha, K. S. K. Swatantra, and A. K. Rai, *Int. J. Chem. Tech. Res.* 4, 517 (2012).
- T. L. Jensen, J. Moxnes, and E. Unneberg, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 10, 464 (2013).
- T. Abhilash, T. Mamta, K. Nitika, J. Ashok, T. Suprajnya, and G. Ashok, *Arkivoc* 14, 36 (2004).
- H. Zheng, J. Jie, and Y. Zheng, *J. Bionanosci.* 7, 643 (2013).
- D. Painuly, A. Bhatt, and V. K. Krishnan, *J. Biomater. Tissue Eng.* 4, 823 (2014).
- D. Li, L. Yang, J. Shi, E. Hou, and C. Zuo, *J. Bionanosci.* 7, 465 (2013).
- Y. Geand and L. Liu, *J. Bionanosci.* 7, 606 (2013).
- A. Ayala, J. D. Alexander, and A. U. Kargol, *J. Bionanosci.* 8, 309 (2014).
- N. Kaur, K. Yadav, R. Garg, K. Saroha, and D. Yadav, *J. Bionanosci.* 10, 191 (2016).
- G. Sekar, A. Sivakumar, A. Mukherjee, and N. Chandrasekaran, *J. Bionanosci.* 10, 94 (2016).
- B. Özden, S. Yilmaz, B. Baş, F. O. Özden, and H. Duran, *J. Biomater. Tissue Eng.* 7, 413 (2017).
- H. Fengyan, K. An, X. Wen, P. Zhao, D. Shi, C. Lin, and H. Liu, *J. Biomater. Tissue Eng.* 7, 35 (2017).
- N. Jha, J. S. Choi, J. H. Kim, R. Jung, E. H. Choi, J. J. Ryu, and I. Han, *J. Biomater. Tissue Eng.* 7, 662 (2017).
- K. A. Almoammar, E. Alkofide, A. Alkathlan, Y. Alateeq, A. Alqahtani, and M. M. AlShaafim, *J. Biomater. Tissue Eng.* 7, 671 (2017).
- B. Wei, Z. Shi, J. Xiao, Y. Xu, and L. Lv, *J. Biomater. Tissue Eng.* 7, 418 (2017).
- H. Xu, G. Fang, J. Gou, S. Wang, Q. Yao, Y. Zhang, X. Tang, and Y. Zhao, *J. Biomater. Tissue Eng.* 5, 919 (2015).
- X. Li, Q. Rong, and S. L. Chen, *J. Biomater. Tissue Eng.* 5, 445 (2015).
- H. G. Guo, H. S. Guo, F. L. Yao, S. G. Yang, Z. Chen, and T. Wang, *J. Biomater. Tissue Eng.* 6, 114 (2016).
- Y. Liu and I. M. Hsing, *J. Biomater. Tissue Eng.* 5, 687 (2015).
- K. Kim, D. Y. Kim, J. H. Baek, J. H. Kim, Y. H. Park, Y. J. Kim, B. H. Min, and M. S. Kim, *J. Biomater. Tissue Eng.* 5, 372 (2015).
- R. Jeyapragas, G. Poovi, M. S. Rao, R. Gopal, and M. Sivabalan, *J. Bionanosci.* 9, 465 (2015).
- A. Zakharov, A. Lagunin, D. Filimonov, and V. Poroikov, *J. Chem. Res. Toxicol.* 25, 2378 (2012).
- S. M. Alam, S. Samanta, A. K. Halder, S. Basu, and T. Jha, *Eur. J. Med. Chem.* 44, 359 (2009).
- V. Guillén-Casla, N. Rosales-Conrado, M. E. León-González, L. V. Pérez-Arribas, and L. M. Polo-Díez, *J. Food Compos. Anal.* 24, 456 (2011).
- E. K. Perry, *Br. J. Psychiatry* 152, 737 (1988).
- J. C. Jaen, R. E. Davis, and E. D. Recent, *Annu. Rep. Med. Chem.* 29, 23 (1994).
- J. S. Ward, L. Merritt, D. O. Calligaro, F. P. Bymaster, H. E. Shannon, C. H. Mitch, C. Whitesitt, D. Brunsting, M. J. Sheardown, P. H. Olesen, M. D. B. Swedberg, L. Jeppesenand, and P. Sauerberg, *J. Med. Chem.* 41, 379 (1998).
- HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW, 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA (2008).
- Gaussian 09, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, 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. 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, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian Inc., Wallingford, CT (2010).
- T. Salah, S. Belaidi, and N. Melkemi, *J. Theor. Comput. Chem.* 15, 1650021 (2016).
- S. Khamouli, S. Belaidi, Z. Almi, S. Medjahed, and H. Belaidi, *J. Bionanosci.* 11, 301 (2017).
- E. D. Çalişir and Ş. Erkoç, *J. Theor. Comput. Chem.* 17, 1179 (2006).
- S. P. Singh, C. R. Deb, S. U. Ahmed, Y. S. Chandra, and B. K. Konwar, *J. Bionanosci.* 8, 328 (2014).
- V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose, G. R. Revankar, and R. K. Robins, *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* 29, 1631 (1989).
- K. Ghose and G. M. Crippen, *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* 27, 21 (1987).
- N. Bodor, Z. Gabanyi, and C. K. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 111, 3783 (1989).
- A. Gavezzotti, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 5220 (1983).
- K. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 112, 8533 (1990).
- T. Ooi, M. Oobatake, G. Nemethy, and H. A. Scheraga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 3086 (1987).
- Z. Almi, S. Belaidi, N. Melkemi, S. Boughdiri, and L. Belkhirri, *Quantum Matter* 5, 124 (2016).
- SPSS software packages, SPSS Inc., 444 North Michigan Avenue, Suite 3000, Chicago, Illinois, 60611, USA.
- J. Wang, X. Q. Xie, T. Hou, and X. Xu, *J. Phys. Chem.* 111, 4443 (2007).
- G. Thirunarayanan, *Int. Lett. Chem. Phys. Astron.* 24, 89 (2014).
- R. K. Hasmukh, P. P. Piyush, M. G. Satish, S. B. Jayesh, and T. N. Yogesh, *Int. Lett. Chem. Phys. Astron.* 31, 20 (2014).
- G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, Oxford (1995).
- A. L. Hopkins, C. R. Groom, and A. Alexander, *Drug Discov. Today* 9, 430 (2004).
- V. Dimitrov and T. Komatsu, *J. Chem. Technol. Metall.* 45, 219 (2010).
- S. Medjahed, S. Belaidi, S. Djekhaba, N. Tchouar, and A. Kerassa, *J. Bionanosci.* 10, 118 (2016).

53. L. B. Kier, *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press, New York, NY, USA (1981).
54. E. Kerns, *Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: From ADME to Toxicity Optimization*, Elsevier Science, Amsterdam (2008).
55. R. Moreira, A. C. Leite, R. R. Dos Santos, and M. B. Soares, *J. Curr. Drug Targets* 10, 212 (2009).
56. O. Oukil, N. Tchouar, S. Belaidi, T. Salah, and M. Cinar, *Rev. Roum. Chim.* 62, 81 (2017).
57. I. Medhat, S. Noha, E. Wael, and E. Anwar, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 10, 785 (2013).
58. S. Belaidi, T. Salah, N. Melkemi, L. Sinha, and O. Prasad, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 12, 1 (2015).
59. K. Dermeche, N. Tchouar, S. Belaidi, and T. Salah, *J. Bionanosci.* 9, 395 (2015).
60. L. Du, H. Zhao, H. Hu, X. Zhang, L. Ji, H. Li, H. Yang, X. Li, S. Shi, R. Li, X. Tang, and J. Yang, *J. Theor. Comput. Chem.* 13, 145 (2014).
61. N. Melkemi and S. Belaidi, *J. Comput. Theor. Nanosci.* 11, 801 (2014).
62. V. A. McNally, M. Rajabi, A. Gbaj, I. J. Stratford, P. N. Edwards, K. T. Douglas, R. A. Bryce, M. Jaffar, and S. Freeman, *J. Pharm. Pharmacol.* 59, 537 (2007).
63. M. Mellaoui, S. Belaidi, D. Bouzidi, and N. Guerraf, *Quantum Matter* 3, 435 (2014).
64. M. Jalali-Heravi and A. Kyani, *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* 44, 1328 (2004).

Received: 7 September 2017. Accepted: 21 September 2017.

الملخص:

في هذا العمل بحث أساسي وأصلي حول حلقة 1,2,5-ثياديازول ، والهدف من ذلك هو توقع الفعالية والنشاط البيولوجي للمركب المدروس ومشتقاته. المعايير الهيكلية والإلكترونية 1,2,5- ثياديازول في حالته الأساسية تم حسابها باستخدام الطرق التالية : DFT/B3LYP و ab initio/HF PM3 المعايير الهندسية المحسوبة هي متوافقة مع القيم التجريبية. طبيعة المستبدل تؤثر هذه المعايير الإلكترونية والطاقوية للنواة الأساسية ل 1,2,5- ثياديازول في الواقع، فإن هذه الدراسة النوعية تسمح لنا بتوقع الفعالية الكيميائية لمشتقات 1,2,5- ثياديازول. تم إجراء دراسة نوعية للبنية والخصائص أيضا لسلسلة من مشتقات 1,2,5- ثياديازول النشطة بيولوجيا.

وأخيرا، أجريت دراسة (QSAR) على عشرين جزيئا من مشتقات 5,2,1- ثياديازول. وتتميز المركبات المستخدمة بنشاطها البيولوجي. تم استخدام الانحدار الخطي المتعدد (MLR) لتحديد العلاقات بين الواصفات الجزيئية وخاصة إزالة السموم من مشتقات 5,2,1- ثياديازول. تم تأكيد التنبؤ بالنماذج التي تم الحصول عليها من خلال طريقة التحقق من الصليب (LOO). وقد لوحظ وجود ارتباط قوي بين القيم التجريبية والتنبؤية للأنشطة البيولوجية، مما يدل على صحة ونوعية نماذج QSAR التي تم الحصول عليها.

الكلمات الأساسية : 5,2,1- ثياديازول ، النمذجة الجزيئية ، تأثير الاستبدال ، DFT ، ab initio ، MLR ، QSAR.

RESUME :

Dans ce travail, une recherche fondamentale et originale sur l'hétérocycle 1,2,5-thiadiazole est réalisée dans le but est de prédire de la réactivité et de l'activité biologique du composé étudié et ses dérivés.

Les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques de 1,2,5-thiadiazole ont été calculés par les méthodes: PM3, ab initio / HF et DFT/B3LYP. Les paramètres géométriques optimisés sont en bon accord avec les valeurs expérimentales. La nature de type de substituant influe sur les paramètres électroniques et énergétiques de noyau de base 1,2,5-thiadiazole. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés de 1,2,5-thiadiazole. Une étude qualitative de la relation structure-propriétés a été effectuée également pour une série bioactive de dérivés de 1,2,5-thiadiazole.

Enfin, une étude QSAR a été effectuée sur vingt molécules de dérivés de 1,2,5-thiadiazole. Les composés utilisés sont caractérisés par son activité biologique. La régression linéaire multiple (MLR) a été utilisée pour quantifier les relations entre les descripteurs moléculaires et la propriété de détoxification des dérivés du 1,2,5-thiadiazole. La prédiction des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation croisée LOO. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites des activités biologiques, se qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus.

Mots Clés: 1,2,5-thiadiazole, Modélisation moléculaire, Effet de substitution, QSAR, ab initio, DFT, MLR.

ABSTRACT:

In this work a fundamental and original research on the 1,2,5-thiadiazole heterocyclic, the aim is to predict the reactivity and biological activity of the compound studied and its derivatives.

The structural parameters, electronics and energetic of 1,2,5-thiadiazole at the ground state have been calculated by using, PM3, ab initio/HF and DFT/B3LYP methods. The optimized geometrical parameters are in good agreement with experimental values. The nature of such substituent affects the electronic and energy parameters of basic core of 1,2,5-thiadiazole. Indeed, this qualitative study allows us to predict the chemical reactivity of derivatives of 1,2,5-thiadiazole. A study of structure- properties has been carried out for a series of bioactive derivatives of 1,2,5-thiadiazole.

Finally, a QSAR study was performed on twenty molecules of 1,2,5-thiadiazole derivatives. The compounds used are characterized by its biological activity. Multiple linear regression (MLR) was used to quantify the relationships between molecular descriptors and the detoxification property of 1,2,5-thiadiazole derivatives. The prediction of the obtained models was confirmed by the LOO cross validation method. A strong correlation has been observed between the experimental and predicted values of biological activities, which indicates the validity and quality of the QSAR models obtained.

Keywords: 1,2,5-thiadiazole, Molecular modelling, Substitution Effect, QSAR, ab initio, DFT, MLR.