

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et la Vie
Département des Sciences de la Matière

MÉMOIRE DE MASTER

Sciences de la Matière
Filière Chimie
Spécialité : Chimie pharmaceutique

Présenté et soutenu par : Lebbal Marconda

Le : 19/06 /2023

Etude QSAR des nouvelles molécules hétérocycliques

Jury :

AGGOU Siham	MCB	Université Med Khider Biskra	Rapporteur
SELLAMI Mohamed	MCB	Université Med Khider Biskra	Présidente
MELLAOUI Malika	MCB	Université Med Khider Biskra	Examinateur

Année universitaire : 2022-2023

Dédicaces

Cette étude est dédiée à nos parents bien-aimés, qui ont été notre source d'inspiration, nous ont guidés et nous ont donné la force, quand nous avons pensé à abandonner, qui nous apportent continuellement leur soutien moral, spirituel, émotionnel et financier.

À nos amis qui sont devenus nos supporters et nous aident à résoudre tous les problèmes auxquels nous sommes confrontés. Ils nous encouragent à terminer cette importante recherche à temps. Ils nous donnent également un message d'inspiration à chaque fois.

Je le dédie au Dr. S, AGGOUN pour l'aide qu'elle m'a offerte et le temps qu'elle a passé à travers cette thèse.

Sommaire

Sciences de la Matière	I
Filière Chimie	I
Spécialité : Chimie pharmaceutique	I
Liste des figures	VI
Liste des tableaux	VII
Liste des abréviations	VIII
Mécanique moléculaire	VIII
mécanique quantique	VIII
Introduction générale	11
Chapitre I:	
I.1 Introduction	15
I.2 Généralités sur la pyridine	15
I.3 Historique	15
I.3.1 Quelques synthèse de dérives de pyridine les plus utilisés aujourd'hui	16
I.3.1.a La synthèse de Arthur Rudolf Hantzsch	16
I.3.1.b Cyclisation de Bönnemann	17
I.3.1.c La synthèse de pyridine de Kröhnke	17
I.3.2 les dérivés de pyridine en nature	17
I.4 Les applications de la pyridine dans le domaine médical	17
I.4.1 La maladie d'Alzheimer	18
I.4.1.a La tacrine	19
I.4.2 Le cancer du poumon	20
I.4.2.a Lorlatinib	20
I.4.3 Cancer de leucémie	21
I.4.3.a Camptothécine	22
I.4.4 Anxiété	22
I.4.4.a Bromazépam	23
I.4.5 Ulcère	24
I.4.5.a Oméprazole	24
I.4.6 Antipaludique	25

I.4.6.a .Méfloquine	26
I.4.7. L'inflammation	26
I.4.7.a. L'étoricoxib	27
I.4.8 Allergie	27
I.4.8.a .La doxylamine	28
Chapitre II:	
II.1 Introduction:	38
II.2 Les méthodes de la modélisation moléculaire	38
II.2.1 La mécanique moléculaire	38
II.2.1.1 Principe	39
II.2.1.2 Domaine d'application de la mécanique moléculaire	39
II.2.1.3 Les différentes énergies	40
II.2.1.4 Quelque champs de force populaire	42
II.2.2 La mécanique quantique (MQ)	43
II.2.2.1 Opérateur hamiltonien	43
II.2.2.2 Approximation de Born-Oppenheimer	44
II.2.2.3 la fonction d'onde	45
II.2.2.4 Approximations LCAO	45
II.2.3 Dynamique moléculaire (MD)	47
II.2.3.1 Les méthodes QSAR	48
II.2.3.2 Les applications de l'étude QSAR:	48
II.2.3.2 Différentes dimensions dans le QSAR	48
II.2.3.3.Les descripteurs	48
II.2.4.Modèles statistiques	51
II.2.4.1 La Régression Linéaire Multiple (MLR)	52
Chapitre III:	
III.1 Introduction	56
III.1.1 La géométrie moléculaire	57
III.1.2 Orbitales moléculaires frontières	58
III.1.3 La charge de Mulliken	58
III.1.4 Le potentiel électrostatique moléculaire de surface (MESP)	59
III.2 Étude QSAR à l'aide de descripteurs moléculaires théoriques des dérivés Pyridine ..	61

III.2.1 Méthodologie	61
III.2.1.1 Base de données	61
III.2.1.2. Sélection des descripteurs et méthodes de calcul	61
III.2. 3. Structures chimiques des dérivés de pyridine	62
III.3. Etude des paramètres amphiphiliques de la série de pyridine	65
III.3.1 Drug likeness	70
III.3.2 Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski	71
III.3.3. Les règles de Veber	73
III.3. 4. Efficacité de ligand « LE »	75
III.3. 5. Efficacité lipophylique de ligand (LLE)	78
III.4. Développement des modèles QSAR	80
III.4.1. Validation d'un model	83
Conclusion générale	97

*Liste des figures***Chapitre I:**

Figure I. 1: Synthèse de 2-picoline à partir d'acroléine et d'ammoniac	3
Figure I. 2: Synthèse de pyridine à partir d'acétylène et de HCN	3
Figure I. 3: synthèse de Hantzsch dihydropyridine (Pyridine)	3
Figure I. 4: la synthèse du Bönnemann pyridine	Erreur ! Signet non défini.
Figure I. 5: Mécanisme de la synthèse de la pyridine de Kröhnke	4
Figure I. 6: le squelette pyridine dans les produits pharmaceutiques	5
Figure I. 7: Synthèse de tacrine	6
Figure I. 8: Synthèse de lorlatinib	8
Figure I. 9: Synthèse de camptothecine	9
Figure I. 10: Synthèse de bromazépam	Erreur ! Signet non défini.
Figure I. 11: Synthèse d'Omeprazole	Erreur ! Signet non défini.
Figure I. 12: Synthèse de méfloquine	Erreur ! Signet non défini.
Figure I. 13: Synthèse de L'étoricoxib	Erreur ! Signet non défini.
Figure I. 14: Synthèse de Nicorandil	Erreur ! Signet non défini.

Chapitre II:

Figure II. 1: les différents types des interactions dans la MM	Erreur ! Signet non défini.
---	------------------------------------

Chapitre III:

Figure III. 1: La pyridine	57
Figure III. 2: Surfaces frontières pour HOMO et LUMO calculées par le niveau B3LYP/6-31G.	58
Figure III. 3: charge de mulliken de noyeau de base	59
Figure III. 4: Carte du potentiel électrostatique..	60
Figure III. 5: courbe de régression linéaire des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de l'activité biologique....	87

Liste des tableaux

Tableau III. 1: Valeurs de longueur de liaison et les valeurs d'angles..**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 2: Structures des dérivés pyridine étudiés.....**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 3: Paramètres QSAR des dérivés de pyridine.....**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 4: Valeurs de HOMO, LUMO et $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ des composés étudiée.**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 5: Les règles de Lipinski des dérivés de pyridine.....**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 6: Règles de Veber des dérivés de pyridine.....**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 7: Efficacité de ligand des dérivés de pyridine.....**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 8: Efficacité de ligand lipophile des dérivés de pyridine.. **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 9: les descripteurs sélectionnés pour le modèle MLR.**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 10: Equation de quelques paramètres statistique.....**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 11: Les paramètres de validation croisée.....**Erreur ! Signet non défini.**

Tableau III. 12: l'activité biologique expérimentale, prédite résiduel de cette série de dérivés de pyridines.....**Erreur ! Signet non défini.**

Liste des abréviations

MA	Maladie d'Alzheimer
ITK	Les Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ADN	L'Acide Désoxyribonucléique
VIH	Le Virus de l'Immunodéficience Humaine
AINS	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
COX-2	appelée enzyme Cyclo-Oxygénase-2
ISAAC	International Study of Asthma and Allergy in Childhood (Étude internationale sur l'asthme et les allergies chez l'enfant)
NAM	Nicotinamide
RSA	Relation Structure-Activité
MM	Mécanique Moléculaire
VDW	Van Der Waals
AMBER	Assisted Model Building and Energy Refinement (Modélisation assistée et refinement énergétique)
CHARMM	Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics (Chimie à Harvard Macromolecular Mechanics)
OLPS	Optimized Parameters for Liquid Simulations (Paramètres optimisés pour les simulations liquides)
MQ	Mécanique Quantique
LACO	Approximation par Combinaison Linéaire d'Orbitales
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
CNDO	Complete Neglect of Differential overlap (négligence totale du chevauchement différentiel)
AM1	Austin Model 1(Austin Modèle 1)
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap (négligence du chevauchement différentiel diatomique)
PM3	Parametrized Model 3 (Modèle paramétré 3)
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

Liste des abréviations

MLR	La Régression Linéaire Multiple
HBD	Hydrogen Bond Donor (Donateur de liaison hydrogène.)
HBA	Hydrogen Bond Acceptor(Accepteur de liaison hydrogène)
RM	Refractivity Molaire
Pol	Polarisabilité
HE	Energie d'Hydratation
PIC50	Log Inhibiteur Concentration of 50%
PRESS	Somme des carrés des erreurs de prédiction
SPRESS	La capacité prédictive des modèles est évaluée par l'erreur de racine carrée moyenne
SSE	Erreur de somme des carrés
SSY	Somme des carrés des distances des valeurs observées
3D, 2D, 1D	Trois dimensions, deux dimensions, une dimension
ABS%	le pourcentage d'Absorption
LE	Efficacité de Ligand
LLE	Efficacité Lipophylique de Ligand
MESP	Le Potentiel Electrostatique Moléculaire de Surface

Introduction générale

Introduction générale

La chimie des hétérocycles est un domaine très vaste, étant donné le nombre de composés hétérocycliques répertoriés, qui ne cesse de croître. Parmi les différentes classes de composés hétérocycliques, les structures principalement azotées sont présentes dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou synthétique. [1]

Ces structures sont parfois associées les unes aux autres, mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des modèles structurels très divers. Un certain nombre de composés hybrides comprenant principalement des hétérocycles contenant des atomes d'azote, de soufre et/ou d'oxygène ont montré une activité pharmacologique remarquable. [2]

Le cycle pyridinique peut être considéré comme l'une des structures hétéro aromatiques les plus simples mais les plus importantes. Naturellement présente dans de nombreux composés importants, la pyridine est donc importante pour un large éventail d'activités biologiques, par conséquent, l'anneau pyridinique est utilisé dans de nombreux principes actifs pharmaceutiques [3], Plusieurs dérivés de la pyridine ont été utilisée pour contrôler et guérir centaine de problèmes de santé mondiaux [4], Il est bien connu que la découverte et le développement de médicaments traditionnels prennent beaucoup de temps et d'argent, Le prix de revient d'un médicament est principalement dû à ses synthèses longues, coûteuses et finalement inutiles, et il faut compter en moyenne 10 à 15 ans avant qu'un médicament soit prêt à être mis sur le marché [5], Le médicament idéal doit avoir une action spécifique, être sûr, non toxique, sans effets secondaires ou le moins possible, être stable, pouvoir être synthétisé, être soluble dans l'eau à des concentrations thérapeutiques afin d'éviter la précipitation dans la circulation sanguine, être soluble dans les lipides. [6] Afin de pouvoir traverser les membranes lipidiques et se distribuer dans l'organisme, et enfin, être une molécule unique. [7] En outre, le développement d'outils informatiques fiables, associé à la croissance de la puissance de calcul, a permis la mise en œuvre de techniques de modélisation moléculaire, qui sont devenues, aujourd'hui, des outils indispensables dans le domaine de la conception de médicaments. [8]

Parmi les techniques de la chimio-informatique, on peut citer les techniques QSAR qui permettent de trouver une corrélation entre l'activité biologique mesurée pour un panel de composés et certains descripteurs moléculaires. [9]

(QSAR) Relation quantitative structure-activité consistent essentiellement en la recherche de similitudes entre molécules dans des grandes bases de données de molécules existantes dont les propriétés sont connues [10], La découverte d'une telle relation permet de prédire les propriétés physiques, chimiques et biologiques des composés, de développer de nouvelles théories ou de comprendre les phénomènes observés. [11]

Notre travail comporte trois chapitres on commence par **une introduction générale**

Après :

- **Le premier chapitre:** Ce manuscrit présent une généralité sur le la pyridine, Généralités sur les maladies que les dérives de pyridine qu'ils guérissent ou inhibent.
- **le deuxième chapitre:** est un rappel sur les différent notion et méthodologies de base de la chimie computationnelle, introduction aux méthodes QSAR et les méthodes statistiques utilisées pour obtenir les modèles.

• **Le troisième chapitre:** une étude quantitative des relations structure-activité d'une série De 30 dérives pyridine. Nous présentons la méthodologie de l'étude QSAR et les descriptions des méthodes statistiques utilisées.

Enfin, notre travail se termine par **une conclusion générale**.

Références

- [1] Gupta, R. R., Kumar, M., & Gupta, V. (1998). Introduction. *Heterocyclic Chemistry*, 1–2.
- [2] Katritzky, A., & Rees, C. (1984). Introduction. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 1–6.
- [3] Baumann, M., & Baxendale, I. R. (2013). An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 9, 2265–2319.
- [4] Sahu, R., Mishra, R., Kumar, R., Majee, C., Salahuddin, Mazumder, A., & Kumar, A. (2021). Pyridine Moiety: Recent Advances in Cancer Treatment. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83(2), 162-185.
- [5] Schaduangrat, N., Lampa, S., Simeon, S., Gleeson, M. P., Spjuth, O., & Nantasesamat, C. (2020). Towards reproducible computational drug discovery. *Journal of cheminformatics*, 12, 1-30.
- [6] Jacob, N. T. (2018). Drug promotion practices: A review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(8), 1659–1667.
- [7] Doytchinova, I. (2022). Drug design—past, present, future. *Molecules*, 27(5), 1496.
- [8] Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, 60, 273-343.
- [9] Dudek, A. Z., Arodz, T., & Gálvez, J. (2006). Computational methods in developing quantitative structure-activity relationships (QSAR): a review. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 9(3), 213-228.
- [10] Hadaji, E. G., Ouammou, A., & Bouachrine, M. (2018). QSAR Study of Anthra [1, 9-cd] pyrazol-6(2H)-one Derivatives as Potential Anticancer Agents Using Statistical Methods. *Advances in Chemistry*, 2018, 1–16.
- [11] Galushka, M., Swain, C., Browne, F., Mulvenna, M. D., Bond, R., & Gray, D. (2021). Prediction of chemical compounds properties using a deep learning model. *Neural Computing and Applications*, 33(20), 13345–13366.

Chapitre I :

Recherche bibliographique

I.1.Introduction

De nombreux éléments constitutifs importants de la vie, tels que l'acide désoxyribonucléique (ADN), acide ribonucléique (ARN), différents types de vitamines, enzymes, pigments, etc., sont des hétérocycles. [1], Les composés hétérocycliques présentent une énorme diversité structurelle ce qui en fait des agents thérapeutiques à usage généralisé et commercial. Large nombre de médicaments, presque tous les produits agrochimiques, la plupart des produits commerciaux, Tels que les cosmétiques, les produits plastiques, etc., constituent des composés hétérocycliques. [2] Plus d'une caractéristique efficace des hétérocycles est leur bonne capacité à construire différents types de substituants autour du noyau, résultant en un grand nombre de différentes molécules. Et l'un des nombreux hétérocycles revendiquait la majeure partie de la zone des recherches en chimie organique est et La chimie médicinale est la pyridine. [3]

I.2.Généralités sur la pyridine

La pyridine et ses dérivés sont des liquides stables et non réactifs, Ils ont une forte odeur pénétrante qui est désagréable, la pyridine est le dérivé hydrogène de cycle benzène dans lequel un CH- est remplacé par un atome d'azote. La structure de la pyridine est alors considérée analogue à celle du benzène. [4]

Les composés hétérocycliques, en particulier la pyridine, et ses dérivés sont considérés comme des outils prometteurs dans le traitement de diverses maladies complexes, et ont des applications cliniques et biologiques divers [5], Le squelette pyridine est souvent utilisé dans les produits pharmaceutiques en raison de sa basicité, de sa solubilité dans l'eau, de sa stabilité, et sa capacité de liaison hydrogène et de sa petite taille moléculaire, c'est pour ça elle offrent un large éventail d'options de traitement. [6]

I.3.Historique

Thomas Anderson : En 1849, La pyridine impure a sans aucun doute été préparée par les premiers alchimistes en chauffant des os d'animaux et d'autres matières organiques, mais en raison de son inflammabilité, Anderson a nommé la nouvelle substance pyridine, [4,5] La structure chimique de la pyridine a été déterminée des décennies après sa découverte. Wilhelm

Körner (1869) et James Dewar (1871) ont suggéré que, la structure de la pyridine est dérivée du benzène en remplaçant une unité CH par un atome d'azote. [7]

Körner et Dewar suggestion était confirmé plus tard dans une expérience par Baeyer qui a rapporté la synthèse de la 2-picoline-2-à partir de la réaction de l'acroléine avec de l'ammoniaque (**Figure I.1**). [7]

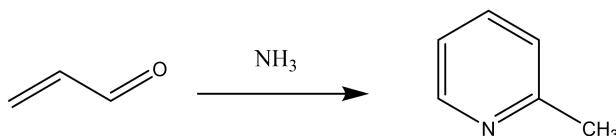


Figure I.1: Synthèse de 2-picoline à partir d'acroléine et d'ammoniac. [7]

En 1876, William Ramsay a combiné l'acétylène et le cyanure d'hydrogène en pyridine dans un four à tube de fer chauffé au rouge. Ce fut la première synthèse d'un composé hétéro aromatique. [8]

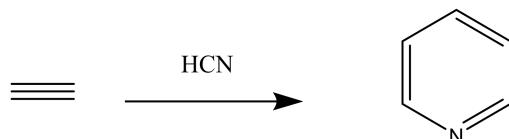


Figure I. 2: Synthèse de pyridine à partir d'acétylène et de HCN. [8]

I.3.1. Quelques synthèse de dérives de pyridine les plus utilisés aujourd'hui

I.3.1.a. La synthèse de Arthur Rudolf Hantzsch

La première grande synthèse de dérivés de pyridine a été décrite en 1881 par Arthur Rudolf Hantzsch. [9]

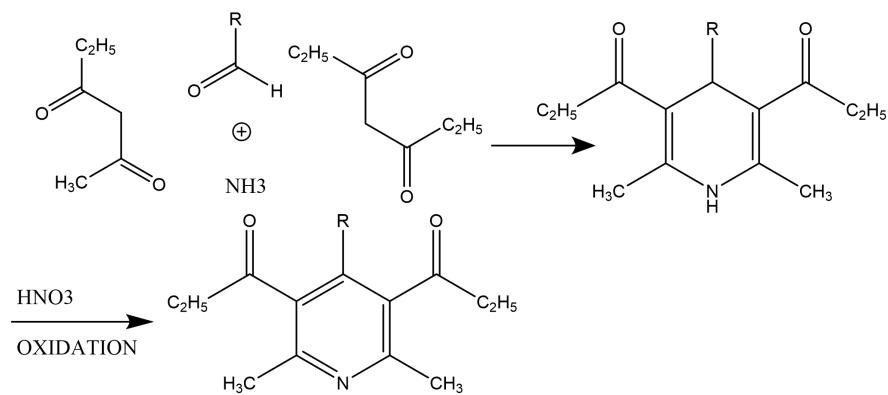


Figure I. 1: synthèse de Hantzsch dihydropyridine (Pyridine). [9]

I.3.1.b. Cyclisation de Bönnemann

La trimérisation d'une partie d'une molécule de nitrile et de deux parties d'acétylène en pyridine est appelée cyclisation de Bönnemann. Cette modification de la synthèse de Reppe peut être activée soit par la chaleur soit par la lumière. [10-12]

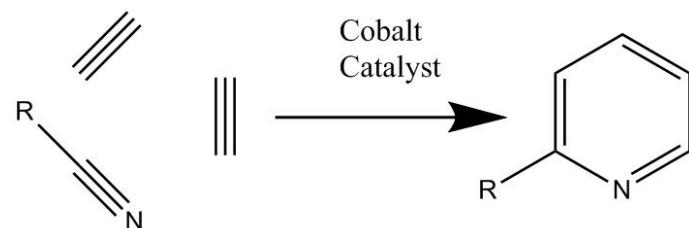


Figure I. 2: la synthèse du Bönnemann pyridine. [12]

I.3.1.c. La synthèse de pyridine de Kröhnke

Générer des pyridines substituées en utilisant la pyridine elle-même comme réactif qui ne s'incorpore pas dans le produit final. [13]

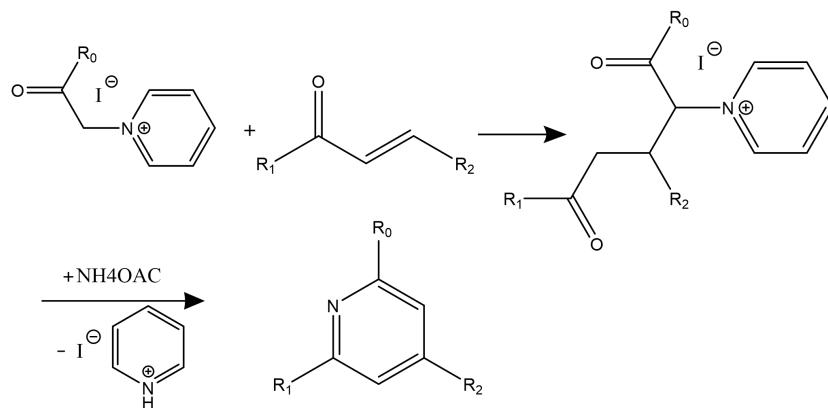


Figure I. 3: Mécanisme de la synthèse de la pyridine de Kröhnke. [13]

I.3.2. Les dérivés de pyridine en nature

Un grand nombre de pyridines a été détecté dans les Saveurs, odeurs et constituants volatils des aliments et des boissons, comme par exemple la dinde rôtie, Graisse d'agneau rôtie, Bœuf rôti, arôme, Chou-fleur, Poudres de banane, Maïs en conserve et/ou surgelé etc... [5,7]

I.4 .Les applications de la pyridine dans le domaine médical

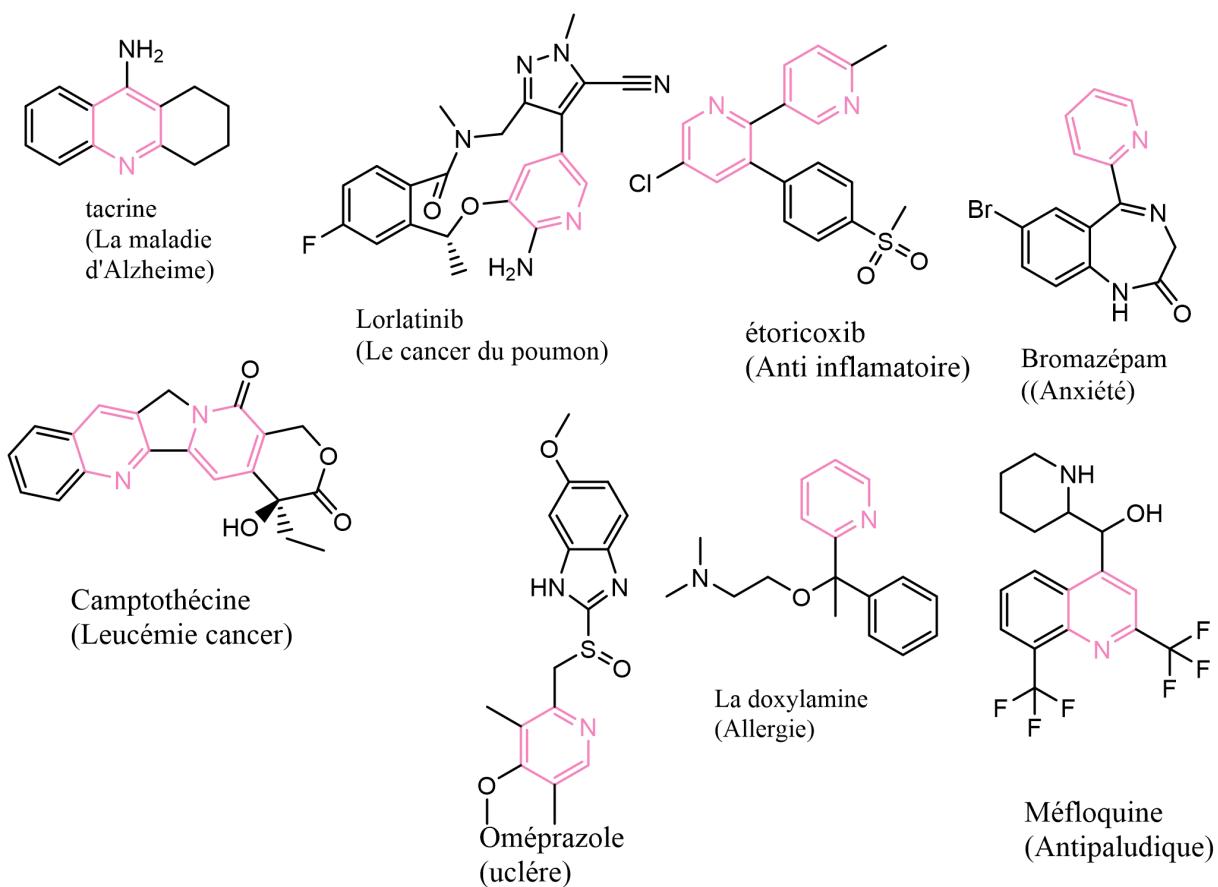


Figure I. 4: le squelette pyridine dans les produits pharmaceutiques.

I.4.1. La maladie d'Alzheimer

L'alzheimer c'est le type de démence le plus courant. Il s'agit d'une maladie progressive qui commence par une légère perte de mémoire et peut conduire à la perte de la capacité à tenir une conversation et à réagir à l'environnement. [15] La maladie d'Alzheimer touche les parties du cerveau qui contrôlent la pensée, la mémoire et le langage. [16]

En 2005, 24,2 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de démence et 4,6 millions de nouveaux cas apparaissaient chaque année, environ 70 % de ces cas étaient attribués à la MA.

Dans un avenir proche, on estime que ce chiffre atteindra 24 millions et qu'il doublera tous les 20 ans jusqu'en 2040 au moins. [17]

La maladie d'Alzheimer est considérée comme une maladie multifactorielle plusieurs facteurs de risque tels que l'âge croissant, les facteurs génétiques, les traumatismes crâniens, les maladies vasculaires, les infections et les facteurs environnementaux jouent un rôle dans la maladie. [18]

Les médicaments sont efficaces que pour traiter les symptômes de la MA, mais ne guérissent pas ou ne préviennent pas la maladie. [19,20]

I.4.1.a. La tacrine

La tacrine est vendue sous la marque de Congex , c'est un parasympathomimétique ça veut dire un inhibiteur réversible du cholinestérase qui est indiqué pour le traitement de la démence légère à modérée de type Alzheimer a été le premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase introduit dans l'usage clinique pour la gestion de la maladie d'Alzheimer, [21] Le mécanisme d'action de la tacrine n'est pas entièrement connu, mais il est suggéré que le médicament est un agent anticholinestérasique qui se lie de manière réversible aux cholinestérases et les inactive. [22-23]

Le tacrine a montré son efficacité dans le traitement du coma et du délire par surdose, mais malheureusement il a été retiré du marché en 2013 en raison de préoccupations concernant son lien avec la capacité hépatique. [24]

Ce médicament peut aider avec anxiété augment la mémoire et la concentration, avoir plus de motivation. [25]

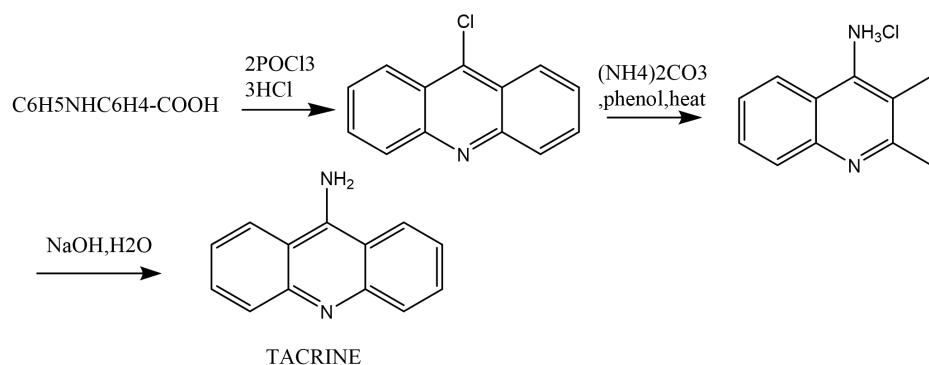


Figure I. 5: Synthèse de tacrine. [26]

I.4.2. Le cancer du poumon

Le cancer du poumon est un cancer qui se forme dans les tissus du poumon, à cause des cellules malin qui peut également être causé par l'utilisation de tabac (comme la pipe ou le cigare), l'inhalation de fumée secondaire, l'exposition à des substances telles que l'amiante ou le radon à la maison ou au travail, et les antécédents familiaux de cancer du poumon [27], il s'agit de la principale cause de décès par cancer, tant chez les hommes que chez les femmes. [28]

Ce cancer est au 4^e rang pour l'incidence en Europe avec chaque année 309 600 nouveaux cas, dont 68 % chez l'homme, il reste le plus meurtrier avec 268 400 décès (21 % de l'ensemble des cancers). Le taux standardisé d'incidence varie de 28,9 à 109,3 pour les hommes et de 8,7 à 54,9 chez la femme. [29]

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase(ITK), sont un type de traitement par inhibiteur du facteur de croissance. Ils peuvent être utilisés pour prévenir la croissance tumorale. [30]

Il en existe deux types principaux : le cancer du poumon à petites cellules et le cancer du poumon non à petites cellules.

- ***Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)*** : Le type le plus courant de cancer du poumon, il représente environ 85 % de tous les cas.
- ***Le cancer du poumon à petites cellules (CPPC)*** : Forme agressive de cancer du poumon qui se propage rapidement. Il représente environ 10 à 15 % des cas. [31,32]

I.4.2.a. Lorlatinib

Le Lorlatinib est un médicament pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, vendu sous le nom de marque Lorbrena aux États-Unis, au Canada et au Japon, et Lorviqua dans l'Union européenne, c'est un inhibiteur sélectif des récepteurs de la tyrosine kinase d'ALK, utilisé dans le traitement de certains cas de cancer du poumon non à petites cellules avancé [33].

Substance qui bloque l'activité d'une protéine appelée anaplastic lymphoma kinase (ALK), qui aide à contrôler la croissance cellulaire. Le blocage de cette protéine peut aider à empêcher les cellules cancéreuses de se développer et de se propager. Certains inhibiteurs de l'ALK sont utilisés pour traiter le cancer [34].

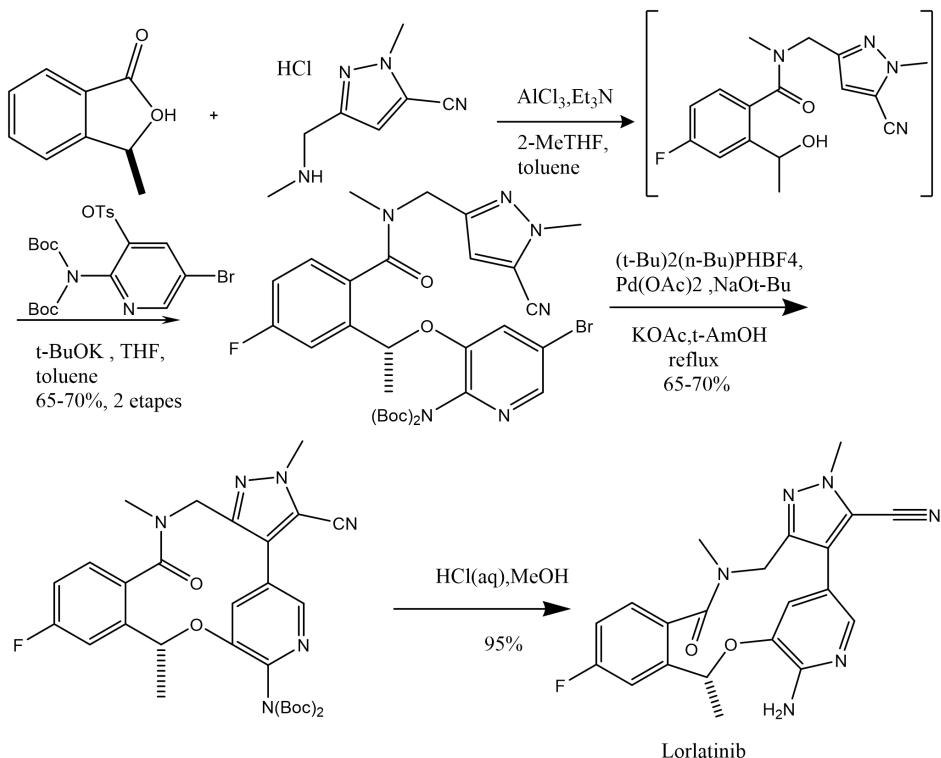


Figure I. 6: Synthèse de lorlatinib. [35]

I.4.3. Cancer de leucémie

La leucémie est un cancer du sang caractérisé par la croissance rapide de cellules sanguines anormales. Cette croissance incontrôlée a lieu dans votre moelle osseuse, où la majeure partie du sang de notre corps est fabriquée. Les cellules leucémiques sont généralement des globules blancs immatures subissent des modifications (mutations) de leur matériel génétique ou ADN. Le terme leucémie vient des mots grecs signifiant « blanc » (leukos) et « sang » (haima). [36]

Au total, 474 519 nouveaux cas de leucémie ont été signalés en 2020. Le taux d'incidence mondial normalisé selon l'âge était de 5,4 pour 100 000, avec une variation de près de cinq fois à l'échelle mondiale. [37,38]

I.4.3.a. Camptothécine

La camptothécine est un dérivé d'arbre chinois, considéré comme un des agents ciblant la topo isomérase I de la camptothécine constituent une nouvelle classe de médicaments anti tumoraux dont l'activité clinique a été démontrée dans les tumeurs malignes humaines, permettant le clivage de l'ADN, mais inhibant la ligature ultérieure et entraînant des ruptures de brins d'ADN et en stoppant la synthèse des acides nucléiques. [39] L'utilisation systémique de la camptothécine est également limitée par une toxicité importante. [40]

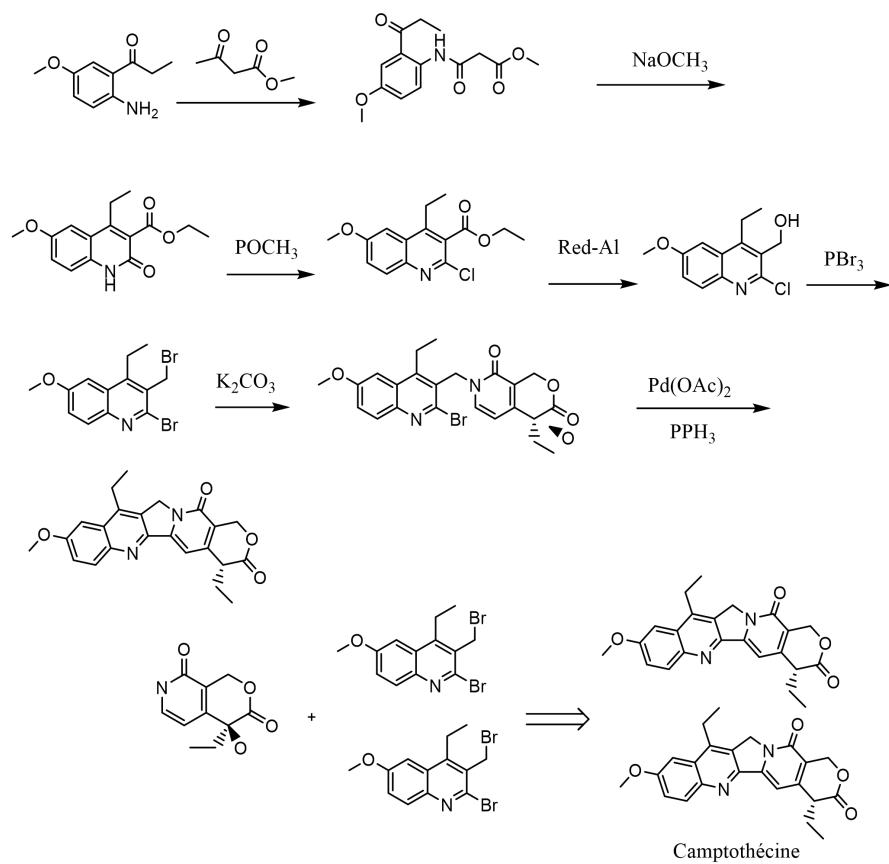


Figure I. 10: synthèse de camptothecine. [41]

I.4.4. Anxiété

Ce trouble définit les personnes dont l'inquiétude excessive à propos des problèmes quotidiens qui devient chronique, C'est une inquiétude excessive à propos de questions et de problèmes quotidiens devient chronique. [42] Leurs préoccupations sont persistantes et accablantes,

même si elles ne sont pas justifiées et que leur vie peut, aux yeux d'un observateur extérieur, se dérouler sans problème et sans qu'il soit nécessaire de s'en inquiéter d'inquiétude démesurée.

[43]

Parmi les symptômes manifestes les plus courants, citons la perte d'appétit, les troubles du sommeil, le manque de concentration, l'apathie (manque d'enthousiasme et d'intérêt) et le manque d'hygiène. [44]

Les facteurs de risque généraux sont les suivants : [45]

- Timidité ou sentiment de détresse ou de nervosité dans des situations nouvelles pendant l'enfance.
- Exposition à des événements stressants et négatifs de la vie ou de l'environnement.
- Antécédents d'anxiété ou d'autres troubles mentaux chez des parents biologiques.

Les troubles anxieux sont la catégorie de troubles mentaux la plus répandue, avec un taux de prévalence sur 12 mois de 24,9 %. Les troubles d'anxiété sociale étaient les troubles les plus fréquents. Par rapport aux adultes âgés de 18 à 64 ans.

I.4.4.a .Bromazépam

La Bromazépam un médicament de la famille des benzodiazépines ayant des propriétés anxiolytiques, sédatives, hypnotiques et relaxantes des muscles squelettiques étude démontre que le bromazépam déclenche son action tranquillisante en diminuant la libération de catécholamines dans le cerveau. [46,47]

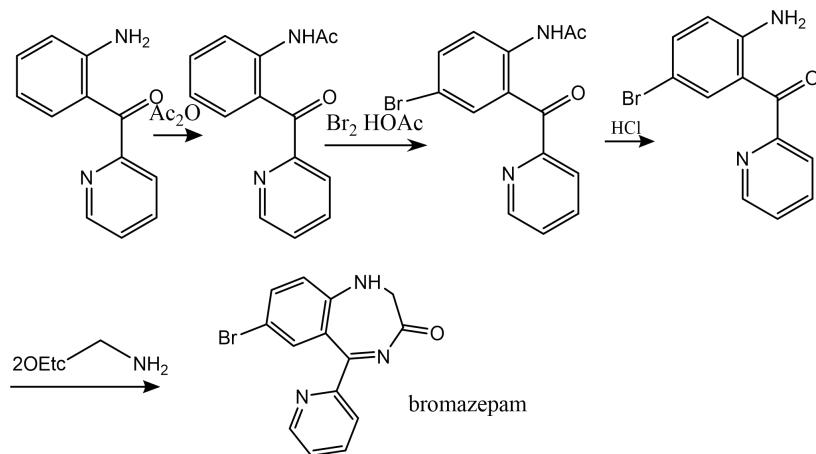


Figure I. 11: Synthèse de bromazépam. [48]**I.4.5. Ulcère**

On parle d'ulcère lorsque des plaies ouvertes, se forment dans l'estomac ou dans la première partie de l'intestin grêle. De nombreux cas d'ulcère gastroduodénal se développent parce qu'une infection bactérienne ronge la paroi protectrice du système digestif. [49]

La cause la plus fréquente des ulcères gastroduodénaux, la consommation à long terme d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme le naproxène sodique et l'ibuprofène,

Les symptômes de l'ulcère gastroduodénal sont complexes et peuvent inclure des douleurs d'estomac, brûlures d'estomac, une perte de poids, des nausées, des vomissements et des saignements. [50]

Elle touche chaque année quatre millions de personnes dans le monde et sa prévalence au cours de la vie est estimée à 5-10 % dans la population générale. [51]

I.4.5.a. Oméprazole

Le traitement parfait pour les troubles de l'estomac, l'ulcère de l'estomac, et les brûlures d'estomac, supprime la sécrétion d'acide gastrique par inhibition spécifique du système H⁺/K⁺-ATPase présent à la surface sécrétoire des cellules pariétales gastriques. [52]

Les principaux effets indésirables signalés dans l'étiquetage du médicament sont les suivants : maux de tête, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements.

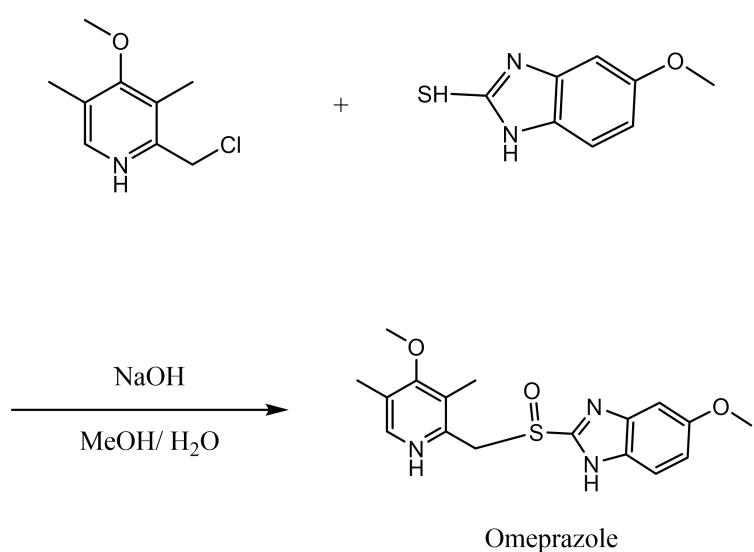


Figure I.12 : Synthèse d’Omeprazole. [53]

I.4.6. Antipaludique

Le paludisme est une maladie humaine potentiellement mortelle causée par des parasites transmis par la piqûre de moustiques anophèles femelles infectés. Il s'agit d'une maladie évitable et traitable. [54]

En 2018, on estime à 228 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde, contre 251 millions en 2010 et 231 millions en 2017. La plupart des cas de paludisme en 2018 se sont produits dans la région africaine (213 millions ou 93%), suivie de l'Asie du Sud-Est avec 3,4% et de la région de la Méditerranée orientale avec 2,1%. L'incidence du paludisme a diminué au niveau mondial entre 2010 et 2018, passant de 71 à 57 cas pour 1000 personnes à risque. [55]

-Il a également été observé que l'infection par le paludisme est plus importante chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes.

-Le VIH a été associé à un niveau accru de transmission du paludisme.

-les personnes peu ou pas immunisées contre le paludisme, comme les jeunes enfants. [56]

I.4.6.a. Méfloquine

Peut-être prescrite pour le traitement ou la prévention du paludisme. Paludisme aigu léger à modéré La méfloquine agit en tuant les parasites transmis à votre organisme par les piqûres de moustiques infectés [57], La méfloquine agit en attaquant les parasites Plasmodium une fois qu'ils sont entrés dans les globules rouges. Il tue les parasites et les empêche de se multiplier. L'utilisation de la méfloquine peut entraîner des rêves anormaux, anxiété, agitation, confusion, troubles de la mémoire et hallucinations. [58]

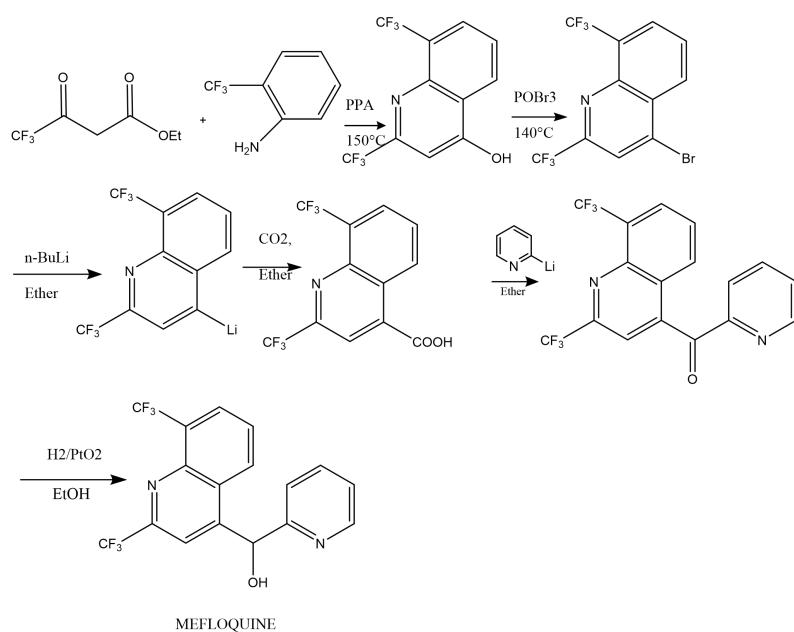


Figure I. 7: Synthèse de méfloquine. [59]

I.4.7. L'inflammation

Lorsqu'une plaie gonfle, devient rouge et fait mal, il peut s'agir d'un signe d'inflammation. D'une manière générale, l'inflammation est la réponse du système immunitaire de l'organisme à un irritant. Cet irritant peut être un germe, mais aussi un corps étranger, comme une écharde dans votre doigt. Quelque symptôme de l'inflammation, la rougeur, le gonflement, la chaleur, la douleur. [60]

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ils sont un groupe d'acides organiques qui ont des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrrétiques. Les AINS sont des inhibiteurs de l'enzyme cyclo-oxygénase, et inhibent donc directement la biosynthèse des prostaglandines. [61]

I.4.7.a. L'étoricoxib

L'étoricoxib agit en bloquant l'effet d'une substance chimique naturelle appelée enzyme cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Cette enzyme aide à soulager la douleur et l'inflammation en réduisant la quantité produite d'une enzyme appelée prostaglandine. Certaines prostaglandines sont produites au niveau des sites de blessures ou de dommages et provoquent douleur et inflammation [62,63]

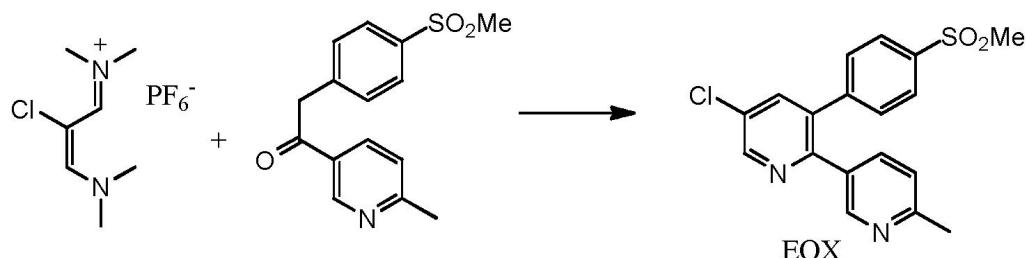


Figure I. 14: Synthèse de L'étoricoxib. [64]

I.4.8.L' Allergie

C'est quand le corps humain, ou le système immunitaire réagit avec une substance étrangère qui vont provoquer une réaction de système et conduit l'organisme à fabriquer des anticorps qui identifie un allergène particulier comme nocif même s'il n'est pas dangereux pour le corps. [65]

Les maladies allergiques (allergies respiratoires et allergies alimentaires) sont aujourd'hui classées par l'Organisation mondiale de la santé au quatrième rang des maladies les plus répandues dans le monde. [66]

Le Royaume-Uni, quelque 12 millions de personnes sont touchées par une maladie allergique au cours d'une année et ce chiffre est en augmentation, c'est le pays le plus touché par les symptômes de l'asthme, l'étude internationale ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) révèle que 32 % des enfants de 13 à 14 ans présentent des symptômes d'asthme, 9 % de l'eczéma et 40 % de la rhinite allergique. [67]

L'allergie cause des problèmes comme:

Écoulement nasal, toux et éternuements, Problèmes respiratoires, yeux larmoyants.

Éruption cutanée, des difficultés à avaler, Essoufflement, maux de tête. [68,69]

I.4.8.a. La doxylamine

La doxylamine est un antihistaminique qui est utilisé à petites doses (sous le nom de Decapryl) depuis de nombreuses années dans le traitement des maladies allergiques, elle prévient et traite les symptômes d'allergie, tels que les yeux rouges et qui piquent, les éternuements, le nez qui coule ou bouché. [70]

Elle agit en bloquant l'histamine, une substance libérée par l'organisme lors d'une réaction allergique, il appartient à un groupe de médicaments appelés antihistaminiques. [71]

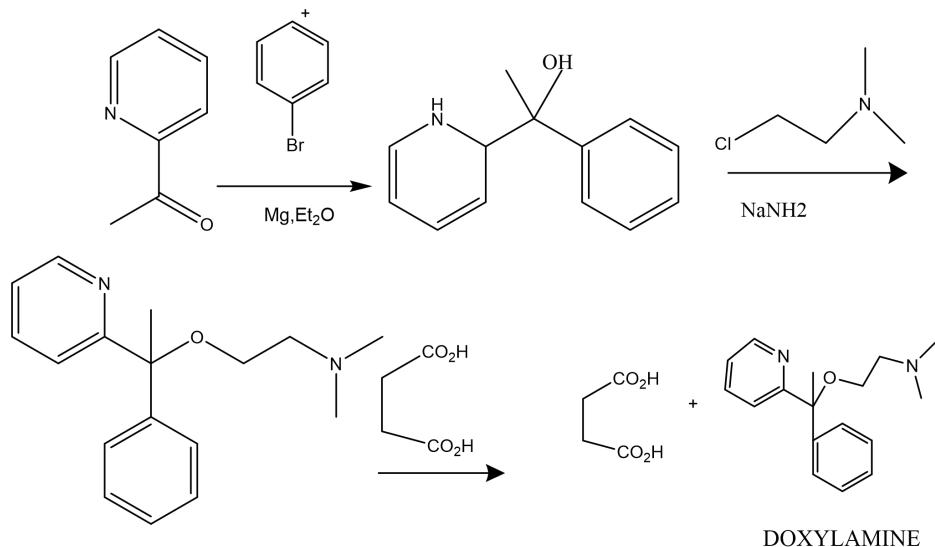


Figure I. 15: Synthèse de doxylamine. [72]

Références

- [1] Pandey, P. P. (2018). *Pyridine*. BoD–Books on Demand, para1.
- [2] Gilchrist, T. L., & Gribble, G. W. (Eds.). (1997). Progress in Heterocyclic Chemistry: A Critical Review of the 1996 Literature Preceded by Two Chapters on Current Heterocyclic Topics, 222-234.
- [3] Kumar,S.(2019).Pyridine based Drugs and its Importance for the Health of the Society. Journal of Think India, 22(8), 236-239.
- [4] National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 1049, Pyridine. Retrieved Feb,2023 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pyridine>.
- [5] Roper, W.L. (1992).Agency for Toxic substances and Disease Registry. Toxicological profile for Pyridine, 39-41.
- [6] Rockie, J.A. (1988).*Diversions and Diggessions structure of Pyridine*. *Journal of Bull Historical Chemistry*, 2(1), 4-14.
- [7] Dubois, J. L., & Devaux, J. F. (2014). U.S. Patent No. 8,785,645. Patent and Trademark Office.
- [8] de Menten de Horne, M. P. (2013). Dictionnaire de chimie: Une approche étymologique et historique. De Boeck Supérieur, 48.
- [9] Kharisov, B. I., & Kharissova, O. V. (2021). Handbook of Greener Synthesis of Nanomaterials and Compounds:Fundamental Principles and Methods. Elsevier, 491-542.
- [10] Abramovitch, R. A., Helmer, F., & Saha, J. G. (1965). Aromatic substitution: part VIII. Some Aspect of the mechanism of the Chichabine. *Canadian Journal of Chemistry*, 43(4), 725–731.

- [11] Xu, J., Twitty, J. C., & Watson, M. P. (2021). Nickel-Catalyzed Deaminative Cyanation: Nitriles and One-Carbon Homologation from Alkyl Amines. *Organic Letters*, 23(16), 6242–6245.
- [12] Bönnemann, H. (1978). Cobalt-Catalyzed Pyridine Syntheses from Alkynes and Nitriles. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 17(7), 505-515.
- [13] Jiang, B., Hao, W. J., Wang, X., Shi, F., & Tu, S. J. (2009). Diversity-Oriented Synthesis of Kröhnke Pyridines. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 11(5), 846–850.
- [14] Soria Arteche, O., Palacios Espinosa, J. F., Pérez Villanueva, J., & Cortés Benítez, J. F. (2020).Bases de la química heterocíclica: aplicada a la obtención de compuestos orgánicos de interés farmacéutico, 33-53.
- [15] Karlawish, J. (2011). Addressing the ethical, policy, and social challenges of preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 77(15), 1487-1493.
- [16] Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 640–651.
- [17] *Fiche d'information sur la maladie d'Alzheimer*. (2023). National Institute on Aging. Retrieved march, 2023

<https://www.nia.nih.gov/health/fiche-dinformation-sur-maladie-dalzheimer>.

- [18] Causes et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. (2020). Fondation Recherche Alzheimer. Retrieved Feb, 2023

<https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/facteurs-de-risques/>.

- [19] Wang, L., Bharti, Kumar, R., Pavlov, P. F., & Winblad, B. (2020). Small molecule therapeutics for tauopathy in Alzheimer's disease: Walking on the path of most resistance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 209, 112915.
- [20] Bature, F., Guinn, B. A., Pang, D., & Pappas, Y. (2017). Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open*, 7(8), e015746.
- [21] Grossberg, G. T. (2003). Cholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's disease: *Current Therapeutic Research*, 64(4), 216–235.
- [22] Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D. D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352.
- [23] Vardanyan, R., & Hruby, V. (2006). *Synthesis of essential drugs*. Elsevier, 179-193.
- [24] Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2004). Targeting glia to control clinical pain: an idea whose time has come. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 1(1), 83–88.
- [25] Perry, G. (2006). *Alzheimer's disease: A century of scientific and clinical research*. IOS Press, (Vol. 3), 439-445.
- [26] Khalilzadeh, M. A., Hosseini, A., & Tajbakhsh, M. (2007). Synthesis of tacrine derivatives under solventless conditions. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 44(3), 535–538.
- [27] Dela Cruz, C. S., Tanoue, L. T., & Matthay, R. A. (2011). Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*, 32(4), 605–644.
- [28] Locatelli-Sanchez, M., Couraud, S., & Souquet, P. J. (2015). Épidémiologie du cancer bronchique : données actuelles. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*, 7(4), 285–289.
- [29] Ridge, C. A., McErlean, A. M., & Ginsberg, M. S. (2013). Epidemiology of lung cancer. *Seminars in interventional radiology*, 30(2), 93–98.

- [30] Thomas, A., Rajan, A., & Giaccone, G. (2012). Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 26(3), 589–605.
- [31] Zappa, C., & Mousa, S. A. (2016). Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Translational Lung Cancer Research*, 5(3), 288–300.
- [32] Xing, P., Zhu, Y., Wang, L., Hui, Z., Liu, S., Ren, J., Zhang, Y., Song, Y., Liu, C., Huang, Y., Liao, X., Xing, X., Wang, D., Yang, L., Du, L., Liu, Y., Zhang, Y., Liu, Y., Wei, D., Dai, M. (2019). What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China. *Cancer Medicine*, 8(8), 4055–4069.
- [33] Fragkandrea, I., Nixon, J. A., & Panagopoulou, P. (2013). Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *American family physician*, 88(3), 185-192.
- [34] Akamine, T., Toyokawa, G., Tagawa, T., Yamazaki, K., Seto, T., Takeo, S., & Mori, M. (2019). Lorlatinib for the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Drugs of Today*, 55(2), 107.
- [35] Dugger, R., Li, B., & Richardson, P. (2019). Discovery and Development of Lorlatinib: A Macrocyclic Inhibitor of EML4-ALK for the Treatment of NSCLC. *ACS Symposium Series*, 27–59.
- [36] Huang, J., Chan, S. C., Ngai, C. H., Lok, V., Zhang, L., Lucero-Prisno, D. E., Xu, W., Zheng, Z. J., Elcarte, E., Withers, M., & Wong, M. C. S. (2022). Disease Burden, Risk Factors, and Trends of Leukaemia: A Global Analysis. *Frontiers in Oncology*, 12.
- [37] C. (n.d.). *Leukemia: Symptoms, Signs, Causes, Types & Treatment*. Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/4365-leukemia>.
- [38] Pund, S., & Joshi, A. (2017). Nanoarchitectures for Neglected Tropical Protozoal Diseases: Challenges and State of the Art. *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems*, 439–480.

- [39] Jordan, C. (2002). Unique molecular and cellular features of acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia*, 16(4), 559–562.
- [40] Pund, S., & Joshi, A. (2017). Nanoarchitectures for Neglected Tropical Protozoal Diseases: Challenges and State of the Art. *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems*, 439–480.
- [41] Yu, S., Huang, Q. Q., Luo, Y., & Lu, W. (2011). Total Synthesis of Camptothecin and SN-38. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(1), 713–717.
- [42] Mofatteh, M. (2021). Risk factors associated with stress, anxiety, and depression among university undergraduate students. *AIMS Public Health*, 8(1), 36–65.
- [43] Schmidt, L. (2008). Social anxiety disorder: A review of environmental risk factors. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 123.
- [44] Munir, S., & Takov, V. (2022). *Generalized Anxiety Disorder - StatPearls - NCBI Bookshelf*. Generalized Anxiety Disorder - StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441870/>.
- [45] Reichenberg-Ullman, J., & Ullman, R. (2014). *The Homeopathic Treatment of Depression, Anxiety, Bipolar Disorder and Other Mental and Emotional Problems: Homeopathic Alternatives to Conventional Drug Therapies*. Picnic Point Press, 27-30.
- [46] Pagliaro, L. A., & Pagliaro, A. M. (2020). *Psychologists' Psychotropic Drug Reference*. Routledge, 59-63.
- [48] S., & complete profile, V. M. (2012). *Laboratory Synthesis of Bromazepam*. Synthesis of Drugs: Laboratory Synthesis of Bromazepam. Retrieved april, 2023
<http://drugsynthesis.blogspot.com/2012/01/laboratory-synthesis-of-bromazepam.html>

- [49] Alsinnari, Y. M., Alqarni, M. S., Attar, M., Bukhari, Z. M., Almutairi, M., Baabbad, F. M., & Hasosah, M. (2022). Risk Factors for Recurrence of Peptic Ulcer Disease: A Retrospective Study in Tertiary Care Referral Center. *Cureus*, 14(2), e22001.
- [50] Abbasi-Kangevari, M., Ahmadi, N., Fattahi, N., Rezaei, N., Malekpour, M. R., Ghamari, S. H., Moghaddam, S. S., Azadnajafabad, S., Esfahani, Z., Kolahi, A. A., Roshani, S., Rezazadeh-Khadem, S., Gorgani, F., Naleini, S. N., Naderimaghams, S., Larijani, B., & Farzadfar, F. (2022). Quality of care of peptic ulcer disease worldwide: A systematic analysis for the global burden of disease study 1990–2019. *PLOS ONE*, 17(8), e0271284.
- [51] Shin, J. M., & Sachs, G. (2008). Pharmacology of proton pump inhibitors. *Current Gastroenterology Reports*, 10(6), 528–534.
- [52] Pichenot, O., & Noir,N, Denelle,S, Heindl,M.C. Évaluation de la pertinence des prescriptions d'oméprazole IV. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2007;26(2):73-81.
- [53] EP1085019A1 - Omeprazole synthesis - Google Patents. (1999). EP1085019A1 - Omeprazole Synthesis - Google Patents. Retrieved Feb, 2023
<https://patents.google.com/patent/EP1085019A1/en>.
- [54] Winskill, P., Rowland, M., Mtove, G., Malima, R. C., & Kirby, M. J. (2011). Malaria risk factors in north-east Tanzania. *Malaria Journal*, 10(1).
- [55] Fact sheet about malaria. (2023). Malaria. Retrieved feb, 2023 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>.
- [56] Brittain, H. G. (2007). *Profiles of drug substances excipients and related methodology*. Academic Press, 33,151-262.
- [57] Boggild, A. K., Parise, M. E., Lewis, L. S., & Kain, K. C. (2007). Atovaquone-proguanil: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (II). *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 76(2), 208–223.

- [58] van Riemsdijk, M. M. (2001). *Neuropsychiatric effects of antimalarial drugs*, 18.
- [59] Scholar, E. (2007). Mefloquine. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–5.
- [60] Melnikova, I. (2010). Pain market. *Nature reviews Drug discovery*, 9(8), 589.
- [61] Premkumar, L. S. (2010). Targeting TRPV1 as an alternative approach to narcotic analgesics to treat chronic pain conditions. *The AAPS journal*, 12, 361-370.
- [62] Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2004). Targeting glia to control clinical pain: an idea whose time has come. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 1(1), 83-88.
- [63] Matsumoto, A. K., & Cavanaugh, P. F., Jr (2004). Etoricoxib. *Drugs of today*, 40(5), 395–414.
- [64] Tartaggia, S., Caporale, A., Fontana, F., Stabile, P., Castellin, A., & De Lucchi, O. (2013). A convenient synthesis of the key intermediate of selective COX-2 inhibitor Etoricoxib. *RSC Advances*, 3(40), 18544-18549.
- [65] Pawankar, R. (2014). Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organization Journal*, 7, 12.
- [66] Achilova, D. N. (2021). Specific course of allergic reactions in children. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 2(09), 10-17.
- [67] Scholar, E. (2007). Mefloquine. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–5.
- [68] Pawankar, R., Baena-Cagnani, C. E., Bousquet, J., Canonica, G. W., Cruz, A. A., Kaliner, M. A., & Lanier, B. Q. (2008). State of world allergy report 2008: allergy and chronic respiratory diseases. *The World Allergy Organization journal*, 1(6), S4–S17.

- [69] Scadding, G. K. (2008). Managing the Allergic Child. *Managing the Allergic Patient*, 335–343.
- [70] Pearce, N., Aït-Khaled, N., Beasley, R., Mallol, J., Keil, U., Mitchell, E., Robertson, C., & ISAAC Phase Three Study Group (2007). Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 62(9), 758–766.
- [71] Ross, A., & Fleming, D. (2004). Hayfever--practical management issues. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*, 54(503), 412–414.
- [72] Elshemy, A., & Abobakr, M. (2013). Allergic reaction: symptoms, diagnosis, treatment and management. *Journal of Scientific & Innovative Research*, 2(1), 123-144.

Chapitre II :
Modélisation moléculair

II.1.Introduction:

Les chimistes médicinaux ont longtemps été confrontés à de nombreux défis complexes. Le plus exigeant est la conception rationnelle de nouveaux agents thérapeutiques pour traiter les maladies humaines [1], Jusqu'à ce que les méthodes de conception et de découverte de médicaments assistées par ordinateur entrent en scène et jouent un rôle majeur dans le développement de molécules importantes sur le plan thérapeutique depuis plus de trois décennies [2], la modélisation moléculaire est apparue comme un outil utile et crucial pour eux. C'est pourquoi les sociétés pharmaceutiques et les organismes de recherche universitaires utilisent actuellement diverses techniques de modélisation computationnelle pour réduire le coût et le temps nécessaires à la découverte d'un médicament efficace, sans compter qu'il s'agit d'un outil peu coûteux, sûr et facile à utiliser. [3] L'objectif principal de la chimie computationnelle est de résoudre des problèmes chimiques en simulant des systèmes chimiques (moléculaires, biologiques, matériaux) afin de fournir des informations fiables, précises et complètes à l'échelle atomique, fiable précise et complète au niveau atomique. [2].

Cette classe de travail informatisé qui applique les lois de la physique soutenues par des données expérimentales qui peuvent être utilisées soit pour analyser les molécules, y compris le nombre et les types d'atomes, la nature des liaisons, les longueurs de liaison, l'énergie moléculaire, La modélisation moléculaire peut également décrire les potentiels électrostatiques et prédire les propriétés moléculaires et biologiques afin de comprendre les relations structure-activité pour justifier la conception de médicaments.[3,4]

- Il existe trois catégories principales de modélisation moléculaire [7] :

- ✓ Les méthodes quantiques
- ✓ La mécanique moléculaire
- ✓ La dynamique moléculaire

II.2. Les méthodes de la modélisation moléculaire

II.2.1. La mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est l'une des grandes méthodes de calcul disponibles, Actuellement pour l'étude des systèmes chimiques, La mécanique moléculaire (MM) est

apparue dans les années 1970 pour décrire la méthode dite du champ de force. Cette méthode repose sur l'hypothèse qu'un ensemble moléculaire d'atomes peut être défini par l'énergie potentielle, qui dépend de la géométrie moléculaire donnée par l'emplacement des atomes dans l'espace. [8] Parmi les avantages de la mécanique moléculaire, on peut souligner la rapidité des calculs par rapport aux méthodes quantiques, ainsi que la possibilité d'appliquer ces méthodes à de très grands systèmes chimiques, Parmi les inconvénients, il y a le fait qu'en ne résolvant pas l'équation de Schrödinger. [9]

II.3.1.1. Principe

La partie de la physique qui étudie le mouvement des corps s'appelle la mécanique, La mécanique moléculaire considère des molécules constituées de particules de masse spécifique, des atomes, reliés par des forces élastiques, des liaisons. [10]

Un champ de force particulier fait référence à la forme fonctionnelle et aux ensembles de paramètres utilisés pour décrire l'énergie potentielle d'un système de particules , et il est constitué d'un ensemble d'équations qui définissent le changement d'énergie potentielle avec la position des atomes dans la molécule, chaque atome est défini par ses caractéristiques particulières [10], Les calculs MM ne traitent pas explicitement des électrons dans un système moléculaire, puisque les effets électroniques sont implicites dans les champs de force. Cela rend le MM très efficace en termes de calcul et peut être utilisé pour effectuer des calculs sur de très grosses molécules. [11,12]

La mécanique moléculaire utilise les équations de champ de force de la mécanique classique pour décrire les surfaces d'énergie potentielle et les propriétés physiques moléculaires ; l'énergie du champ de force est décrite comme une somme de termes, chacun représentant l'énergie nécessaire pour déformer une molécule d'une manière spécifique.

II.3.1.2. Domaines d'application de la mécanique moléculaire

Les applications de la mécanique moléculaire, ont été très étendues et ont été développées pour tous les domaines de la chimie, leurs applications sont très variées puisque le coût de calcul est relativement faible. [13]

Les Applications de la Mécanique Moléculaire :

Les méthodes de mécanique moléculaire sont largement utilisées pour donner des structures et des énergies précises aux molécules, mais l'utilisation principale de la mécanique moléculaire se situe dans le domaine de la dynamique moléculaire. La dynamique moléculaire utilise le champ de force pour calculer les forces agissant sur chaque particule, et un intégrateur adapté pour modéliser la dynamique des particules et prédire les trajectoires (paramètres thermodynamiques ou les vitesses et mécanismes de réaction). [14]

-Une autre application de la mécanique moléculaire est la minimisation de l'énergie, dans le but de trouver des conformations stables de la molécule (dans le champ de force choisi). [15]

II.3.1.3. Les différentes énergies

Le champ de force de la mécanique moléculaire générale est basé sur la méthode de Wertheimer et comprend des fonctions pour l'étirement des liaisons, la flexion angulaire, la torsion et les interactions de van der Waals [16], donc:

$$E = E_{stretch} + E_{bend} + E_{torsion} + E_{VDW} + E_{elec}$$

- Où chaque composant peut être représenté par sa propre fonction potentielle telle que :

Énergie d'elongation (stretching) :

-L'augmentation de l'énergie d'un ressort lorsqu'il est tendu est approximativement proportionnelle au carré de l'allongement. [17]

$$E_{stretch} = \frac{1}{2}K_a(l - l_0)^2$$

Énergie bending :

-Ou flexion angulaire c'est l'augmentation de l'énergie du système bille-ressort-bille-ressort-bille est approximativement proportionnelle au carré de l'augmentation de l'angle. [18]

$$E_{bend} = \frac{1}{2}K_b(\theta - \theta_0)^2$$

Le terme d'interactions non liées :

- Cela représente le changement d'énergie potentielle avec la distance des atomes A et B qui ne sont pas directement liés (comme dans A-B) et ne sont pas liés à un atome commun, comme [19]:

Énergie de van der Waals (interaction entre des atomes non liée)

$$E_{VDW} = \sum A_{ij} [(r_{ij}^*/r_{ij})^{12} - 2(r_{ij}^*/r_{ij})^6]$$

Énergie des électrostatiques (interaction entre des atomes non liée)

$$E_{electro} = \sum \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

Énergie de torsion :

L'angle de torsion (angle dièdre) est défini par trois liaisons consécutives impliquant quatre atomes. L'angle décrit la rotation de la chaîne autour de la liaison médiane. [18]

$$Etorsion = \sum \frac{k_{torsion}}{2} [1 + \cos(n\Phi - \gamma)]$$

-Avec les indicateurs:

- ✓ k_b constante de force d'angle
- ✓ k_a constante de force de liaison
- ✓ l et l_0 distance interatomique mesurée et à l'équilibre et angle mesuré et à l'équilibre
- ✓ $k_{torsion}$ constante de force de torsion associée à n.
- ✓ Φ angle de mesure de torsion.
- ✓ n ordre de séries de Fourier angle mesuré dièdre .
- ✓ γ angle de phase de la torsion.
- ✓ q_i et q_j charges partielles de l'atome i et j .
- ✓ r_{ij} distance interatomique entre les atomes i et j.
- ✓ ϵ constante diélectrique.
- ✓ r_{ij}^* distance interatomique au minimum d'énergie.
- ✓ A_{ij} : Profondeur de puits du potentiel approché. [20]

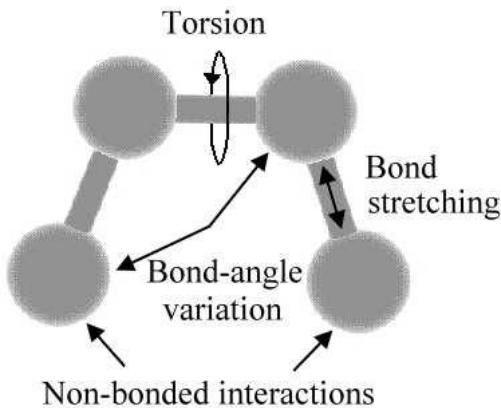


Figure II. 1: Les différents types des interactions dans la MM.

II.3.1.4. Quelques champs de force populaire

Les différents champs de force sont conçus à des fins différentes:

- MM2, MM3, MM4 – développé par Norman L. Allinger, pour une large gamme de produits chimiques, MM2 a été développé principalement pour l'analyse conformationnelle de petites molécules organiques. Il est conçu pour reproduire le plus précisément possible la géométrie covalente à l'équilibre des molécules. Il implémente un large ensemble de paramètres qui est continuellement affiné et mis à jour pour de nombreuses classes différentes de composés organiques (MM3 et MM4). [20,21]
- AMBER (Assisted Model Building and Energy Refinement) – largement utilisé pour les protéines et l'ADN, développé par Peter Kollman, ses collègues et "descendants". [22]
- CHARMM: (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics) développé à l'origine à Harvard, largement utilisé pour les petites molécules et les macromolécules comme protéines, acides nucléiques, lipides et glucides. [23]
- GROMOS : Un champ de force Développé par Wilfred van Gunsteren. Philippe Hünenberger, Sereina Riniker GROMOS viennent de (GROningen Molecular Simulation package), un package de informatique à utiliser généralement pour l'étude des systèmes biomoléculaires. [24]
- OPLS : (optimized parameters for liquid simulations), famille de champs de force développée par William L. Jorgensen, elle est considérée comme un champ de force

polarisable général pour modéliser les réactions chimiques dans les molécules biologiques. [25]

II.3.2. La mécanique quantique (MQ)

Les phénomènes liés à l'univers atomique sont basés sur les descriptions issues de la chimie dite quantique. La chimie quantique, à travers les applications de la mécanique quantique, étudie le mouvement de diverses microparticules (atomiques et subatomiques), et ces mouvements peuvent être utilisés pour calculer des propriétés physicochimie des atomes et/ou des molécules, [26] Pour les chimistes il est important de calculer l'énergie d'un système (molécule et/ou atome) et pour cela ils utilisent la chimie quantique à travers l'équation de Schrödinger dont la notation la plus simple est la suivante :

$$\Psi \hat{H} = \Psi E$$

- Ψ représente la fonction d'onde de système
- E représente l'énergie associée au système [27]

En pratique, sa solution est très complexe. Pour la faciliter, certaines approximations sont généralement envisagées. Ainsi, l'équation de Schrödinger est généralement séparée en deux termes, l'un dépendant des électrons et l'autre des noyaux. Le mouvement des électrons étant plus important que celui des noyaux, ce dernier est négligé. [28]

II.3.2.1. Opérateur hamiltonien

L'hamiltonien moléculaire est exprimé comme la somme d'un terme opérateur d'énergie potentielle et d'un terme opérateur d'énergie cinétique.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$$

-L'expression complète de l'hamiltonien non relativiste (qui ne change pas avec le temps) est :

$$\hat{H}_e = -\sum_i \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m_i} \nabla_i^2 + \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_i \sum_A \frac{\mathbf{Z}_A}{\mathbf{r}_{Ai}} + \sum_{i < j} \frac{1}{\mathbf{r}_{ij}}$$

-Dans l'expression précédent i et j sont des indices qui représentent l'électron :

- A et B représentent les noyaux
- h est le constant de plank

- m_i représente la masse de l'électron i.
- M_A est la masse de noyau A.
- ∇^2 est l'opérateur laplacien.
- Z_A est la charge de noyau A.
- R_{AB} représente la distance entre le noyau A et B.
- r_{Ai} est la distance entre le noyau A et l'électron.
- r_{ij} est la distance entre l'électron i et l'électron j. [29,30]

II.3.2.2. Approximation de Born-Oppenheimer

Cette approximation est utilisé en physique moléculaire et à l'état solide dans lequel le mouvement de Les noyaux atomiques sont considérés comme beaucoup plus lents que le mouvement des électrons, parce que les noyaux sont environ 1836 fois plus lourds que les électrons, donc lorsque le mouvement des électrons est calculé , les noyaux peuvent être considérés comme occupant des positions fixes Cette approximation a été justifiée en utilisant la théorie des perturbations de Max Barn et du physicien américain Julius Robert Oppenheimer En 1927. [31]

-le terme correspondant à l'énergie cinétique des noyaux s'annule, avec l'approximation de Born-Oppenheimer le problème se réduit à résoudre l'équation électronique de Schrödinger, L'hamiltonien électronique s'écrit normalement:

$$\hat{H}_e = - \sum_i \frac{\hbar^2}{8\pi^2} \nabla^2 - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}}$$

-Le premier terme correspond à l'énergie cinétique des électrons, le second terme est l'attraction nucléo-électron et le dernier terme est la répulsion électron-électron. L'énergie totale \hat{H}_T , correspond à :

$$\hat{H}_T = \hat{H}_e + \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}}$$

Où le second terme est la répulsion noyau-noyau. [32]

II.3.2.3. la fonction d'onde

La fonction d'onde est déterminée en résolvant l'équation de Schrödinger, mais l'une des conditions qu'elle doit remplir est qu'elle soit antisymétrique ; c'est-à-dire qu'il doit changer de signe lorsque deux particules identiques sont échangées. Pour une fonction simple, l'antisymétrie signifie que la fonction doit satisfaire :

$$f(i, j) = -f(j, i)$$

-Pour la fonction d'onde, l'antisymétrie est une exigence physique, qui dérive du fait que les électrons sont des fermions, c'est-à-dire qu'ils ont un spin de $\frac{1}{2}$. [33]

$$\alpha\left(+\frac{1}{2}\right) = 1 \quad \alpha\left(-\frac{1}{2}\right) = 0$$

$$\beta\left(-\frac{1}{2}\right) = 1 \quad \beta\left(+\frac{1}{2}\right) = 0$$

Selon le principe d'exclusion de Pauli, deux électrons ne peuvent pas avoir les mêmes nombres quantiques. L'antisymétrie de la fonction d'onde nous conduit à la construction d'un déterminant de Slater (Φ_{sd}) des spin-orbitales (correspond à la configuration d'un seul électron, c'est-à-dire à une éventuelle occupation des orbitales). [34]

$$\Phi_{sd} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \Phi_1(N) & \Phi_1(N) & \dots & \Phi_n(N) \\ \Phi_2(N) & \Phi_2(N) & \dots & \Phi_n(N) \\ \Phi_3(N) & \Phi_3(N) & \dots & \Phi_n(N) \end{vmatrix}$$

-La fonction d'onde d'un électron qui décrit sa distribution spatiale et son spin est une orbitale de spin d'ordre N, $\Phi_{sd}(N)$. Dans ce déterminant de Slater, nous avons que les colonnes sont les orbitales ; les lignes représentent les coordonnées de l'électron (dispositions possibles de l'électron, dans toutes les combinaisons possibles dans les orbitales), et la constante de normalisation est $1/\sqrt{N!}$! [35]

II.3.2.4 .Approximations LCAO

L'approximation par combinaison linéaire d'orbitales atomiques (LCAO). C'est une approche efficace pour obtenir une fonction de variation linéaire d'essai pour décrire le MO dans une molécule. Cette fonction d'onde d'essai est prise comme un LCAO des AO des atomes qui forment la molécule [36], cette approximation considère les atomes subdivisés en une partie

interne (noyau), composée du noyau et les électrons internes étroitement liés (formant un nuage de charge négative), et la couche de valence d'électrons moins étroitement liés, qui peuvent être délocalisés dans toute l'entité moléculaire. De cette façon, le nombre d'électrons à considérer dans les calculs de propriétés moléculaires est réduit. Cette approximation est utilisée dans les méthodes semi-empiriques et dans certaines méthodes ab initio. [37,38]

•**Ab initio**

Une méthode non-empirique sa méthodologie et sa formulation est une application de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires. Traiter des systèmes moléculaires avec un petit nombre d'atomes ou d'électrons, il Calcul les énergies moléculaires avec l'équation de Schrödinger avec formalisme orbital moléculaire. [39]

•**Les méthodes DFT**

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une théorie efficace pour calculer la structure électronique des atomes, des molécules et des solides. Son objectif est la compréhension quantitative des propriétés des matériaux à partir des lois fondamentales de la mécanique quantique. [40]

Les origines de cette théorie remontent aux travaux de Thomas et Fermi dans les années 1927. [41] qui ont traité le problème à plusieurs corps en supposant la densité de charge électronique $p(r)$ comme variable de base. C'est en 1964 que Hohenberg et Kohn ont développé le principe fondamental de la théorie de la fonctionnelle de la densité, qui est que toutes les propriétés d'un système avec plusieurs Particules en interaction peuvent être considérées comme une fonctionnelle de densité à l'état fondamental $p_0(r)$. [42]

• **Les méthodes semi-empiriques**

Les méthodes semi-empiriques (SE) sont des méthodes de chimie quantique, c'est-à-dire qu'elles obtiennent de l'énergie et des orbitales moléculaires, mais elles le font en simplifiant les calculs HF ou DFT en remplaçant les valeurs attendues de la fonction d'onde ou des fonctionnelles de densité électronique par des paramétriques ajustés. [43] Statistiquement en utilisant de grands ensembles de données expérimentales (géométries moléculaires et chaleurs de formation) et/ou des données théoriques générées par des méthodes ab initio ou DFT. [44]

Quelque exemple des méthodes semi empirique :

✓ **CNDO(complete neglect of differential overlap)**

Une méthode proposée par Pople, Santry et Segal en 1965, C'est la méthode la plus simple et la plus approximative, mais la méthode ne parvient pas à prédire les différences entre les états de multiplicité différente. [45]

✓ **AM1 (Austin Modèle 1)**

Sorti en 1985 grâce à Dewar et al. AMI vise à éliminer les erreurs de MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) C'est l'un des meilleurs moyens d'obtenir des résultats quantitatifs. [46]

✓ **Pm3 (parametric method 3)**

En 1989, Stewart a introduit des modifications sur AM1 en donnant la méthode de PM3. Cette méthode est fonctionnellement similaire à AMI, mais utilise un ensemble de paramètres différent. Les paramètres du modèle PM3 ont été dérivés à l'aide d'une procédure de paramétrage automatique développée par Stewart. [47,48]

II.3.3. Dynamique moléculaire (MD)

C'est une simulation d'un grand nombre de systèmes d'assemblage de particules (car une méthode pour le mouvement des particules individuelles dans les solides, les gaz, les liquides), le concept clé est le mouvement, c'est-à-dire le calcul de la position de la particule, La vitesse et l'orientation évoluent avec le temps, la dynamique moléculaire consiste à résoudre le problème à N corps en mécanique classique avec des méthodes numériques. [49-51]

S'applique aussi bien à des systèmes aussi petits qu'un atome, qu'à des systèmes aussi gros, dans les deux cas, en simulation de dynamique moléculaire (DM), il est important de connaître les potentiels d'interaction des forces entre molécules ou particules et les équations de mouvement régissant leur dynamique.[52]

II.3.3.1. Les méthodes QSAR

Les modèles de relation quantitative structure-activité (QSAR) sont des méthodes de régression quantitative qui tentent de relier la structure chimique à l'activité biologique. Les QSAR et les méthodes associées ont été largement utilisées dans un large éventail de disciplines scientifiques, notamment la chimie, la biologie et la toxicologie. [53]

Les modèles QSAR sont désormais reconnus comme un outil scientifiquement fiable pour prédire et classer l'activité biologique de produits chimiques non testés. Alors que nous entrons dans le nouveau millénaire, QSAR est inexorablement devenu un outil essentiel pour l'industrie pharmaceutique, de la découverte et de l'optimisation des pistes au développement de pistes. [54]

II.3.3.2. Les applications de l'étude QSAR:

-Il existe de nombreux objectifs pratiques d'un QSAR et ces techniques sont largement utilisées dans de nombreuses situations:

- ✓ Prédire les propriétés physico-chimiques par des moyens rationnels et conclure l'activité
- ✓ Économisé sur les coûts et le temps de développement de produits
- ✓ Les prédictions pourraient réduire la nécessité d'expérimentations animales. [56]

II.3.3.2. Différentes dimensions dans le QSAR [57]

QSAR ID: descripteurs dérivés de la formule chimique.

QSAR 2D : descripteurs dérivés d'un modèle structurel.

QSAR 3D : descripteurs dérivés de la structure tridimensionnelle.

OSAR 4D : descripteurs dérivés de multiples représentations du ligand.

II.3.3.3. Les descripteurs

Au cours des dernières décennies, plusieurs études scientifiques se sont concentrées sur des approches théoriques pour contenir et transformer les informations codées dans les structures moléculaires en un ou plusieurs nombres pouvant être utilisés pour établir des

relations quantitatives entre la structure et, l'activité biologique ou d'autres aspects ou caractère expérimental. [58] Autrement disent ils sont des valeurs numériques représentant les propriétés moléculaires selon sa structure chimique a fin de décrire quantitativement l'information physique et chimique des molécules. [59]

-Les principaux paramètres entrent en jeu dans l'étude QSAR sont :

1. Surface moléculaire (SAG)

La surface est la quantité d'espace couvrant l'extérieur d'une forme tridimensionnelle. La surface moléculaire peut être définie par l'union des surfaces atomiques pour tous les atomes constituant une molécule donnée. [60,61]

2. Volume moléculaire (V)

C'est un volume particulier (en Température et pression), qui est occupé par 1 mole de substance. [62]

$$VM = \frac{MW}{\rho}$$

3. Le coefficient de partage (P)

LE Log P est une caractéristique moléculaire importante en chimie médicinale et également dans la conception rationalisée de médicaments. Le coefficient log P est bien connu comme l'un des principaux paramètres pour l'estimation de la lipophilie des composés chimiques et détermine leurs propriétés pharmacocinétiques. [63]

Est défini comme le rapport des concentrations à l'équilibre d'une substance dissoute dans un système à deux phases constitué de deux solvants sensiblement non miscibles, (octanol\ea) [64]

$$\text{Log P} = \text{Log} (C_{\text{oct}} / C_{\text{ea}})$$

4. La réfractivité molaire

Un paramètre stérique fréquemment utilisé dans les travaux QSAR est la réfractivité molaire (MR), Il s'agit d'une mesure du volume qui est occupé par un atome ou par un

groupe d'atome, [62] MR est lié au volume molaire (V) et à l'indice de réfraction (n) selon [65] :

$$MR = \frac{(n - 1)}{(n + 2)} \times \frac{MW}{\rho}$$

n: l'indice de réfraction.

MW: la masse moléculaire.

ρ: la densité.

MW/ρ : définit le volume.

5. La polarisabilité

La polarisabilité d'une molécule étant son aptitude à se polariser sous l'action d'un champ électrique comme celui d'une onde électromagnétique. Cette polarisabilité, ça peut être définie en termes de moment dipolaire u créé par le champ électrique. [66]

6. Energie d'hydratation

Les ions s'hydratent par suite des interactions qui se développent entre eux et les dipôles formés par les molécules d'eau. [67] Pourtant, un ion qui est présent dans le corps sous une forme hydratée est considéré comme étant à l'état libre par opposition aux ions qui sont fixés aux protéines ou à d'autres molécules. La polarité de la molécule d'eau fait interagir les cations et les anions avec les atomes d'oxygène et d'hydrogène, respectivement, de la molécule d'eau. [68]

Dans une étude QSAR, les descripteurs sont les caractéristiques chimiques d'une molécule sous forme numérique. Il existe différents types de descripteurs basés sur la méthode QSAR employée. [69]

-Exemple des quelques descripteurs :

- Descripteur de géométrie

Identifier et Fourni des informations détaillée sur conformations moléculaires, et la structure chimique des Molécules, et il possède de riches capacités d'information et de discrimination pour des structures chimiques et des conformations moléculaires similaires ; mais le processus est lourd en calculs, et il doit être optimisé, [70]

- Descripteurs physicochimiques

Paramètre qui décrit les propriétés physiques et chimiques d'une substance, telles que la Lipophilie, la solubilité et la perméabilité d'un composé, qui peuvent améliorer leur efficacité de nos mesures, augmentant ainsi la valeur clinique de produit, Par conséquent, ces caractéristiques du médicament de recherche soutiennent non seulement la sécurité, mais aident également grandement le processus de découverte de médicaments des composés candidats.. [71]

- Descripteurs théoriques des graphes

Également appelés descripteurs topologiques moléculaires, sont dérivés de la topologie d'une molécule, c'est-à-dire de la structure moléculaire 2D représentée sous forme de graphes. Ces indices de connectivité topologiques représentant la ramification d'une molécule, et la connectivité des atomes dans une molécule, utilisée dans la modélisation de la propriété pharmacocinétique physicochimiques et biologique. [72]

-Descripteurs constitutionnel

Un descripteur Simple et utilisés en reflétant les informations chimiques d'une molécule sans aucunes informations sur l'atome Connectivité, ex : HBA, HBD, MW(le poids moléculaire). [73]

II.3.4. Modèles statistiques

Les modèles QSAR sont développés en établissant des relations empiriques, stratégies basées sur la régression et la classification ,linéaires ou non linéaires entre les valeurs des descripteurs chimiques calculés à partir des structures moléculaires et les propriétés ou activités biologiques mesurées expérimentalement de ces molécules, puis en appliquant ces modèles pour prédire ou concevoir de nouveaux produits chimiques caractéristiques. [74]

Méthodes classiques, divers outils d'apprentissage automatique peuvent également être utilisés pour l'analyse de la modélisation QSAR, en particulier pour la recherche impliquant des données complexes et grandes chimiques informatiques. Ces données ont des relations non linéaires avec des réponses. [75]

Les méthodes mathématiques de construction de QSAR résolvent les problèmes de régression et de classification dans la structure des données. L'une des méthodes les plus largement utilisées pour la classification ou la reconnaissance de formes, est l'MLR. [76]

II.3.4.1 La Régression Linéaire Multiple (MLR)

MLR est l'une des premières méthodes utilisées pour construire des modèles QSAR, appelée régression des moindres carrés, c'est encore l'un des plus couramment utilisés à ce jour. L'avantage de MLR est sa forme simple et son expression mathématique facilement interprétable. [77]

Régression linéaire multiple le modèle suppose une relation linéaire entre la propriété du composé, Y, et son vecteur caractéristique, noté X, qui est généralement les descripteurs moléculaires. Ainsi, avec la notion de X, la propriété d'un composé inconnu peut être prédite par le modèle ajusté. L'équation suivante représente une expression générale d'un modèle MLR : L'équation de régression prend la forme : [78]

$$Y = a_0 + a_1 * X_1 + a_2 * X_2 + a_3 * X_3 + \dots + a_n * X_n$$

Où Y est la réponse ou la variable dépendante, X₁, X₂, ..., X_n sont des descripteurs (caractéristiques ou variables indépendantes) présentes dans le modèle avec les coefficients de régression correspondants a₁, a₂, ..., a_n, respectivement, et a₀ est le terme constant de le modèle. Ces coefficients peuvent être obtenus grâce à l'utilisation d'estimateurs comme la méthode des moindres carrés. [79]

Références

- [1] Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe, E. W. (2013). Computational Methods in Drug Discovery. *Pharmacological Reviews*, 66(1), 334–395.
- [2] Roos, B. O., & Siegbahn, P. E. M. (1980). A direct CI method with a multi configurational reference state. *International Journal of Quantum Chemistry*, 17(3), 485–500.
- [3] Propst, C. L., & Perun, T. (1989). Computer-Aided Drug Design Methods and Applications. *Marcel Dekker*, 1(1), 2-4.
- [4] Nadendla, R. R. (2004). Molecular modeling: A powerful tool for drug design and molecular docking. *Resonance*, 9(5), 51-60.
- [5] Kashyap, A., Singh, P. K., & Silakari, O. (2019). Counting on Fragment Based Drug Design Approach for Drug Discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 18(27), 2284–2293.
- [6] Nicolas, V. (2006). Algunos Aspectos Basicos de la Quimica Computacional, *UNAM*, 5-8.
- [7] Alvariño Herrero, J. M et al.(2001). *Química Teórica y Computacional*, 427.
- [8] Polanski, J. (2009). Chemoinformatics. *Comprehensive Chemometrics*, 459–506.
- [9] Biscay, F., Chizallet, C., Creton, B., Fecant, A., Fernando, N., Malfreit, P., Nietô. D., Raybaud, P. (2011). La modélisation moléculaire s'invite dans l'industrie. *L'actualité chimique*, 353-354, 2440–2444.
- [10] Singh, U. C., & Kollman, P. A. (1986). A combined ab initio quantum mechanical and molecular mechanical method for carrying out simulations on complex molecular systems: Applications to the CH₃Cl+ Cl⁻ exchange reaction and gas phase protonation of polyethers. *Journal of Computational Chemistry*, 7(6), 718-730.

- [11] Memarian, F., Fereidoon, A., & Ganji, M. D. (2015). Graphene Young's modulus: Molecular mechanics and DFT treatments. *Superlattices and Microstructures*, 85, 348-356.
- [12] Huang, N., Kalyanaraman, C., Bernacki, K., & Jacobson, M. P. (2006). Molecular mechanics methods for predicting protein–ligand binding. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 8(44), 5166-5177.
- [13] Cowen, T., Karim, K., & Piletsky, S. A. (2019). Modeling molecularly imprinted polymer mechanics in Smart Polymer Catalysts and Tunable Catalysis. *Elsevier*, 51–75.
- [14] Gromov, Oleg. (2016). Re: What is the difference between molecular mechanics and molecular dynamics?, Retrieved from: <https://www.researchgate.net/post/What-is-the-difference-between-molecular-mechanics-and-molecular-dynamics/56bcc24b5cd9e3c21e8b45a8>
- [15] Mollica, L., Theret, I., Antoine, M., Perron-Sierra, F., Charton, Y., Fourquez, J. M., Wierzbicki, M., Boutin, J. A., Ferry, G., Decherchi, S., Bottegoni, G., Ducrot, P., & Cavalli, A. (2016). Molecular Dynamics Simulations and Kinetic Measurements to Estimate and Predict Protein–Ligand Residence Times. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(15), 7167–7176.
- [16] Rappé, A. K., Casewit, C. J., Colwell, K. S., Goddard III, W. A., & Skiff, W. M. (1992). UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *Journal of the American chemical society*, 114(25), 10024-10035.
- [17] Système [masse, ressort] vertical [Oscillateur harmonique, oscillations libres]. (n.d.). Système [Masse, Ressort] Vertical [Oscillateur Harmonique, Oscillations Libres]. Retrieved feb, 2023

https://uel.unisciel.fr/physique/syst_oscillants/syst_oscillants_ch02/co/sexeercer_ch2_05.html

- [18] Vanommeslaeghe, K., Guvench, O., & MacKerell, A. D. (2014). *Molecular Mechanics*. *Current Pharmaceutical Design*, 20(20), 3281–3292.
- [19] Torsion Angles and the Ramachnadran Plot in Protein Structures. (2019). Torsion Angles and the Ramachnadran Plot in Protein Structures.
[https://proteinstructures.com/structure/ramachandranplot/#:~:text=The%20torsion%20angle%20\(dihedral%20angle,C%CE%B1%2DC%20bonds%2C%20respectively](https://proteinstructures.com/structure/ramachandranplot/#:~:text=The%20torsion%20angle%20(dihedral%20angle,C%CE%B1%2DC%20bonds%2C%20respectively).
- [20] Castro, F.M., Martinez, R., Ruvalcaba, M., Nicolas, V. (2006). Algunos Aspectos Basicos de la Quimica Computacional, *UNAM*, 1(1), 23-25.
- [21] Copps, J., Murphy, R. F., & Lovas, S. (2008). Molecular dynamics simulations of peptides, Peptide-based drug design, 115–126.
- [22] Allinger, N. L., Chen, K., & Lii, J. H. (1996). An improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons. *Journal of computational chemistry*, 17(5-6), 642-668.
- [23] Hocquet, A., & Langgård, M. (1998). An evaluation of the MM+ force field. *Molecular modeling annual*, 4, 94-112.
- [24] Weiner, P. K., & Kollman, P. A. (1981). AMBER: Assisted model building with energy refinement. A general program for modeling molecules and their interactions. *Journal of Computational Chemistry*, 2(3), 287-303.
- [25] Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S. A., & Karplus, M. (1983). CHARMM: a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *Journal of computational chemistry*, 4(2), 187-217.
- [26] Schmid, N., Eichenberger, A. P., Choutko, A., Riniker, S., Winger, M., Mark, A. E., & Van Gunsteren, W. F. (2011). Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7. *European biophysics journal*, 40, 843-856.
- [27] González, M. (2011). Force fields and molecular dynamics simulations. *École Thématique De La Société Française De La Neutronique*, 12, 169–200.

- [28] Dirac, P. A. M. (1981). The principles of quantum mechanics (No. 27). *Oxford university press*, 25.
- [29] McCREA, W. H. (1949). Principes de la mécanique classique. Par JL Destouches. Pp. 137. 1948. (Centre National de la Recherche Scientifique, Paris). *The Mathematical Gazette*, 33(306), 313-314.
- [30] Vazquez, N., & Ines, M. (2006). Algunos aspectos básicos de la química computacional. *UNAM*, 23-25.
- [31] Castro, F.M., Martinez, R., Ruvalcaba, M., Nicolas, V. (2006). Algunos Aspectos Basicos de la Quimica Computacional, *UNAM*, 27-30.
- [32] Gispert, J. C. (1996). Estructura atómica y enlace químico. Reverté, 174-176.
- [33] Brambilla, N., Krein, G., Castella, J. T., & Vairo, A. (2018). Born-Oppenheimer approximation in an effective field theory language. *Physical Review D*, 97(1), 016016. *
- [34] Costa, J. (2005). Diccionario de Química Física. p 64. Barcelona. *Publicacions I Edicions de l'Universitat de Barcelona*, 20-27.
- [35] Wilczek, F. (1982). Quantum mechanics of fractional-spin particles. *Physical review letters*, 49(14), 957.
- [36] Long, G. L. (2017). What is the wave function in quantum mechanics?. *Science bulletin*, 62(20), 1355-1356.
- [37] Gao, S. (2013). Interpreting the wave function - what are electrons? And how do they move?. *Discusiones Filosóficas*, 14(22), 13-23.
- [38] Mulliken, R. S. (1955). Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. I. *The Journal of Chemical Physics*, 23(10), 1833-1840.

- [39] Baerends, E. J., & Ros, P. (1978). Evaluation of the LCAO Hartree—Fock—Slater method: Applications to transition-metal complexes. *International Journal of Quantum Chemistry*, 14(S12), 169-190.
- [40] Evarestov, R. A., Lovchikov, V. A., & Tupitsin, I. I. (1983). Hartree-fock exchange and LCAO approximation in the band structure calculations of solids. *physica status solidi (b)*, 117(1), 417-427.
- [41] Marx, D., & Hutter, J. (2000). Ab initio molecular dynamics: Theory and implementation. *Modern methods and algorithms of quantum chemistry*, 1(301-449), 141.
- [42] Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Density functional theory (DFT). *Phys. Rev*, 136(1964), B864.
- [43] Elstner, M., Frauenheim, T., & Suhai, S. (2003). An approximate DFT method for QM/MM simulations of biological structures and processes. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 632(1-3), 29-41.
- [44] Kurth, S., Marques, M., & Gross, E. (2005). Density-Functional Theory. *Encyclopedia of Condensed Matter Physics*, 395–402.
- [45] Hasnip, P. J., Refson, K., Probert, M. I., Yates, J. R., Clark, S. J., & Pickard, C. J. (2014). Density functional theory in the solid state. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 372(2011), 20130270.
- [46] Thiel, W. (2014). Semi empirical quantum-chemical methods. Wiley Interdisciplinary Reviews: *Computational Molecular Science*, 4(2), 145-157.
- [47] Chapman, L. E. B., & Núñez, M. D. T. (2013). Química cuántica. La química cuántica en 100 problemas. *Editorial UNED*.67.
- [48] Johnston, R. (2003). Review of Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models by Christopher J Cramer. *Chem Phys*, 4(4), 402.

- [49] Somer, F. L. (2004). Molecular Modelling for Beginners (Alan Hinchliffe). *Journal of Chemical Education*, 1573.
- [50] Klimenko, N. M., Zyubin, A. S., & Charkin, O. P. (1979). Quantum-chemical calculations of electronic structures and molecular properties within the framework of approximate schemes of zero differential overlap. II. Results of specific calculations of molecular properties within the framework of semi empirical ZDO schemes. *Journal of Structural Chemistry*, 20(5), 760-782.
- [51] Fokin, A. A., Gerbig, D., & Schreiner, P. R. (2011). σ/σ -and π/π -interactions are equally important: multilayered graphanes. *Journal of the American Chemical Society*, 133(50), 20036-20039.
- [52] Verma, J., Khedkar, V., & Coutinho, E. (2010). 3D-QSAR in Drug Design - A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(1), 95–115.
- [53] Perez, D., Uberuaga, B. P., Shim, Y., Amar, J. G., & Voter, A. F. (2009). Accelerated molecular dynamics methods: introduction and recent developments. *Annual Reports in computational chemistry*, 5, 79-98.
- [54] Car, R. (2002). Introduction to Density-Functional Theory and ab-Initio Molecular Dynamics. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 21(2), 97-104.
- [55] Tandon, H., Ranjan, P., Chakraborty, T., & Suhag, V. (2021). Polarizability: a promising descriptor to study chemical–biological interactions. *Molecular Diversity*, 25, 249-262.
- [56] Chapman, L. E. B., & Núñez, M. D. T. (2013). Química cuántica. La química cuántica en 100 problemas. *Editorial UNED*, 63.
- [57] Khan, A. U. (2016). Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design. *Drug discovery today*, 21(8), 1291-1302.
- [58] Puzyn, T., Leszczynski, J., & Cronin, M. T. (2010). Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications, 29-30.

- [59] Chandrasekaran, B., Abed, S. N., Al-Attraqchi, O., Kuche, K., & Tekade, R. K. (2018). Computer-aided prediction of pharmacokinetic (ADMET) properties. In Dosage form design parameters. *Academic Press*. 731–755.
- [60] Vistoli, G., Pedretti, A., & Testa, B. (2006). Molecular fields to assess recognition forces and property spaces. Virtual ADMET assessment in target selection and maturation, 6, 119.
- [61] Thakur, A., Thakur, M., Kakani, N., Joshi, A., Thakur, S., & Gupta, A. (2004). Application of topological and physicochemical descriptors: QSAR study of phenylamino-acridine derivatives. *Arkivoc*, 14(2004), 36-43.
- [62] Cohen, R., Reinert, P., Danan, C., & Geslin, P. (1989). Accidents et tolérance des quinolones. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 19(10), 532-536.
- [63] Jacek, K., Hanna, P., Anna, M., & Beata, D. (2012). The log P parameter as a molecular descriptor in the computer-aided drug design—an overview. *CMST*, 18(2), 81-88.
- [64] Liu, Z., Wang, S., & Hu, M. (2009). Oral absorption basics, developing solid oral dosage forms, 263–288.
- [65] Benigni, R. (2003). Quantitative structure-activity relationship (QSAR) models of mutagens and carcinogens. *CRC press*, 15.
- [66] Sriram, D. (2010). *Medicinal Chemistry*. Pearson Educations, 79-80.
- [67] Brinck, T., Murray, J. S., & Politzer, P. (1993). Polarizability and volume. *The Journal of chemical physics*, 98(5), 4305-4306.
- [68] Belaidi, S., & Mellaoui, M. (2011). Electronic structure and physical-chemistry property relationship for oxazole derivatives by ab initio and DFT methods. *Organic chemistry international*, 2011, 1–7.
- [69] Hydration Enthalpy. (n.d.). VEDANTU. <https://www.vedantu.com/iit-jee/hydration-enthalpy>

- [70] Gozalbes, R., Doucet, J. P., & Derouin, F. (2002). Application of topological descriptors in QSAR and drug design: history and new trends. *Current Drug Targets-Infectious Disorders*, 2(1), 93-102.
- [71] Khan, A. U. (2016). Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design. *Drug discovery today*, 21(8), 1291-1302.
- [72] Ritchie, T. J., & Macdonald, S. J. (2014). Physicochemical descriptors of aromatic character and their use in drug discovery: mini perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(17), 7206-7215.
- [73] Bajorath, J. (Ed.). (2004). Chemoinformatics: concepts, methods, and tools for drug discovery. *Humana Press*, 400.
- [74] Gupta, M., Lee, H. J., Barden, C. J., & Weaver, D. F. (2019). The blood–brain barrier (BBB) score. *Journal of medicinal chemistry*, 62(21), 9824-9836.
- [75] Muratov, E. N., Bajorath, J., Sheridan, R. P., Tetko, I. V., Filimonov, D., Poroikov, V., Oprea, T. I., Baskin, I. I., Varnek, A., Roitberg, A., Isayev, O., Curtalolo, S., Fourches, D., Cohen, Y., Aspuru-Guzik, A., Winkler, D. A., Agrafiotis, D., Cherkasov, A., & Tropsha, A. (2020). QSAR without borders. *Chemical Society Reviews*, 49(11), 3525-3564.
- [76] Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). Statistical methods in QSAR/QSPR. *Springer briefs in molecular science*, 37–59.
- [77] Pirhadi, S., Shiri, F., & Ghasemi, J. B. (2015). Multivariate statistical analysis methods in QSAR. *Rsc Advances*, 5(127), 104635-104665.
- [78] Liu, P., & Long, W. (2009). Current mathematical methods used in QSAR/QSPR studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(5), 1978-1998.
- [79] Benchadli, A., Mellal, T., Attar, T., Youcef, B. D., & Choukchou-Braham, E. (2022). Optimization of inhibition efficiencies process of poly vinyl pyrrolidone using response surface methodology. *Revista Mexicana de Física*, 68(4), 041003-1.

Chapitre III :

Etude Quantitative De la Relation Structure/Activité Biologique

III.1. Introduction

Les médicaments jouent un rôle indispensable spécialement dans la médecine moderne, selon l'Organisation mondiale de la santé, il existe environ 30 000 maladies connues dans le monde entier ; seules 500 d'entre elles sont guérissables,[1] parce que la découverte d'un médicament est un processus complexe et coûteux dans lequel divers domaines de connaissances convergent, sans oublié que ce processus peut prendre des années et la plupart du temps ça finit par échouer, [2] d'autant plus que il est estimé qu'entre 17 et 22 millions d'animaux sont utilisés chaque année seulement aux États-Unis pour la recherche, les tests.[3] Et selon l'Institutes National de la santé , 95 % des médicaments dont l'innocuité et l'efficacité ont été prouvées lors d'essais sur des animaux échouent lors d'essais sur des humains parce qu'ils ne fonctionnent pas ou qu'ils sont dangereux.[4] la reconnaissance que les propriétés ont un effet majeur sur la performance des médicaments est l'un des avancement les plus important [5] Aujourd'hui on ne peut pas parler de le découvert/ développement de médicament sans parler des méthodes computationnelles, la relation structure activité (SAR) c'est l'une des méthodes les plus utilisée,[6] SAR et QSAR établissent un lien entre les structures d'un produit chimique et son activité, alors que SAR est pour la prédition catégorique(qualitative), QSAR est pour la prédition quantitative.[7] le concept de QSAR est généralement utilisé pour la découverte et la mise au point de médicaments et a acquis une large applicabilité pour corrélérer les informations moléculaires avec non seulement les activités biologiques mais aussi avec d'autres propriétés physicochimiques.[8,9] Les concepts basés sur QSAR tels que la "drug likeness " deviennent de plus en plus importants dans le contexte du criblage à haut débit (HTS) pour éviter la sélection de composés ayant des propriétés d'adsorption/distribution/métabolisme/excrétion (ADME) défavorables, ou toxiques.[10]

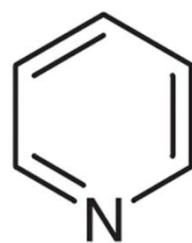


Figure III.1: La pyridine.

III.1.1. La géométrie moléculaire

La structure moléculaire optimisée est présentée dans les données de la **Figure III.1**. L'efficacité de la méthode DFT/B3LYP peut être examinée par comparaison avec les résultats obtenus par des calculs expérimentaux. Les résultats actuels concernent les valeurs de longueur de liaison et des angles pour notre noyau de base présenté respectivement dans le **Tableau III.1**. On peut noter une bonne corrélation entre les valeurs expérimentales et celles de la DFT pour les longueurs de liaison. Les angles calculés expérimentalement sont similaires à la méthode DFT.

Tableau III. 1 : Les valeurs de longueur de liaison et les valeurs d'angles.

Type de liaison	Longeur de liaison (DFT)	Longeur de liaison (EXP) [11]	Type d'angle	Angle (DFT)	Angle (EXP) [11]
N1-C2	1.35	1.32	C6- N1- C2	117.45	116.74
C2-C3	1.39	1.38	N- C2-C3	123.22	123.98
C3-C4	1.39	1.38	C2-C3-C4	118.64	118.43
C2-H	1.39	1.07	C3-C4-C5	118.84	118.49
C3-H	1.41	1.07	N-C2-H	116.44	116.15
C4-H	1.38	1.07	C2-C3-H	120.29	120.27

			C3-C4-H	120.58	120.78
--	--	--	----------------	--------	--------

Les Longueur de liaison et les valeurs d'angles ont été calculé à l'aide de programme Gaussian9/GaussView 5.

III.1.2.Orbitales moléculaires frontières

La réactivité de la molécule est mesurée par les valeurs d'énergie du plus bas orbital moléculaire inoccupée (LUMO) et la plus élevée orbitale moléculaire occupée (HOMO) et sa différence d'énergie (ΔE) dans la **Figure III.2**, HOMO et LOMO ont été calculés en utilisant le niveau B3LYP/6-31G pour notre noyau de base, La bande énergétique (HOMO – LUMO) reflète la condition d'énergie électronique la plus faible pour le déplacement électron de $\pi-\pi^*$ [12], la valeur de l'énergie électronique (HOMO) est mesurée à -0,244 eV et l'énergie électronique la plus basse (LUMO) est mesuré comme -0,025 eV.

Le résultat de $\Delta E = -0.219$ montre que cette molécule est stable.

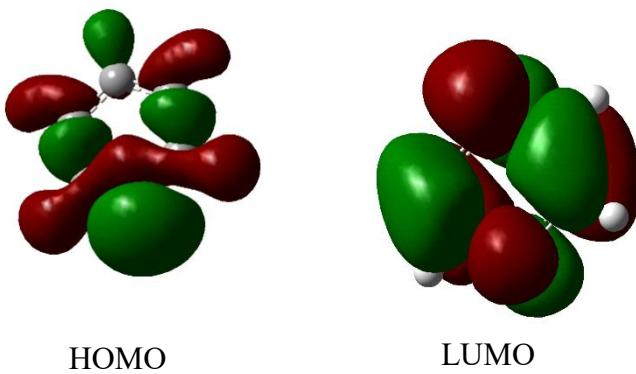


Figure III.2 : Surfaces frontières pour HOMO et LUMO calculées par le niveau B3LYP/6-31G.

Les valeurs de HOMO/LUMO ont été calculé à l'aide de programme Gaussian9/GaussView 5.

III.1.3. Les charges de Mulliken

Les charges électroniques ont un rôle crucial dans la détermination de la capacité de liaison d'une molécule [12]. Les valeurs de charge Mulliken pour les atomes constitutifs de la

molécule étudiée sont présentées dans le **Figure III.3**. Les atomes d'hydrogène sont tous chargés positivement, les atomes de carbones adjacent à l'atome d'azote se sont avérées positives parmi le reste des atomes de carbone chargés négativement. Cela est dû à la nature électronégative des atomes d'azote.

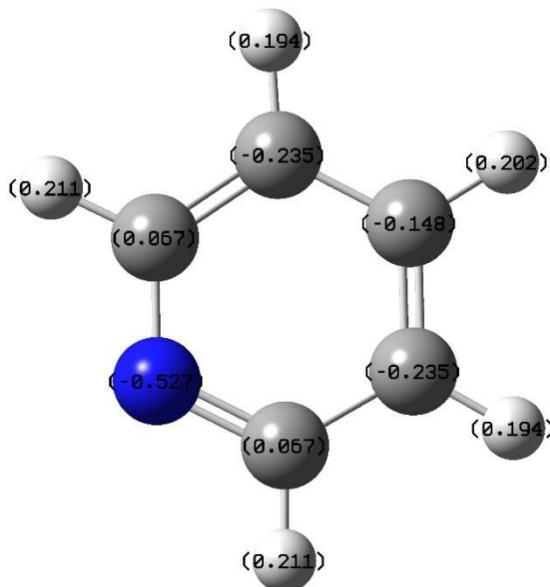


Figure III.3 : Les charges de mulliken de noyau de base.

III.1.4. Le potentiel électrostatique moléculaire de surface (MESP)

Le potentiel électrostatique moléculaire de surface (MESP) est un identificateur très important pour les attaques électrophiles et nucléophiles basé sur la distribution du potentiel électrostatique. Les taches électrostatiques positives sont associées à l'attaque nucléophile et les taches de molécules électrostatiques négatives sont des régions préférables pour une attaque électrophile. [12,13] Les régions de potentiel électrostatique dans MEP sont visualisées en termes de codage couleur. Les régions électrostatiques positives et négatives sont représentées par des couleurs bleues et rouges, respectivement, tandis qu'une région de potentiel zéro est spécifiée par la couleur verte [13], le potentiel électrostatique positif à la surface de la molécule augmente dans le sens rouge jaune vert bleu clair bleu, comme le montre la **Figure III.2**.

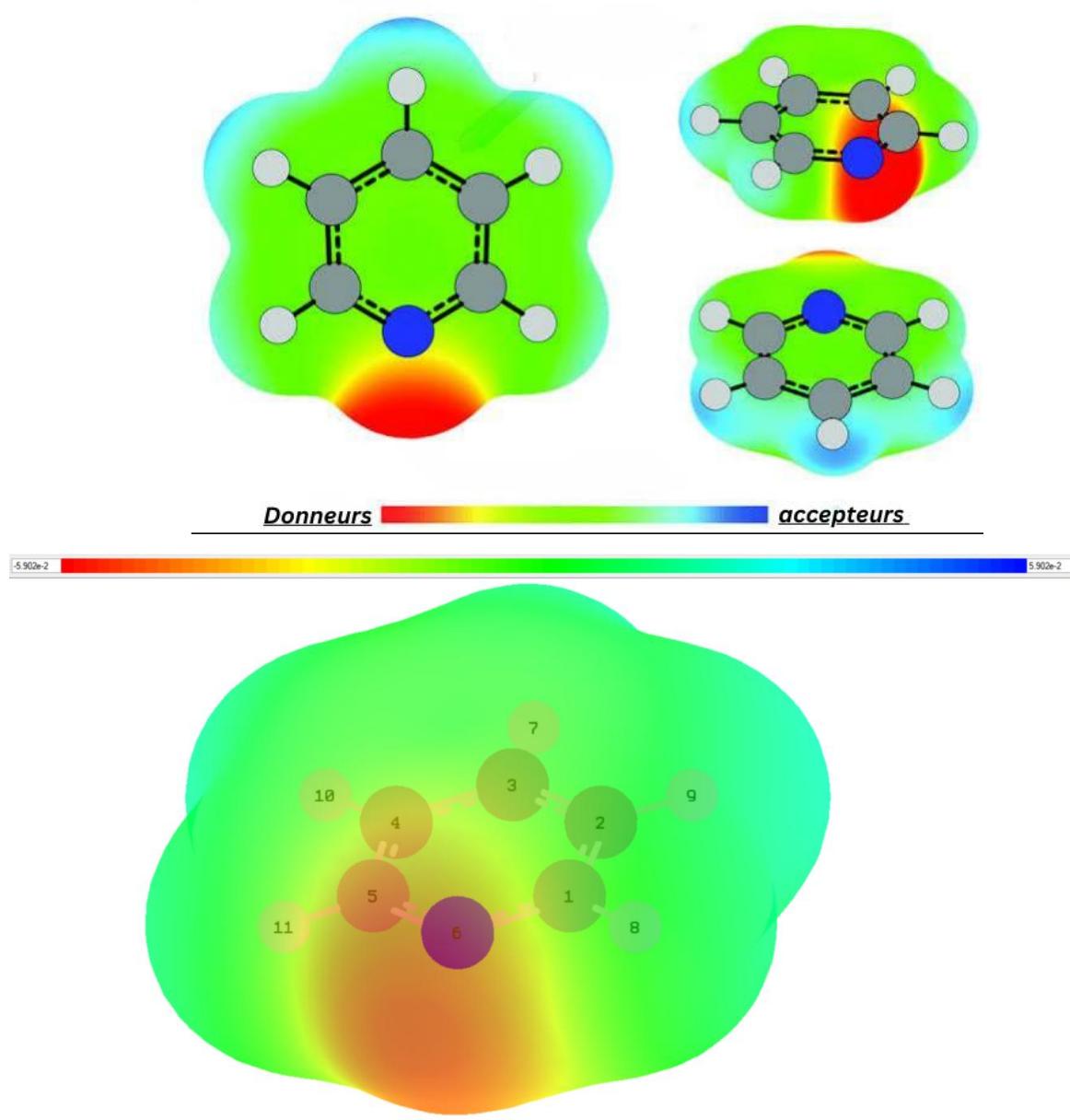


Figure III.4 : Carte du potentiel électrostatique.

La carte de surface MESP pour la pyridine nous montre que les régions les plus positives de la surface du MESP sont situées sur les atomes d'hydrogène qui devraient être un site favorable à l'attaque nucléophile, les petites régions bleues signifient un léger déficit en électrons par rapport aux 5 principales régions de potentiel positif autour de chaque atome d'hydrogène caractérisé par la couleur bleu foncé, La région verte fait référence à un potentiel

électrostatique neutre, La région la plus négatives de la molécule a été détecté autour le nitrogène N, ce qui en fait un site dominant pour une attaque électrophile en raison de la couleur rouge qui fait référence à un potentiel négatif.

III.2. Étude QSAR à l'aide de descripteurs moléculaires théoriques des dérivés Pyridine

III.2.1. Méthodologie

L'HyperChem, Molinspiration, Gaussian/GaussView permet de calculer plusieurs propriétés couramment utilisées dans les études QSAR. Les calculs sont semi empiriques et donc généralement rapides, Les résultats calculés ont été rapportés dans le présent travail.

III.2.1.1. Base de données

Un ensemble de données de 30 dérivées de la pyridine avec leurs valeurs de PIC50 (-logIC50) (PIC50 a été utilisé comme mesure de l'activité biologique) ont été choisies de la littérature [14] les molécules sont illustrés dans le (**Tableau III.1**), Les structures de tous les composés ont été esquissées et nettoyées dans la version Chem Draw 18.1. [15]

III.2.1.2. Sélection des descripteurs et méthodes de calcul

-l'étude a été divisé en 4 parités:

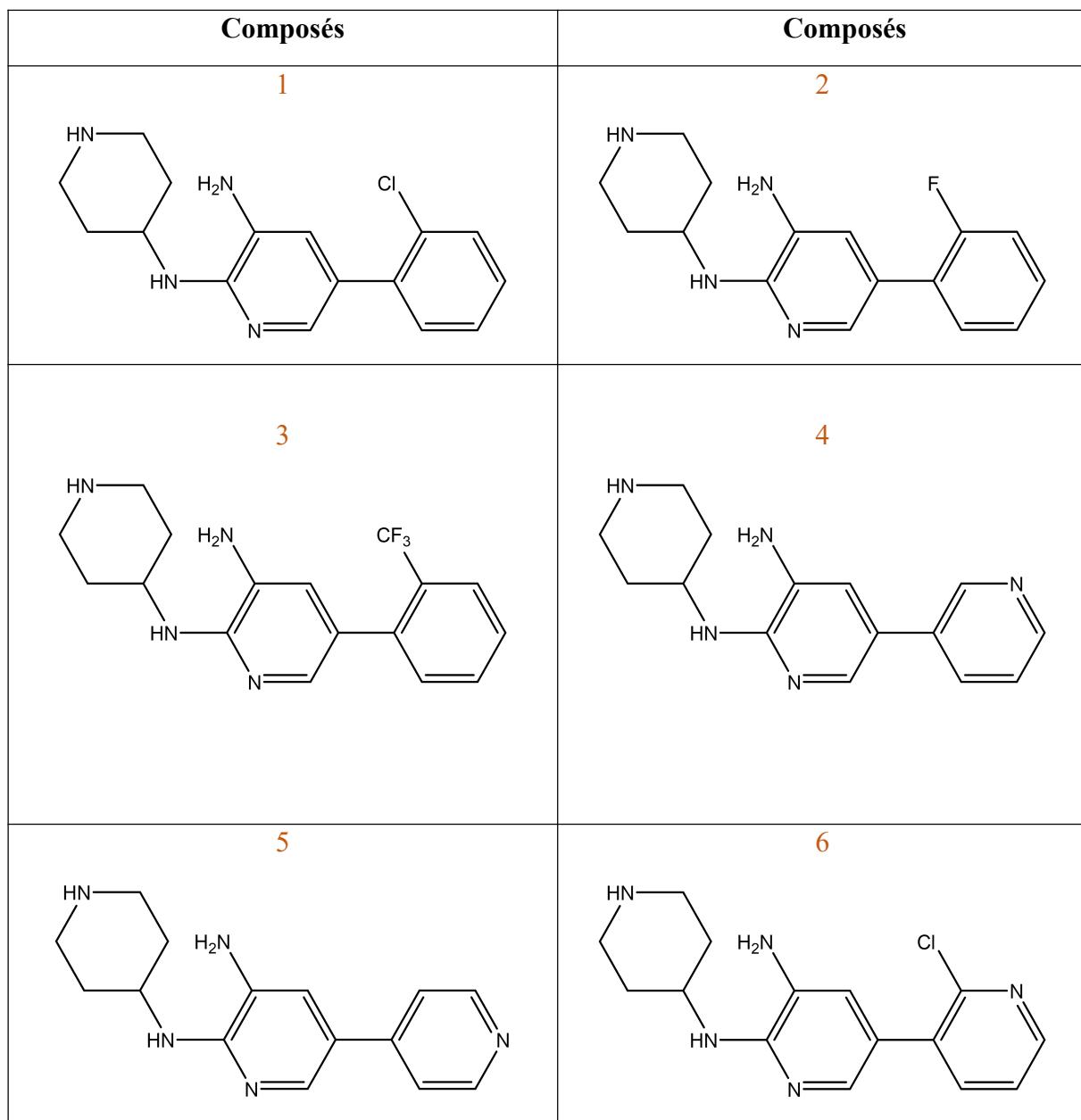
Premièrement, toutes les molécules ont été optimisées à l'aide HyperChem version 8.0 [16]. Avec une méthode semi empirique PM3, les géométries ont été optimisé en utilisant l'algorithme de conjugate gradient (Fletcher reeves) avec maximum de cycles 12000, à l'aide des structures minimisées résultantes on a pu extraire quelques propriétés de QSAR comme :

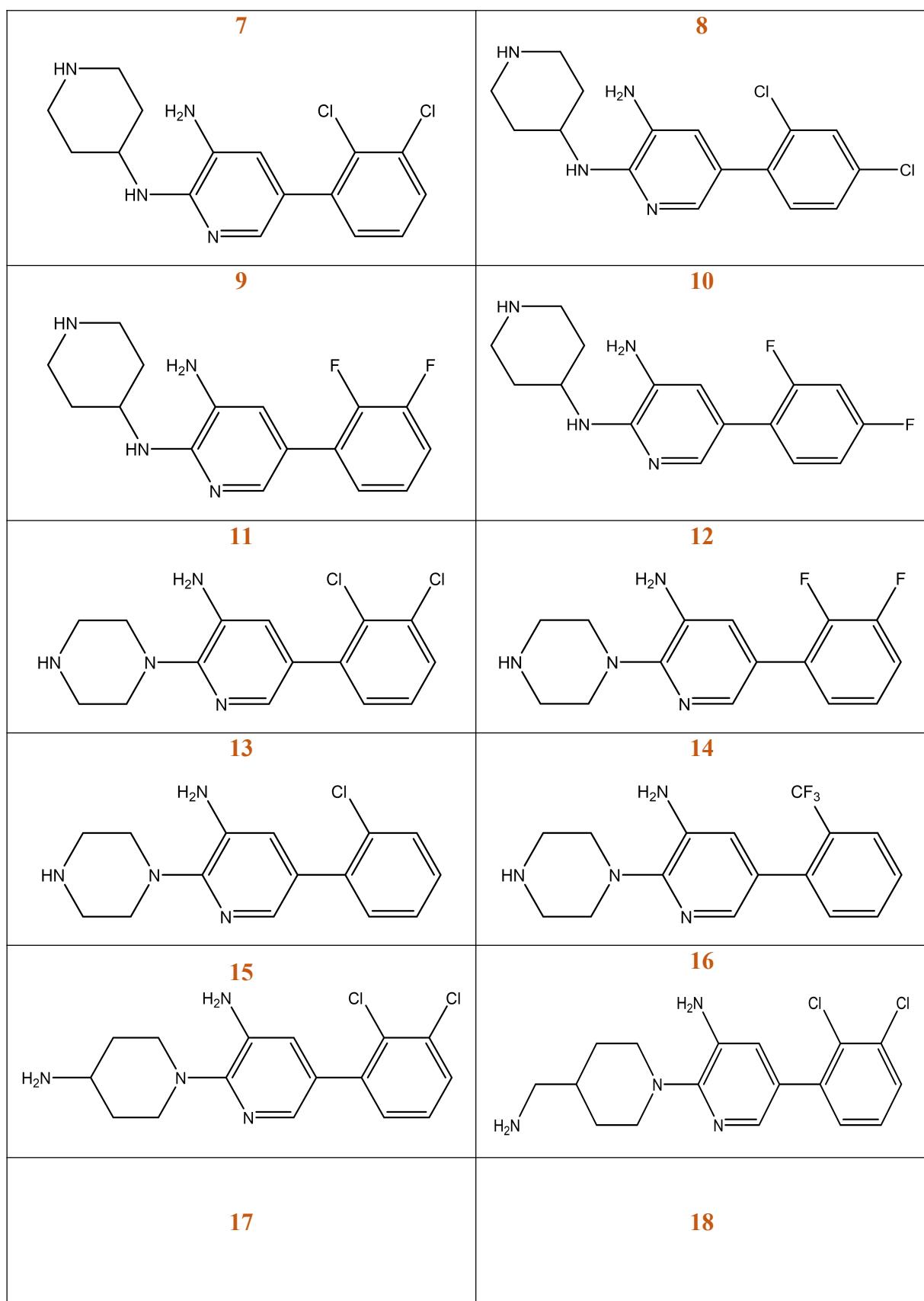
Polarisabilité molaire (**Pol**), la réfractivité molaire (**MR**), le coefficient de partage octanol/eau (**log P**), le volume molaire (**MV**), la grille de surface (**SAG**) et poids molaire (**MW**), l'énergie d'hydratation (**HE**), dans la deuxième partie ont effectué une autre optimisation sur cette série de molécules en utilisant, les calculs DFT avec la fonctionnelle B3LYP ont réussi à prédire plusieurs propriétés moléculaires au niveau de base 6-311G +(d,p), en utilisant le logiciel Gaussian 09 + GaussView [17] nous avons pu obtenir les énergies (**HOMO**), le (**LUMO**). [18] Dans la troisième partie nous avons adopté un logiciel de calcul en ligne Molinspiration pour obtenir les paramètres de Lipinski et la surface polaire (**PSA**) des composés synthétisés. [19]

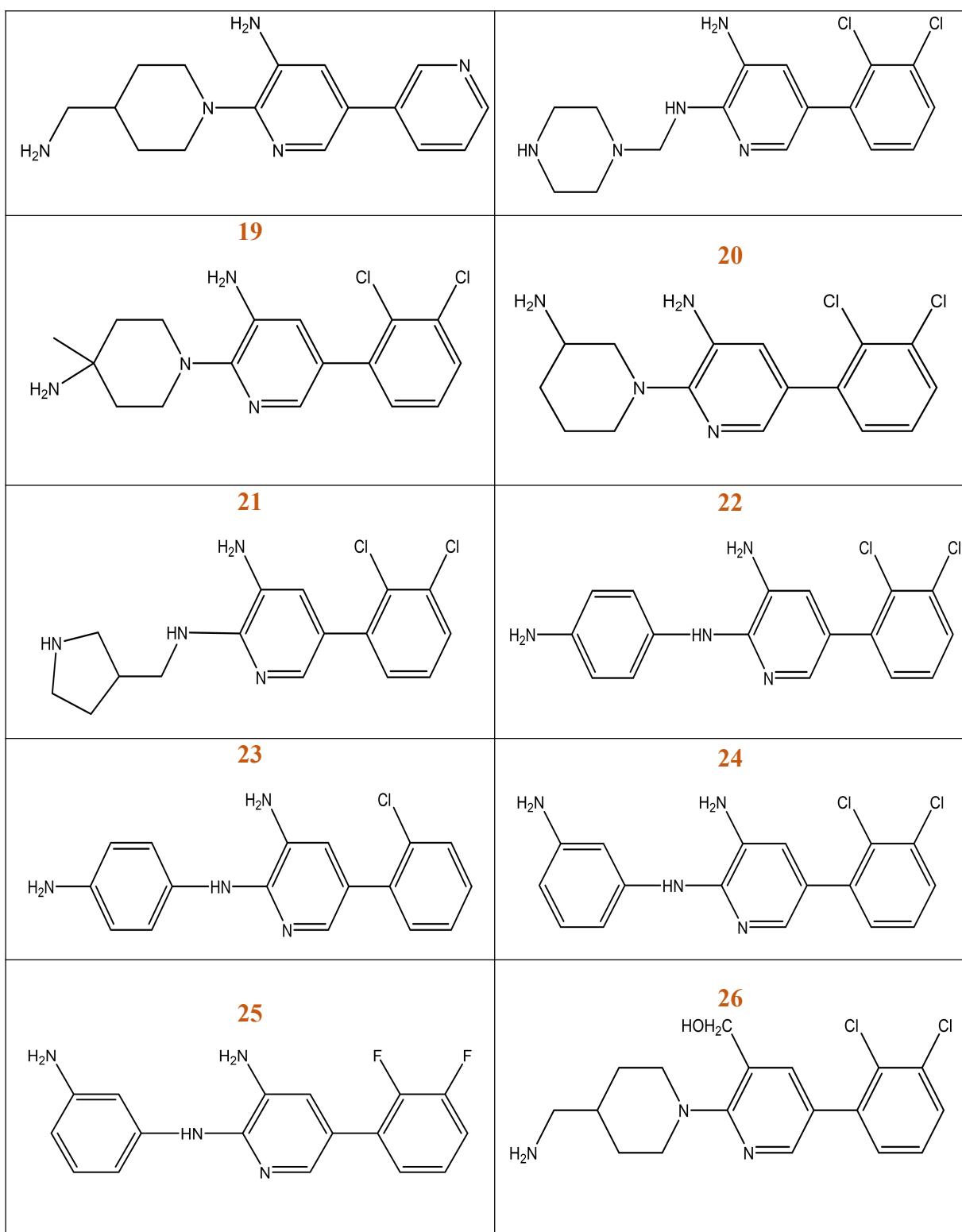
Dernièrement, pour valider nos résultats nous avons utilisé le modèle de régression linéaire multiple (MLR) L'analyse MLR des descripteurs moléculaires a été réalisée dans SPSS Version 21 pour Windows [20]. En raison la fiabilité de cette méthode et sa large applicabilité dans les études QSAR sans oublié sa précision et sa facilité d'interprétation. [21]

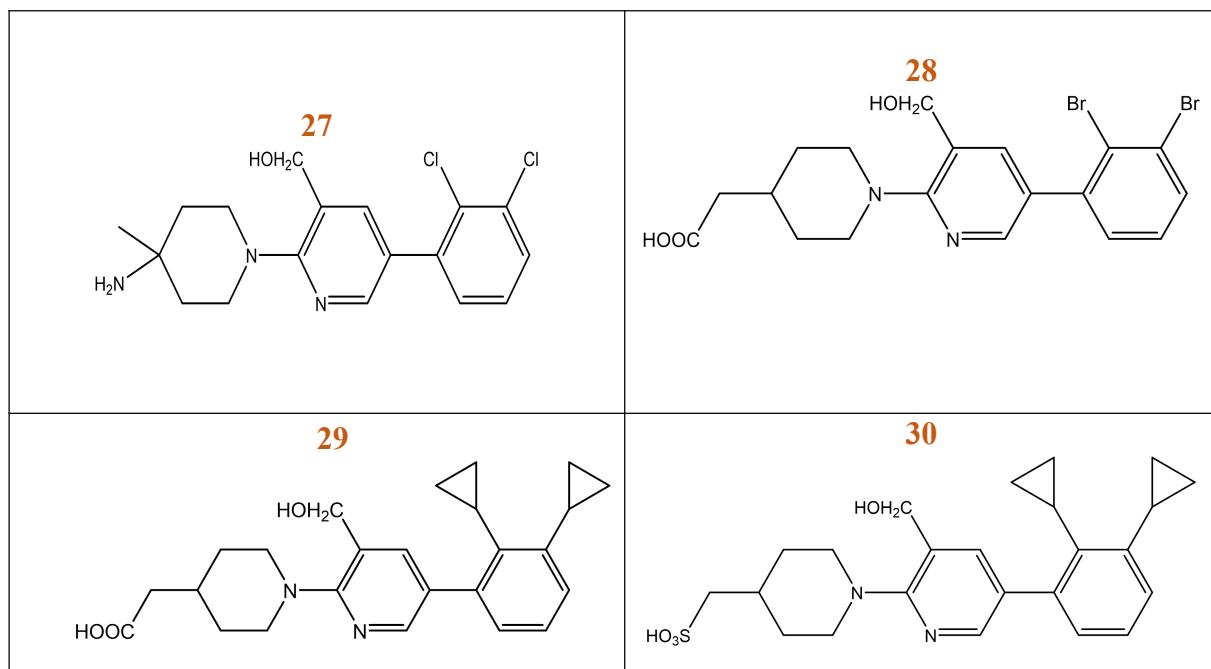
III.2. 3. Structures chimiques des dérivés de pyridine

Tableau III.2: Structures des dérivés pyridine étudiés.









III.3. Etude des paramètres amphiphiliques de la série de pyridine

Tableau III.3: Paramètres OSAR des dérivés de pyridine.

Composé	Surface moléculaire (\AA^2)	Volume moléculair e (\AA^3)	Masse moléculaire (uma)	Polarisabilité (\AA^3)	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Réfractivité (\AA^3)	Log P
1	262.19	868.75	302.81	33.77	-9.57	92.16	-1.09
2	242.28	838.17	286.35	31.75	-9.63	87.57	-1.47
3	271.33	899.44	336.36	33.40	-9.15	92.66	-0.30
4	226.06	815.90	269.35	31.13	-11.47	83.88	-2.34
5	225.40	815.43	269.35	31.13	-11.57	83.88	-2.34
6	248.44	857.38	303.79	33.06	-10.89	88.78	-1.20
7	293.71	907.96	337.25	35.70	-9.27	96.88	-1.31
8	298.37	911.84	337.25	35.70	-9.24	86.88	-1.31

9	252.24	846.55	304.34	31.66	-9.35	87.70	-2.07
10	254.98	846.61	304.34	31.66	-9.34	87.70	-2.07
11	412.07	873.29	323.22	33.86	-7.33	92.77	-1.12
12	370.77	812.65	290.32	29.82	-7.42	83.60	-1.88
13	380.37	833.84	288.78	31.93	-7.63	88.06	-0.90
14	389.54	865.54	322.33	31.57	-7.30	88.56	-0.11
15	420.45	918.25	337.25	35.70	-8.40	97.40	-1.36
16	436.52	963.10	351.28	37.53	-8.32	102.22	-0.93
17	371.48	870.80	283.38	32.96	-10.67	89.22	-1.96
18	527.77	955.20	352.27	37.05	-190.6	100.31	-1.14
19	453.88	958.77	351.28	37.53	-7.23	102.04	-1.28
20	422.86	920.25	337.25	35.70	-8.38	97.18	-0.96
21	498.17	921.34	337.25	35.70	70.40	97.00	-1.24
22	444.34	914.31	345.23	36.95	-15.29	105.16	-2.01
23	413.36	875.85	310.79	35.03	-15.59	100.44	-1.79
24	443.28	914.51	345.23	36.95	-15.10	105.16	-2.01
25	401.10	860.20	312.32	32.92	-15.19	95.98	-2.77
26	470.22	995.36	366.29	38.65	-8.31	104.72	-0.06
27	481.46	989.47	366.29	38.65	-7.72	104.54	-0.41
28	516.96	1066.63	442.19	41.25	-12.13	113.12	1.07
29	469.32	1168.80	406.52	44.46	-8.82	121.31	1.72
30	507.72	1200.65	484.57	45.68	-15.34	125.25	1.5

-Discussion des résultats:

Les valeurs de polarisabilité étaient approximativement proportionnelles à la superficie et au volume, mais elles ne dépendent que sur le volume, les polarisabilités et les réfractivités molaires augmentaient avec la taille et la masse moléculaire des dérivés pyridine d'après les

résultats de **Tableau III.3**, Cette conclusion concorde avec la formule de Lorentz-Lorenz, qui lie la RM et Pol à la taille moléculaire [19]. Comme le montre le **Tableau III.3**, le composé 30, qui est fonctionnalisée avec des radicaux volumineux, a des valeurs élevées de Pol (45.68\AA^3) et de RM (125.25\AA^3), ainsi qu'un volume et une surface élevés (1200.65\AA^3 et 507.72\AA^2) respectivement. En revanche, le composé 12 est la plus petite molécule de la série et comporte de faibles valeurs de Pol (29.82\AA^3) et de RM (83.60\AA^3).

Pour ces dérivés de pyridine, les surfaces varient de (225.40 à 896.17\AA^2), ces dérivés ont une grande variation de volume de distribution, en particulier le composé 29 et le composé 30 qui ont des volumes respectivement (1166.80 et 1200.65\AA^3) **Tableau III.2**, La valeur la plus importante de masse molaire est (484.19 u.m.a) composé 28.

L'énergie d'hydratation la plus importante en valeur absolue (15,34 kcal/mol) est celle du composé 30, mais la plus faible (7.23 kcal/mol) a été identifiée pour le composé 19 (**Tableau III.2**), dans le milieu biologique les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton interagissent avec l'atome d'hydrogène [21-23].

Le composé 30 (**Figure III.5**) ils possèdent deux (**HBD**) donneurs de liaisons hydrogène (2OH) et six (**HBA**) accepteurs de liaisons hydrogène (2N, 4O), entraînent l'augmentation de l'énergie d'hydratation. Mais , le composé 19 (**Figure III.5**) a la plus petite valeur d'énergie d'hydratation en valeur absolue (7,23) ne possédant que quatre accepteurs de liaison hydrogène (**HBA**) (4N), ce qui induit une diminution dans l'énergie d'hydratation.

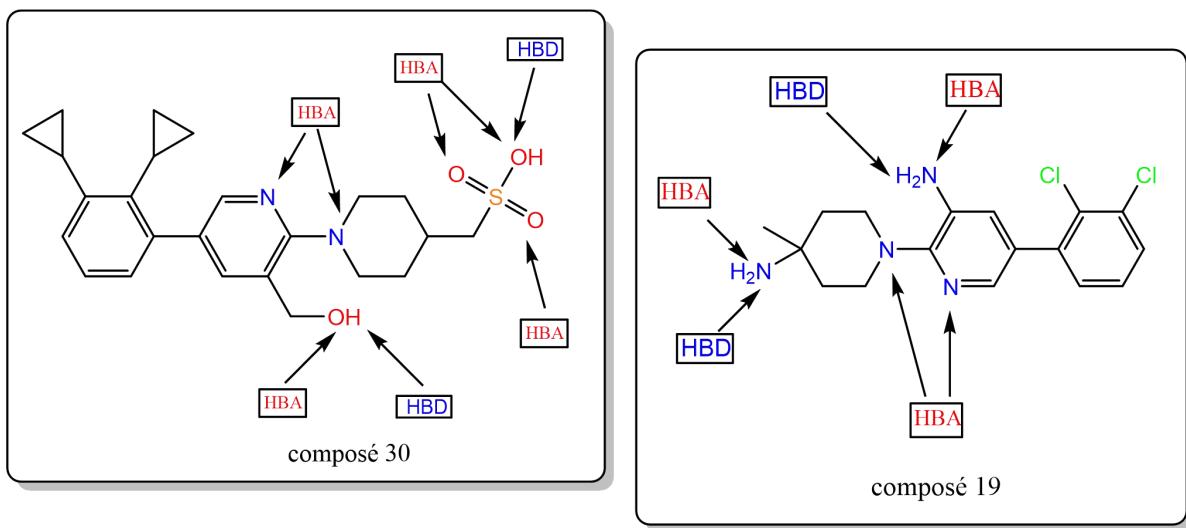


Figure III.5 : Sites donneur et accepteur du composé 19 et 30

Le **logP** est l'un des paramètres la plus important et la plus utilisée, aujourd'hui L'ADME dépendant largement de coefficient de partage, **LogP** exprime le dosage du médicament molécules entre le milieu aqueux extérieur à la membrane cellulaire et la nature lipidique de la membrane cellulaire, et doit être compris dans l'intervalle ($0 < \log P < 3$). [22,24]

les valeurs de **logP** de cette série de dérivés de pyridine varié de (-2,77 à 1,72). d'après les résultats **Tableau III.2**, ont noté que majorité des composés étudiés présentent des valeurs négatif de **Log P**, Ces molécules ont une bonne solubilité aqueuse et une mauvais pérmeation et absorption à travers la membrane cellulaire . [23]

Les composés 28,29 et 30 qui ont respectivement des valeurs plus élevées 1.07, 1.5 et 1.72 ont une bonne biodisponibilité orale.

-Orbitales moléculaires frontières:

HOMO à des électrons qui ont tendance à donner des électrons comme donneurs d'électrons, tandis que LUMO contient des endroits libres pour accepter des électrons. [24]

L'écart LUMO-HOMO est très important pour la réactivité chimique. Un faible écart de gamme est considéré comme une réactivité élevée, la principale raison en est que la transition électronique est entravée en raison d'un grand écart d'énergie de l'état fondamental à l'état excité. En général, un écart HOMO-LUMO étroit. [25]

Tableau III.4 : valeurs de HOMO, LUMO et $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ des composés étudiée.

Composé	E _{HOMO} (a.u.)	E _{LUMO} (a.u.)	$\Delta E_{HOMO-LUMO}$
1	-0.209	-0.040	-0.169
2	-0.194	-0.030	-0.164
3	-0.202	-0.047	-0.155
4	-0.212	-0.050	-0.162
5	-0.215	-0.057	-0.158
6	-0.213	-0.054	-0.159
7	-0.212	-0.046	-0.166
8	-0.213	-0.048	-0.165
9	-0.212	-0.050	-0.162
10	-0.211	-0.046	-0.165
11	-0.198	-0.047	-0.151
12	-0.198	-0.049	-0.149
13	-0.195	-0.039	-0.156
14	-0.197	-0.050	-0.147
15	-0.204	-0.046	-0.156
16	-0.206	-0.048	-0.158
17	-0.206	-0.049	-0.157
18	-0.208	-0.043	-0.165
19	-0.204	-0.046	-0.158
20	-0.203	-0.045	-0.158
21	-0.197	-0.037	-0.160
22	-0.184	-0.046	-0.138
23	-0.181	-0.038	-0.143
24	-0.192	-0.057	-0.135
25	-0.196	-0.050	-0.146
26	-0.211	-0.047	-0.164
27	-0.209	-0.046	-0.163
28	-0.235	-0.057	-0.178
29	-0.208	-0.038	-0.170
30	-0.207	-0.038	-0.169

Les résultats obtenus de gap énergétique, HOMO (the Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (The Lowest Unoccupied Molecular Orbital) sont listées dans (**Tableau III.4**)

D'après les résultats du (**Tableau III.4**), l'écart HOMO-LUMO en valeurs absolue se situe entre 0.135 et 0.178, la valeur 0.135 (a.u.) appartient au composé 24, à partir de ce faible écart de gamme on conclue que cette molécule est la plus réactif.

Le composé 28 qui correspond a la valeur 0.178 (a.u.), peut être considéré comme le composé le plus stable dans cette série.

III.3.1 .Drug likeness

Il est beaucoup plus difficile de prévoir l'(ADME) des médicaments, qui nécessitent généralement une évaluation *in vivo*, les études *in vivo* étant lentes et coûteuses, il est souhaitable de disposer de méthodes simples pour prédire les propriétés ADME des médicaments candidats. [26,27]

Le concept de « drug-likeness », établi à partir des analyses des propriétés physico-chimiques ou/et des caractéristiques structurelles de petits médicaments organiques ou/et candidats-médicaments existants, a été largement utilisé pour filtrer les composés aux propriétés indésirables, en particulier les mauvais ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) profils. [28]

Drug likeness à aider à définir les limites de l'espace chimique et agissant comme un filtre pour garantir des caractéristiques physico-chimiques qui peuvent être développées davantage. [29] Ces filtres impliquent une série de conditions qui influencent directement la prédiction ADMETox lorsqu'il s'agit de médicaments ciblant la biodisponibilité orale Il a été prouvé qu'ils permettent de gagner du temps et de réduire les coûts de recherche au cours des 3 dernières années, [30]

Il existe un certain nombre de principes pharmacocinétiques, à savoir le filtre Lipinski, et le filtre Veber, acceptés par les chercheurs comme l'un des paramètres d'évaluation clés dans les premiers stages de découverte de médicaments. [31]

La similarité médicamenteuse a été initialement établie sur la base des propriétés physico-chimiques pour trouver des médicaments candidats à l'administration orale. [32]

III.3.2.Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski

formulées par Christopher Lipinski et connues sous le nom de "règles de cinq" ou de Lipinski ou Rof5 Non pas parce qu'il y a une règle de cinq, mais parce que le nombre 5 ou ses multiples sont utilisés comme critères de décision, et c'est l'une des règles les plus utilisées, et qui ont un pouvoir prédictif compris entre 70 et 80 %, [33] cette règle stipule qu'un composé est susceptible de présenter une malabsorption ou une perméation (mauvaise biodisponibilité orale) si elle ne suivent pas ces règles:[34]

- ✓ Sa masse moléculaire est supérieure à 500 Da.
- ✓ A plus de 5 donneurs de liaisons hydrogène (exprimés comme la somme de leurs groupes OH et NH).
- ✓ Possède plus de 10 accepteurs de liaisons hydrogène (exprimé comme la somme de leurs atomes N et O).
- ✓ Sa valeur log P est supérieure à 5. [35]

Les molécules qui violent plus d'une de ces règles peuvent avoir des problèmes de biodisponibilité orale. [36]

Tableau III.5: les règles de Lipinski des dérivés de pyridine.

Composé	MW <500 Da	Log P <5	HBD <5	HBA <10	N° de violation
1	302.81	-1.09	4	4	4
2	286.35	-1.47	4	4	4
3	336.36	-0.30	4	4	4
4	269.35	-2.34	4	5	4
5	269.35	-2.34	4	5	4
6	303.80	-1.20	4	5	4
7	337.25	-1.31	4	4	4
8	337.25	-1.31	4	4	4
9	304.34	-2.07	4	4	4

10	304.34	-2.07	4	4	4
11	323.23	-1.12	3	4	4
12	290.32	-1.88	3	4	4
13	288.78	-0.90	3	4	4
14	322.33	-0.11	3	4	4
15	337.25	-1.36	4	4	4
16	351.28	-0.93	4	4	4
17	283.38	-1.96	4	5	4
18	352.27	-1.14	4	5	4
19	351.28	-1.28	4	4	4
20	337.25	-0.96	4	4	4
21	337.25	-1.24	4	4	4
22	345.23	-2.01	5	4	3
23	310.79	-1.79	5	4	3
24	245.23	-2.01	5	4	3
25	312.32	-2.77	5	4	3
26	366.29	-0.06	3	4	4
27	366.29	-0.41	3	4	4
28	484.19	1.07	2	5	4
29	406.53	1.72	2	5	4
30	442.58	1.5	2	6	4

Discussion des résultats:

Afin d'analyser l'importance relative des propriétés moléculaires considérées comme influençant les caractéristiques du médicament, Les descripteurs moléculaires de nos composés ont été testés à l'aide de la règle des cinq de Lipinski, Les paramètres calculé : **MW**, **log P**, **HBD**, **HBA** ; leurs résultats est présentés dans le (**Tableau III.5**).

Il est intéressant de noter que tous les ligands ont un poids moléculaire compris entre 245.23 et 484.19 (<500). Les molécules médicamenteuses de faible poids moléculaire (<500) sont facilement transportées, elles se diffusent et sont absorbées facilement par rapport aux molécules lourdes, Le poids moléculaire est un aspect important de l'action thérapeutique d'un médicament, s'il augmente en conséquence, il affecte l'action du médicament. [37]

La lipophilie est un paramètre important dans la conception rationnelle des médicaments. Et une propriété clé dans les processus de transport, notamment l'absorption intestinale, la perméabilité des membranes, la liaison aux protéines et la distribution dans les différents tissus et organes, [38, 39, 40]

Selon la règle des 5 de Lipinski, un médicament administré par voie orale doit avoir une valeur LogP < 5, pour une bonne absorption orale et intestinale.

En générale on note du (*Tableau III.5*), que les composés de cette série étudiée ont des valeurs moins de 5 de logP, donc les composés étudiée possèdent bonne absorption orale et intestinale.

Le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène sont des descripteurs moléculaire fondamental, car l'existence de groupes fonctionnels dans un médicament, capables de former des liaisons hydrogène, peut augmenter sa solubilité. [41, 42].

D'après les résultats de (*Tableau III.5*) ont observé que le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (atomes O et N) et le nombre de donneurs de liaisons hydrogène (NH et OH) dans les composés testés étaient également en accord avec la règle des cinq de Lipinski, c'est-à-dire moins de 10 et 5 respectivement.

Il est surprenant de constater qu'aucune des 30 molécules n'a enfreint les règles énoncées, ce qui montre que tous les composés ont suivi la règle des cinq, ce qui indique la bonne biodisponibilité des molécules.

III.3.3. Les règles de Veber

La biodisponibilité orale peut également être prédite par la règle de Veber, elle est établie par Veber et al en 2002, Selon leurs découvertes, seul la règle de lipinski ne fait pas de différence significative entre les bons et les mauvais composés biodisponibilité. [43]

Le PSA c'est la surface combinée appartenant aux atomes oxygène et d'azote et aux atomes hydrogène liée à des atomes électronégatifs, il a été suggéré que pour être une molécule bio disponible, le PSA devrait être inférieur à 140 et le nombre de liaisons rotatives (RBN ≤ 10). [44] Le nombre de liaisons rotatives (RBN) est le nombre de liaisons qui permettent une rotation libre sur elles-mêmes, c'est l'un des meilleurs descripteurs bidimensionnels disponibles pour quantifier la flexibilité d'une molécule particulière. [45] Le pourcentage

d'absorption (%ABS) a été calculé à l'aide de la formule suivante : $\%ABS = 109 - 0,345 \times PSA$ (Zhao et al. 2002) [46].

Tableau III.6 : Règles de Veber des dérivés de pyridine.

Composé	NRB <10	PSA <140	Veber score	%ABS
1	3	62.97	4	87.27
2	3	62.97	4	87.27
3	4	62.97	4	87.27
4	3	75.86	4	82.82
5	3	75.86	4	82.82
6	3	75.86	4	82.82
7	3	62.97	4	87.27
8	3	62.97	4	87.27
9	3	62.97	4	87.27
10	3	62.97	4	87.27
11	2	54.18	4	90.30
12	2	54.18	4	90.30
13	2	54.18	4	90.30
14	3	54.18	4	90.30
15	3	68.18	4	85.47
16	3	68.18	4	85.47
17	3	81.07	4	81.02
18	4	66.21	4	86.15
19	2	68.18	4	85.47
20	2	68.18	4	85.47
21	4	62.97	4	87.27
22	3	76.97	4	82.44
23	3	76.97	4	82.44
24	3	76.97	4	82.44
25	3	76.97	4	82.44
26	4	62.38	4	87.47
27	3	62.38	4	87.47
28	5	73.66	4	83.58
29	7	73.66	4	83.58
30	7	90.73	4	77.69

Discussion des résultats

Les valeurs de descripteurs **PSA**, **NRB**, de cette série de dérivés et le nombre de violation, ce trouvent dans le (**Tableau III.6**),

Veber est considéré comme un bon descripteur de la biodisponibilité orale d'un médicament [47], observations suggèrent que tous les composés répondent à la première règle du veber, le nombre de liaisons rotationnelles est inférieur à 10, un petit nombre de liaisons rotatives, indique que la molécule est flexible et plus adaptable pour une interaction efficace avec une liaison particulière. [48]

Les valeurs PSA de cette série de dérivés de la pyridine ont été trouvées dans l'intervalle de (54.18 -76.97) et est inférieur à la limite de 140, ce qui indique que les composés de 1-30 ont une bonne perméabilité, et ont tendance à bien traverser les membranes cellulaires. [49-53]

Afin d'établir l'importance de ces paramètres sur l'estimation de la pharmacocinétique des composés de cette série de dérivés de la pyridine, un calcul théorique a été effectué. Les valeurs obtenues sont présentées dans le (**Tableau III.6**), où le pourcentage d'absorption a été calculé (%ABS), on remarque que les valeurs de (%ABS) se situait entre 77.69 et 90.30 % et indiquait une bonne biodisponibilité orale.

III.3. 4. Efficacité de ligand « LE »

La règle ROF5 et les règles similaires sont basées sur les propriétés moléculaires et ne prennent donc pas en compte l'affinité d'un ligand envers sa cible particulière, ces règles sont des critères simplistes uniquement basés sur les propriétés moléculaires et ne prennent pas en compte l'affinité d'un ligand envers sa cible et le profil de sécurité. [54,55]

Pour faciliter le processus de prise de décision et augmenter la probabilité de trouver et de développer rapidement des composés de haute qualité, diverses règles multi paramétriques, également appelées règles et mesures d'efficacité des ligands (LE), ont été développées. [56]

Efficacité des ligands, sont des mesures de l'activité biologique *in vitro* corrigées de la propriété physique de la molécule, quantifier l'efficacité avec laquelle la molécule utilise ses caractéristiques structurelles pour se lier à la cible. [57,58]

L'efficacité du ligand (LE) est la mesure de l'énergie de liaison par atome lourd d'une molécule de ligand interagissant avec un récepteur tel qu'une enzyme, elle indique l'efficacité

avec laquelle les atomes autres que l'hydrogène d'un ligand sont utilisés dans sa liaison à la cible (récepteur/protéine/enzyme). [59]

Mathématiquement, il est défini par le rapport entre l'énergie libre de Gibbs (ΔG) et le nombre d'atomes non hydrogénés (atomes lourds) (HA) d'une molécule de ligand.

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

Peut aussi être calculée comme suit :

$$LE = 1.4 \text{pIC50/NH}$$

➤ Où: NH est le nombre d'atomes lourds

pIC50 = -log (IC50) : activité biologique. [30]

Tableau III.7 : Efficacité de ligand des dérivés de pyridine.

Composé	NH	pIC50 [11]	LE kJ/mol
1	21	4.2830	0.285
2	22	4.2539	0.270
3	24	4.5203	0.263
4	20	5.0482	0.353
5	20	4.4608	0.312
6	21	4.5209	0.301
7	22	4.5387	0.288
8	22	4.0661	0.258
9	22	4.3405	0.276
10	22	4.0948	0.260
11	21	4.4695	0.297
12	21	4.4468	0.296
13	20	4.3066	0.301
14	23	4.4643	0.271
15	22	5.1475	0.327
16	23	5.7852	0.352

17	21	4.6834	0.312
18	23	4.5578	0.277
19	23	5.8013	0.353
20	22	4.7924	0.304
21	22	4.6165	0.293
22	23	4.7390	0.288
23	22	4.5143	0.287
24	23	5.0237	0.305
25	23	4.9097	0.298
26	24	5.8665	0.342
27	24	5.8508	0.341
28	26	5.9201	0.318
29	30	5.9024	0.257
30	31	5.9401	0.268

Interprétation des résultats:

Les calculs de l'efficacité du ligand (LE) ont été effectués à l'aide de pIC50, les résultats de NH sont présentés dans le (**Tableau III.6**).

Observons nous les résultats de (**Tableau III.6**), on note que le LE diminue lorsque la taille moléculaire ou le nombre d'atomes lourds augmente, les grands composés peuvent entraîner un large nombre d'interactions mais ne sont pas nécessairement les liants les plus efficaces. [61], Nous prenons par exemple le composé 4 qui a NH=20 et LE=0.353 et le composé 30 qui a NH=31 et LE=0.268.

En ce qui concerne les valeurs LE, elles sont comprises entre 0.25 et 0.35 kcal/mol.

Les valeurs LE supérieures à 0,3 kcal-mol-1 sont requises pour être considérées comme une référence [58], les résultats, ont montré que les valeurs LE, s'approchaient des valeurs acceptables pour les composés : (4, 5, 6, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 24, 26, 27, 28) avec un intervalle [0.25-0.29].

Tandis que (1,2,**3**,7,8,9,10,11,12,**14**,18,21,22,23,25,**29,30**) étaient optimales et "drug like", et peuvent être considérés comme des molécules appropriées pour un candidat-médicament.

III.3. 5. Efficacité lipophylique de ligand (LLE)

Les prédictions de lipophilie sont utilisées par le chimiste pour faire avancer la chimie, L'efficacité lipophile est très utilisée dans les programmes de découverte de médicaments à des stades précoce et avancé [62]. LLE a été proposée comme mesure simple pour évaluer la qualité des candidats-médicaments, elle tente de maximiser la lipophilie minimale acceptable par unité de puissance in vitro ou, plus simplement, de maximiser le pouvoir d'action de la substance, et donc améliorer la puissance tout en maintenant une faible lipophilicité. [62,63] (LLE) peut être calculé en déterminant la différence entre la valeur pki ou pIC50 et le log P qui fournit une mesure de l'énergie de liaison d'une molécule normalisée par sa lipophilicité (Smith GE 2009). [64]

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

Tableau III.7: ELL pour les dérivés de pyridine.

Composé	pIC50 [11]	LogP	LLE
1	4.2830	-1.09	5.37
2	4.2539	-1.47	5.72
3	4.5203	-0.30	4.82
4	5.0482	-2.34	7.38
5	4.4608	-2.34	6.80
6	4.5209	-1.20	5.72
7	4.5387	-1.31	5.84
8	4.0661	-1.31	5.37
9	4.3405	-2.07	6.41
10	4.0948	-2.07	6.16
11	4.4695	-1.12	5.58
12	4.4468	-1.88	6.32

13	4.3066	-0.90	5.20
14	4.4643	-0.11	4.57
15	5.1475	-1.36	6.50
16	5.7852	-0.93	6.71
17	4.6834	-1.96	6.64
18	4.5578	-1.14	5.69
19	5.8013	-1.28	7.08
20	4.7924	-0.96	5.75
21	4.6165	-1.24	5.85
22	4.7390	-2.01	6.74
23	4.5143	-1.79	6.30
24	5.0237	-2.01	7.03
25	4.9097	-2.77	7.67
26	5.8665	-0.06	5.92
27	5.8508	-0.41	6.26
28	5.9201	1.07	4.85
29	5.9024	1.72	4.18
30	5.9401	1.5	4.44

Interprétation des résultats:

Dans ce travail, nous avons calculé l' LLE de 30 dérivés de pyridine présentés dans le (**Tableau III.1**) pour voir s'ils sont aptes à être utilisés comme futurs candidats de médicaments, valeurs de l'efficacité du ligand (LE) sont présentés dans le (**Tableau III.7**).

Sur la base des propriétés d'un médicament oral standard, les valeurs LLE idéales pour un candidat-médicament optimisé sont comprises entre $5 < \text{LLE} < 7$, et ont été calculées sur la base de l'administration orale de médicaments connus [56,65], Cela aidera à garantir que la molécule de médicament finale n'est pas trop lipophile, ce qui peut entraîner une liaison promiscuité et une toxicité associée en raison d'un manque de sélectivité hors cible. [66]

On note que la LLE des composés étudiée varié 1.7948 à 5.9644, Les valeurs LLE des composés 3, 14, 28, 29, 30 se situent en dehors de l'intervalle [5-7], ces valeurs sont

inférieures à 5 ce qui indique que ces composés sont considérés comme toxiques, et que le gain d'affinité a été accompagné avec une augmentation de la lipophilie.

Le reste des composés de cette série de dérivés indique des valeurs LLE supérieur à 5, à On suppose que la toxicité est donc plus faible, et que ces composés ont été optimisé avec succès.

III.4. Développement des modèles QSAR

Le modèle QSAR 2D a été généré par la méthode MLR en utilisant le programme SPSS, Le modèle montre la relation entre l'activité biologique (variable dépendante) et les descripteurs moléculaires (variables indépendantes) en utilisant des équations linéaires. Cette méthode de régression estime les valeurs des coefficients de régression en appliquant la méthode d'ajustement des courbes des moindres carrés. [67]

L'élaboration d'un modèle QSAR nécessite un ensemble varié de données et, par conséquent, un grand nombre de descripteurs doivent être pris en compte. [68]

9 descripteurs ont été utilisés pour le développement du modèle MLR, les valeurs des descripteurs sélectionnés pour le modèle MLR sont présentées dans le (**Tableau III.8**)

Tableau III.8 : les descripteurs sélectionnés pour le modèle MLR.

Composé	SAG (Å ²)	VM (Å ³)	MW (uma)	Pol (Å ³)	HE (Kcal/ mol)	MR (Å ³)	Log P	EHOMO (a.u.)	ELUMO (a.u.)
1	262.19	868.75	302.81	33.77	-9.57	92.16	-1.09	-0.209	-0.040
2	242.28	838.17	286.35	31.75	-9.63	87.57	-1.47	-0.194	-0.030
3	271.33	899.44	336.36	33.40	-9.15	92.66	-0.30	-0.202	-0.047
4	226.06	815.90	269.35	31.13	-11.47	83.88	-2.34	-0.212	-0.050

5	225.40	815.43	269.35	31.13	-11.57	83.88	-2.34	-0.215	-0.057
6	248.44	857.38	303.79	33.06	-10.89	88.78	-1.20	-0.213	-0.054
7	293.71	907.96	337.25	35.70	-9.27	96.88	-1.31	-0.212	-0.046
8	298.37	911.84	337.25	35.70	-9.24	86.88	-1.31	-0.213	-0.048
9	252.24	846.55	304.34	31.66	-9.35	87.70	-2.07	-0.212	-0.050
10	254.98	846.61	304.34	31.66	-9.34	87.70	-2.07	-0.211	-0.046
11	412.07	873.29	323.22	33.86	-7.33	92.77	-1.12	-0.198	-0.047
12	370.77	812.65	290.32	29.82	-7.42	83.60	-1.88	-0.198	-0.049
13	380.37	833.84	288.78	31.93	-7.63	88.06	-0.90	-0.195	-0.039
14	389.54	865.54	322.33	31.57	-7.30	88.56	-0.11	-0.197	-0.050
15	420.45	918.25	337.25	35.70	-8.40	97.40	-1.36	-0.204	-0.046
16	436.52	963.10	351.28	37.53	-8.32	102.22	-0.93	-0.206	-0.048
17	371.48	870.80	283.38	32.96	-10.67	89.22	-1.96	-0.206	-0.049
18	527.77	955.20	352.27	37.05	-190.6	100.31	-1.14	-0.208	-0.043
19	453.88	958.77	351.28	37.53	-7.23	102.04	-1.28	-0.204	-0.046
20	422.86	920.25	337.25	35.70	-8.38	97.18	-0.96	-0.203	-0.045
21	498.17	921.34	337.25	35.70	70.40	97	-1.24	-0.197	-0.037
22	444.34	914.31	345.23	36.95	-15.29	105.16	-2.01	-0.184	-0.046
23	413.36	875.85	310.79	35.03	-15.59	100.44	-1.79	-0.181	-0.038
24	443.28	914.51	345.23	36.95	-15.10	105.16	-2.01	-0.192	-0.057
25	401.10	860.20	312.32	32.92	-15.19	95.98	-2.77	-0.196	-0.050
26	470.22	995.36	366.29	38.65	-8.31	104.72	-0.06	-0.211	-0.047
27	481.46	989.47	366.29	38.65	-7.72	104.54	-0.41	-0.209	-0.046
28	516.96	1066.63	484.19	41.25	-12.13	113.12	1.07	-0.235	-0.057
29	469.32	1168.80	406.52	45.46	-8.82	121.31	1.72	-0.208	-0.038
30	507.72	1200.65	442.57	44.68	-10.25	125.25	1.5	-0.207	-0.038

Le meilleur modèle a été sélectionné sur la base des paramètres statistiques, coefficient de corrélation au carré ($R^2 > 0,6$) qui est une mesure relative de la qualité de l'ajustement. [69]

L'erreur standard d'estimation (SEE) représente une mesure absolue de la qualité de l'ajustement, la valeur de Fischer (F) est le ratio de Fisher, reflète le rapport entre la variance expliquée par le modèle modèle et la variance due à l'erreur dans la régression. Des valeurs élevées du test F indiquent que le modèle est statistiquement significatif [70]

Tableau III.9 : équation de quelques paramètres statistique. [69]

Les paramètres	Equation
PRESS	$PRESS = \sum (Y_{obser} - Y_{calcu})^2$
SSY	$SSY = \sum (Y_{obser} - Y_{mean})^2$
Spress	$SPRESS = \sqrt{PRESS/n}$
r^2_{adj}	$r^2_{adj} = ([1 - r^2](n - 1/n - p - 1))$
r^2_{cv}	$r^2_{cv} = 1 - (PRESS/SSY)$
PE	$PE = 0.6745 (1 - r^2)/\sqrt{n}$
Q^2	$Q^2 = 1 - \sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2 / \sum (Y_i - Y_{mean})^2$

La corrélation entre l'activité biologique (IC50) et les descripteurs exprimés selon la relation suivante :

$$\textbf{PIC50} = 0.61 * \textbf{MR} - 0.07 * \textbf{MW} + 0.02 * \textbf{SAG} + 24.23 * \textbf{EHOMO} + 14.14 * \textbf{ELUMO}.$$

$$N=30 ; R=0.865 ; SSE=0.34 ; F=14.23 ; Q=2.54.$$

Où N est le nombre de composés (ensemble d'apprentissage). Le modèle présente un bon coefficient de corrélation (R) de entre les descripteurs (SAG, MW, MR, EHOMO, ELUMO).

Dans ce modèle, les valeurs de MR, SAG, EHOMO, ELUMO suggèrent que l'activité augmente avec l'augmentation de ces descripteurs.

L'activité diminue avec l'augmentation des valeurs de MW. Étant donné qu'ils ont une valeur négative dans l'équation précédente. [70]

SSE la valeur s la plus petite et la plus proche à 0 est toujours requise pour le modèle QSAR prédictif. La valeur de s pour ce modèle QSAR est de 0.34.

Statistiques de Fischer (F) : La valeur F du modèle QSAR a été comparée à la valeur de la littérature au niveau de 95 %. La valeur F de ce modèle QSAR est de 14.23, selon le tableau de distribution de F et ont utilisant les valeurs de numérateur ($df_1=6$) et de dénominateur ($df_2=23$) nous avons trouvé que $F >> Flit=2.52$, ce qui suggère que le modèle QSAR est statistiquement significatif au niveau de 95%. [71]

Le facteur de qualité (Q) est calculé par l'équation $Q=r/s$ où r est la variance et s l'écart-type. La valeur positive de ce modèle QSAR indique son pouvoir prédictif élevé et l'absence de surajustement. [72]

Test de validation croisée (q^2) : Un modèle QSAR doit avoir $q^2 > 0,5$ pour avoir une bonne capacité de prédiction. [70,71] La valeur de q^2 pour ce modèle QSAR est de 0.740.

La différence entre r^2 et q^2 ne doit jamais dépasser 0,3 ; Une grande différence suggère ce qui suit : présence de valeurs aberrantes, modèle sur ajusté [70], La valeur de r^2-q^2 pour ce modèle QSAR est de 0.08, donc ce modèle peut donc être qualifié en tant que statistiquement significatif.

III.4.1. Validation d'un model

Afin de tester la validité du pouvoir prédictif du modèle MLR sélectionné (eq. PIC50), les méthodes de validation ont été utilisées pour évaluer la performance et la fiabilité des modèles QSAR créés.

La technique "leave-one-out" (technique LOO) a été utilisée, les modèles développés ont été validés par le calcul des paramètres statistiques suivants :

La somme des carrés résiduels prédis (PRESS), L'écart de la somme totale des carrés (SSY), qualité d'ajustement (r^2_{adj}), le coefficient de corrélation de validation croisée (r^2_{cv}), et l'incertitude de prédiction (SPRESS) et L'erreur de prédiction du coefficient de corrélation (PE).

Tableau III.10 : Les paramètres de validation croisée.

PRESS	SSY	PRESS/SSY	SPRESS	r ² cv	r ² adj	6PE
2.785	11.047	0.26	0.3	0.747	0.695	0.18

PRESS est un paramètre important de la validation croisée, car il constitue une bonne approximation de l'erreur prédictive réelle des modèles, sa valeur est inférieure à SSY peut être considéré comme statistiquement significative. [69]

Plus la valeur de PRESS est faible, plus la prévisibilité du modèle est élevée, En outre, pour un modèle QSAR raisonnable, les rapports PRESS/SSY doivent être inférieurs à 0,4. [72, 73]

D'après les résultats présentés dans le **Tableau III.10**, ce modèle est statistiquement significatif à des bons résultats de PRESS et de rapport PRESS/SSY.

Notre résultat de r²cv et r²adj pour ce modèle QSAR sont respectivement 0.747 et 0.695. Des valeurs élevées de r²cv et r²adj sont des critères de base pour un meilleur modèle QSAR.

Pour l'incertitude de prédiction SPRESS plus la valeur de ce facteur est faible, plus le pouvoir prédictif du modèle sera mieux [74], Le modèle QSAR développé présentait de faibles valeurs SPRESS.

Les erreurs de prédiction (PE) sont fréquemment utilisées pour sélectionner et évaluer les modèles à l'étude, surtout pour déterminer le pouvoir prédictif du modèle QSAR, ça été démontré que pour un bon pouvoir prédictif des modèles QSAR il faut que R > 6PE.

Pour ce modèle (6PE=0.18) alors R > 6PE on distingue que ce modèle QSAR a un bon pouvoir prédictif.

Tableau III.11: l'activité biologique expérimentale, prédite résiduel de cette série de dérivés de pyridines.

Composé	pIC50 [11]	Valeurs prédictes	Valeurs Residuel
1	4.2830	4.5873	-0.3043

2	4.2539	3.8827	0.3711
3	4.5203	4.3167	0.2035
4	5.0482	4.4691	0.5790
5	4.4608	4.6394	-0.1786
6	4.5209	4.6397	-0.1188
7	4.5387	4.8430	-0.3043
8	4.0661	4.2949	-0.2288
9	4.3405	4.4969	-0.1564
10	4.0948	4.4218	-0.3270
11	4.4695	4.6208	-0.1513
12	4.4468	4.2472	0.1995
13	4.3066	4.3370	-0.0304
14	4.4643	4.3411	0.1231
15	5.1475	4.9479	0.1995
16	5.7852	5.2482	0.5369
17	4.6834	4.8374	-0.1540
18	4.5578	5.2942	-0.7364
19	5.8013	5.1971	0.6041
20	4.7924	4.9011	-0.1087
21	4.6165	4.7902	-0.1737
22	4.7390	4.9277	-0.1887
23	4.5143	4.6448	-0.1305
24	5.0237	5.2750	-0.2513
25	4.9097	4.8687	0.0409
26	5.8665	5.4671	0.3993
27	5.8508	5.4172	0.4335

28	5.9201	5.9237	-0.0036
29	5.9024	5.9783	-0.0759
30	5.9401	6.0071	-0.0670

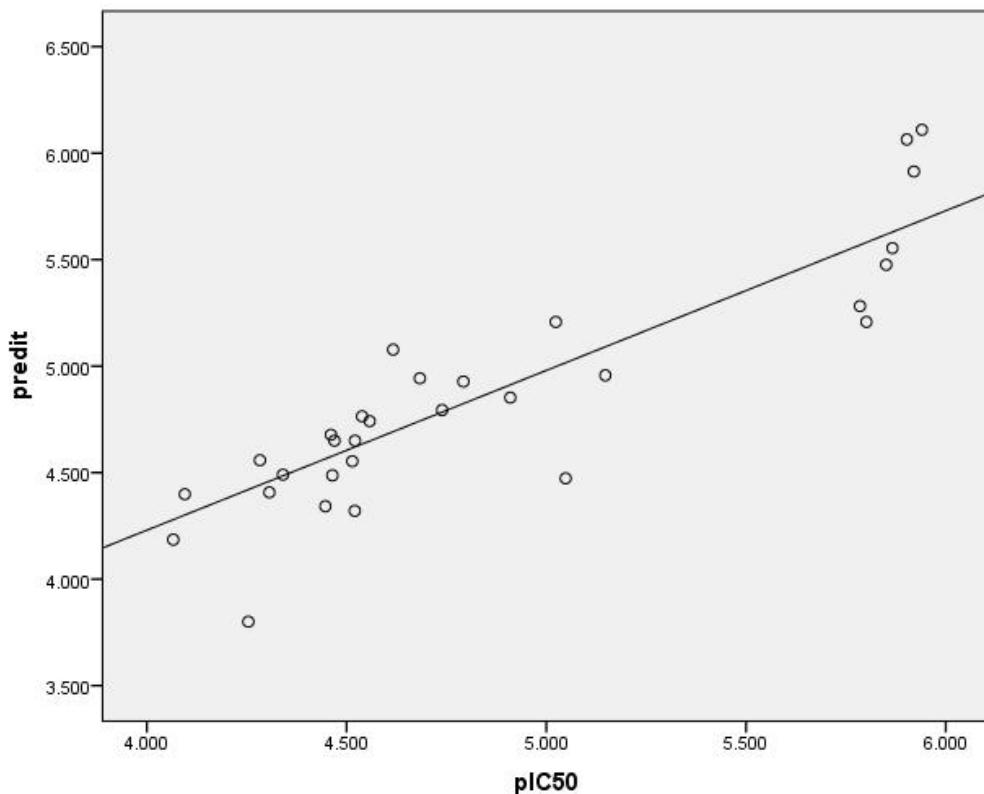


Figure III.6: Courbe de régression linéaire des valeurs prédictes en fonction des valeurs expérimentales de l'activité biologique.

La valeur $R^2=0.748$ de ce model indique qu'il a été appliqué avec succès pour prédire l'activité biologique de cette série de molécules.

Références

- [1] Subbiah, V. (2023). The next generation of evidence-based medicine. *Nature Medicine*, 29(1), 49–58.
- [2] Sofowora, A., Ogunbodede, E., & Onayade, A. (2013). The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10(5), 210–229.
- [3] Patterns of Animal Use - Use of Laboratory Animals in Biomedical and Behavioral Research - NCBI Bookshelf. (1988). Patterns of Animal Use - Use of Laboratory Animals in Biomedical and Behavioral Research – NCBI Bookshelf. Prélevé 22/3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218261>
- [4] Akhtar, A. (2015). The flaws and human harms of animal experimentation. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 24(4), 407-419.
- [5] Benazzouz, H., & Khebiza, A. (2018). *Relation Structure Activité: Etude Qualitative et Quantitative et Développement de Recherche sur les Coumarines* (Doctoral dissertation).
- [6] Thakkar, S., Perkins, R., Hong, H., & Tong, W. (2018). Computational Toxicology. *Comprehensive Toxicology*, 327–350.
- [7] Verma, J., Khedkar, V., & Coutinho, E. (2010). 3D-QSAR in Drug Design - A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(1), 95–115.
- [8] Kubinyi, H. (1993). *QSAR: Hansch analysis and related approaches*. Weinheim: VCH, 1-2.
- [9] Hansch, C., Leo, A., Mekapati, S. B., & Kurup, A. (2004). QSAR and ADME. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(12), 3391–3400.
- [10] Saldívar-González, F., Prieto-Martínez, F. D., & Medina-Franco, J. L. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química*, 28(1), 51–58.

- [11] Walker, I. C., Palmer, M. H., & Hopkirk, A. (1990). The electronic states of the azines. II. Pyridine, studied by VUV absorption, near-threshold electron energy loss spectroscopy and ab initio multi-reference configuration interaction calculations. *Chemical physics*, 141(2-3), 365-378.
- [12] Ahmed, L., & Rebaz, O. M. E. R. (2020). Computational study on paracetamol drug. *Journal of Physical Chemistry and Functional Materials*, 3(1), 9-13.
- [13] Deghady, A. M., Hussein, R. K., Alhamzani, A. G., & Mera, A. (2021). Density functional theory and molecular docking investigations of the chemical and antibacterial activities for 1-(4-Hydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one. *Molecules*, 26(12), 3631.
- [14] Wang, F., Yang, W., Li, Z., & Zhou, B. (2021). Studies on molecular mechanism between SHP2 and pyridine derivatives by 3D-QSAR, molecular docking and MD simulations. *Journal of Saudi Chemical Society*, 25(11), 101346.
- [15] Chemdraw ultra 18.1 and Chem3D ultra,” Tech. Rep., Cambridge Soft Corporation, Cambridge, Mass, USA, <http://www.cambridgesoft.com>.
- [16] HyperChem(TM) Professional 8.0, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA.
- [17] Frisch,M. J., Trucks,G. W. , Schlegel et al,H. B. (2009) .Gaussian, Inc.Wallingford, UK.
- [18] Molinspiration Cheminformatics free web services, <https://www.molinspiration.com>, Slovensky Grob, Slovakia.
- [19] IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- [20] Dimitrov, V., & Komatsu, T. (2010). An interpretation of optical properties of oxides and oxide glasses in terms of the electronic ion polarizability and average single bond strength. *J. Univ. Chem. Technol. Metall*, 45(3), 219-250.

- [21] Al Mogren, M. M., Zerroug, E., Belaidi, S., BenAmor, A., & Al Harbi, S. D. A. (2020). Molecular structure, drug likeness and QSAR modeling of 1, 2-diazole derivatives as inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase. *Journal of King Saud University - Science*, 32(4), 2301–2310.
- [22] Khaled, D. M., Elshakre, M. E., Noamaan, M. A., Butt, H., Abdel Fattah, M. M., & Gaber, D. A. (2022). A Computational QSAR, Molecular Docking and In Vitro Cytotoxicity Study of Novel Thiouracil-Based Drugs with Anticancer Activity against Human-DNA Topoisomerase II. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11799.
- [23] Kumer, A., Sarker, M. N., & Sunanda, P. A. U. L. (2019). The theoretical investigation of HOMO, LUMO, thermophysical properties and QSAR study of some aromatic carboxylic acids using HyperChem programming. *International Journal of Chemistry and Technology*, 3(1), 26-37.
- [24] Huang, Y., Rong, C., Zhang, R., & Liu, S. (2017). Evaluating frontier orbital energy and HOMO/LUMO gap with descriptors from density functional reactivity theory. *Journal of molecular modeling*, 23, 1-12.
- [25] Miar, M., Shiroudi, A., Pourshamsian, K., Oliaeey, A. R., & Hatamjafari, F. (2021). Theoretical investigations on the HOMO–LUMO gap and global reactivity descriptor studies, natural bond orbital, and nucleus-independent chemical shifts analyses of 3-phenylbenzo [d] thiazole-2 (3 H)-imine and its para-substituted derivatives: Solvent and substituent effects. *Journal of Chemical Research*, 45(1-2), 147-158.
- [26] Belaidi, S., & Mellaoui, M. (2011). Electronic Structure and Physical-Chemistry Property Relationship for Oxazole Derivatives by Ab Initio and DFT Methods. *Organic Chemistry International*, 2011, 1–7.
- [27] Lakrikh, S., El Idrissi, M., Laallam, L., Zeroual, A., & Mostapha, E. (2018). Quantitative Analysis of the Structure-Activity Relationship of 1, 2-Benzodiazole Derivatives: DFT Study. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, 9(6), 874.

- [28] Makhzoum, A., & Hefferon, K. (2022). *Applications in Plant Biotechnology: Focus on Plant Secondary Metabolism and Plant Molecular Pharming*. CRC Press, 45.
- [29] Tian, S., Wang, J., Li, Y., Li, D., Xu, L., & Hou, T. (2015). The application of in silico drug-likeness predictions in pharmaceutical research. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 86, 2–10.
- [30] Cirilo, A. D., Llombart, C. M., & Tamargo, J. J. (2003). *Introducción a la química terapéutica*. Ediciones Díaz de Santos.25.
- [31] Choudhary, D. K., Kumar, M., Prasad, R., & Kumar, V. (2018). *In Silico Approach for Sustainable Agriculture*, 229.
- [32] Zheng, S., Luo, X., Chen, G., Zhu, W., Shen, J., Chen, K., & Jiang, H. (2005). A New Rapid and Effective Chemistry Space Filter in Recognizing a Druglike Database. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45(4), 856–862.
- [33] Oprea, T. (2002). Virtual Screening in Lead Discovery: A Viewpoint. *Molecules*, 7(1), 51–62.
- [34] Doak, B., Over, B., Giordanetto, F., & Kihlberg, J. (2014). Oral Druggable Space beyond the Rule of 5: Insights from Drugs and Clinical Candidates. *Chemistry & Biology*, 21(9), 1115–1142.
- [35] Zietek, T., Boomgaarden, W. A. D., & Rath, E. (2021). Drug Screening, Oral Bioavailability and Regulatory Aspects: A Need for Human Organoids. *Pharmaceutics*, 13(8), 1280.
- [36] Karolak, A., Agrawal, S., Lee, S., & Rejniak, K. A. (2019). Single-Cell-Based In Silico Models: A Tool for Dissecting Tumor Heterogeneity. *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, 130–143.
- [37] Van de Waterbeemd, H. (2007). In Silico Models to Predict Oral Absorption. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, 669–697.

- [38] Bhal, S. K. (2007). LogP—making sense of the value. *Advanced Chemistry Development: Toronto, ON, Canada*, 1-4.
- [39] Mitchell, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A., & Langer, R. (2020). Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(2), 101–124.
- [40] Coimbra, J. T. S., Feghali, R., Ribeiro, R. P., Ramos, M. J., & Fernandes, P. A. (2021). The importance of intramolecular hydrogen bonds on the translocation of the small drug piracetam through a lipid bilayer. *RSC Advances*, 11(2), 899–908.
- [41] Dougherty, P. G., Sahni, A., & Pei, D. (2019). Understanding Cell Penetration of Cyclic Peptides. *Chemical Reviews*, 119(17), 10241–10287.
- [42] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623.
- [43] Pajouhesh, H., & Lenz, G. R. (2005). Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRX*, 2(4), 541–553.
- [44] Trisciuzzi, D., Nicolotti, O., Miteva, M. A., & Villoutreix, B. O. (2019). Analysis of solvent-exposed and buried co-crystallized ligands: A case study to support the design of novel protein–protein interaction inhibitors. *Drug Discovery Today*, 24(2), 551–559.
- [45] Khanna, V., & Ranganathan, S. (2009). Physicochemical property space distribution among human metabolites, drugs and toxins. *BMC Bioinformatics*, 10(15), para13.
- [46] Ivanenkov, Y. A., Zagribelnyy, B. A., & Aladinskiy, V. A. (2019). Are We Opening the Door to a New Era of Medicinal Chemistry or Being Collapsed to a Chemical Singularity? *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(22), 10026–10043.

- [47] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623.
- [48] Farès, C., Lingnau, J. B., Wirtz, C., & Sternberg, U. (2019). Conformational Investigations in Flexible Molecules Using Orientational NMR Constraints in Combination with 3J-Couplings and NOE Distances. *Molecules*, 24(23), 4417.
- [49] Whitty, A., Zhong, M., Viarengo, L., Beglov, D., Hall, D. R., & Vajda, S. (2016). Quantifying the chameleonic properties of macrocycles and other high-molecular-weight drugs. *Drug Discovery Today*, 21(5), 712–717.
- [50] Tian, S., Wang, J., Li, Y., Li, D., Xu, L., & Hou, T. (2015). The application of in silico drug-likeness predictions in pharmaceutical research. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 86, 2–10.
- [51] Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1998). A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1), 55–68.
- [52] Prasanna, S., & Doerksen, R. (2009). Topological Polar Surface Area: A Useful Descriptor in 2D-QSAR. *Current Medicinal Chemistry*, 16(1), 21–41.
- [53] Sun, D., Gao, W., Hu, H., & Zhou, S. (2022). Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(7), 3049–3062.
- [54] Lipinski, C. A. (2016). Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 10(1), 34–41.
- [55] Mignani, S., Rodrigues, J., Tomas, H., Jalal, R., Singh, P. P., Majoral, J. P., & Vishwakarma, R. A. (2018). Present drug-likeness filters in medicinal chemistry during the hit

and lead optimization process: how far can they be simplified? *Drug Discovery Today*, 23(3), 605–615.

[56] Leeson, P. D., Bento, A. P., Gaulton, A., Hersey, A., Manners, E. J., Radoux, C. J., & Leach, A. R. (2021). Target-Based Evaluation of “Drug-Like” Properties and Ligand Efficiencies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(11), 7210–7230.

[57] Hughes, J., Rees, S., Kalindjian, S., & Philpott, K. (2011). Principles of early drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, 162(6), 1239–1249.

[58] Smith, R. D., Engdahl, A. L., Dunbar, J. B., & Carlson, H. A. (2012). Biophysical Limits of Protein–Ligand Binding. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(8), 2098–2106.

[59] Du, X., Li, Y., Xia, Y. L., Ai, S. M., Liang, J., Sang, P., Ji, X. L., & Liu, S. Q. (2016). Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 144.

[60] Orita, M., Ohno, K., Warizaya, M., Amano, Y., & Niimi, T. (2011). Lead Generation and Examples. *Methods in Enzymology*, 383–419.

[61] Lenselink, E. B., & Stouten, P. F. W. (2021). Multitask machine learning models for predicting lipophilicity ($\log P$) in the SAMPL7 challenge. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 35(8), 901–909.

[62] Buckle, D. R., Erhardt, P. W., Ganellin, C. R., Kobayashi, T., Perun, T. J., Proudfoot, J., & Senn-Bilfinger, J. (2013). Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry Part II (IUPAC Recommendations 2013). *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 387–418.

[63] Arnott, J. A., Kumar, R., & Planey, S. L. (2013). Lipophilicity indices for drug development. *J. Appl. Biopharm. Pharmacokinet*, 1(1), 31-36.

[64] Johnson, T. W., Gallego, R. A., & Edwards, M. P. (2018). Lipophilic Efficiency as an Important Metric in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(15), 6401–6420.

- [65] Sanguinetti, M. C., & Sachse, F. B. (2018). Structural Determinants and Biophysical Properties of hERG1 Channel Gating. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 113–121.
- [66] Hajalsiddig, T. T. H., Osman, A. B. M., & Saeed, A. E. M. (2020). 2D-QSAR Modeling and Molecular Docking Studies on 1*H*-Pyrazole-1-carbothioamide Derivatives as EGFR Kinase Inhibitors. *ACS omega*, 5(30), 18662–18674.
- [67] Sadeghi, F., Afkhami, A., Madrakian, T., & Ghavami, R. (2022). QSAR analysis on a large and diverse set of potent phosphoinositide 3-kinase gamma (PI3K γ) inhibitors using MLR and ANN methods. *Scientific reports*, 12(1), 6090. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09843-0>
- [68] Chicco, D., Warrens, M. J., & Jurman, G. (2021). The coefficient of determination R-squared is more informative than SMAPE, MAE, MAPE, MSE and RMSE in regression analysis evaluation. *PeerJ. Computer science*, 7, e623. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.623>
- [69] Khamouli, S., Belaidi, S., & Belkhiri, L. (2018). QSAR Studies of amino-pyrimidine derivatives as Mycobacterium tuberculosis Protein Kinase B inhibitors. *Turkish Computational and Theoretical Chemistry*, 2(2), 16-27.
- [70] Verma, R. P., & Hansch, C. (2010). QSAR modeling of taxane analogues against colon cancer. *European journal of medicinal chemistry*, 45(4), 1470-1477.
- [71] Hall, L. M., Hall, L. H., & Kier, L. B. (2003). QSAR modeling of beta-lactam binding to human serum proteins. *Journal of computer-aided molecular design*, 17(2-4), 103–118.
- [72] Prakash, O. M., Kumar, A., & Kumar, P. (2013). Anticancer potential of plants and natural products. *Am J Pharmacol Sci*, 1(6), 104-115.
- [73] Palkar, M. B., Noolvi, M. N., Patel, H. M., Maddi, V. S., & Nargund, L. V. G. (2011). 2D-QSAR study of fluoroquinolone derivatives: an approach to design anti-tubercular agents. *Int J Drug Desig Discovery*, 3, 559-74.

[74] González-Díaz, H., Olazábal, E., Santana, L., Uriarte, E., González-Díaz, Y., & Castañedo, N. (2007). QSAR study of anticoccidial activity for diverse chemical compounds: prediction and experimental assay of trans-2-(2-nitrovinyl) furan. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(2), 962-968.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce travail on a vu l'importance des dérivés de la et leurs formidable application biologique, dans les applications médicinales, et leurs activités modérées à excellentes contre nombre de cibles biologiques, Les dérivés de la pyridine ciblent différents problèmes en interagissant avec les enzymes, les protéines et l'ADN. [1]

-Dans ce travail ont fait un rappel sur les différentes notions et méthodologies de base de la chimie computationnelle la modélisation moléculaire, et on a fait une introduction aux méthodes QSAR et les méthodes statistiques utilisées pour obtenir les modèles.

-L'étude des caractéristiques électroniques du cycle pyridine a suggéré que le cycle de l'ensemble de données peut avoir un impact positif sur l'activité biologique.

Dans ce travail, nous avons étudié la structure 2D d'une série de 30 dérivés de pyridine, nous avons utilisé des différents descripteurs en combinaison avec les paramètres et les règles de Lipinski, et Veber et l'efficacité des ligands pour les relier à l'activité biologique à sa structure.

Sur la base de la discussion précédente, nous pouvons conclure que :

Selon les règles de Lipinski et Veber ont trouvé que les composés de la série étudiée sont tous en corrélation avec ces règles cela indique que les composés étudiés à part les composés ne présent théoriquement qu'un problème de biodisponibilité orale.

Les valeurs de (%ABS) se situait entre 77.69 et 90.30 % et indiquait une bonne biodisponibilité orale.

Pour l'étude de LLE, tous les composés, sauf que Les composés 3, 14, 28, 29, 30 situent à l'intérieur de l'intervalle [5-7] et étaient considérés comme des composés optimales.

Pour l'étude de l'efficacité de ligand on trouve que le composé que (1,2,3,7,8,9,10,11,12,14,18,21,22,23,25,29,30) étaient optimales et "drug like" le permet des bonnes propriétés physico-chimiques et ADME.

La méthode de régression linéaire a été utilisée pour réaliser les modèles 2D-QSAR en établissant la corrélation linéaire statistique pour 7 descripteurs pris comme variables

indépendantes et le pIC50 comme variable dépendante des données d'entraînement (30 composés).

Le pouvoir prédictif du modèle obtenu a été confirmé par $R = 0.865$; $SSE = 0.34$; $F = 14.23$; $Q = 2.54$.

Les descripteurs moléculaires et quantiques se sont avérés être un rôle clé dans la conduite du changement d'activité.

Le modèle a été validé à l'aide de la validation croisée LOO, La robustesse du modèle construit, utilisé dans cette étude possède un grand pouvoir prédictif, En raison de sa capacité de prédiction, le modèle proposé pourrait être une aide utile aux expériences coûteuses en temps pour déterminer l'activité biologique de cette série de molécules.

Le flux de travail QSAR proposé vise à aider les chercheurs à concevoir de nouvelles molécules axées sur la chimie avec l'activité biologique souhaitée.

Reference

- [1] Altaf, A. A., Shahzad, A., Gul, Z., Rasool, N., Badshah, A., Lal, B., & Khan, E. (2015). A review on the medicinal importance of pyridine derivatives. *J. Drug Des. Med. Chem*, 1(1), 1-11.

Annexe

$\frac{l_A}{l_B}$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161,4	199,5	215,7	224,6	230,2	234,0	236,8	238,9	240,5
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,17	2,09	2,02	1,96
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88

Tableau de la statistique de Fischer Snedecor F (A1 ; B1) ayant la probabilité 0,05 d'être dépassée.

Abstract

The simplest pyridine is a key unit in most of the drugs because of its characteristic chemical properties that's why it's deemed with large-spectrum of biological activities, the aim of studying and developing a QSAR model in this study is to find an acceptable prediction of activity of a compound before synthesis and biological evaluation.

The present work is based on a data set comprising 30 diverse compounds of pyridine analogue In the 2D-MLR-QSAR model, the R^2_{cv} was 0.748, the R^2_{adj} was 0.695, and the Q^2_{LOO} was 0.740, These results indicate that the developed model has a good fit and is robust and efficient enough to predict the biological activity of the molecules.

From the study of drug likeness of this série we can conclude that most of the results are satisfying and the molecules (1,2,7,8,9,10,11,12,18,21,22,23,25) can be used to design new promising drugs for therapeutic application.

KEY WORDS: pyridine, MLR, QSAR, drug likeness.

Résumé

La pyridine est une unité clé dans la plupart des médicaments en raison de ses propriétés chimiques caractéristiques, c'est pourquoi elle est considérée comme ayant un large spectre d'activités biologiques, le but d'étudier et de développer un modèle QSAR dans cette étude est de trouver une prédition acceptable de l'activité d'un composé avant la synthèse et l'évaluation biologique.

Le présent travail est basé sur un ensemble de données comprenant 30 composés divers d'analogues de pyridine Dans le modèle 2D-MLR-QSAR, R^2 était de 0,748, le R^2_{adj} était de 0,695 et le Q^2_{LOO} était de 0,740; ces résultats indiquent que le modèle développé a un bon ajustement et est suffisamment robuste et efficace pour prédire l'activité biologique des molécules.

D'après l'étude de différentes règles de la drug likeness, nous pouvons conclure que la plupart des résultats sont satisfaisants et que les molécules (1,2,7,8,9,10,11,12,18,21,22,23,25) peuvent être utilisé pour concevoir de nouveaux médicaments prometteurs pour une application thérapeutique.

MOTS CLÉS: pyridine, MLR, QSAR, drug likeness.

ملخص

تعتبر البيردينين وحدة رئيسية في معظم الأدوية نظرًا لخصائصها الكيميائية المميزة، لذلك يعتبر أن لديها مجموعة واسعة في هذه الدراسة هو العثور على تنبؤ مقبول لنشاط QSAR من الأنشطة البيولوجية، والغرض من دراسة وتطوير نموذج مركب قبل التوليف والتقييم البيولوجي

D-MLR-يعتمد العمل الحالي على مجموعة بيانات تشتمل على 30 مركبًا تناهريًا متنوًعاً من بيردينين. في نموذج 2 كان 0.740؛ تشير هذه النتائج إلى أن النموذج المطور ملائم Q^2_{LOO} كان 0.748 ، R^2_{adj} ، كان 0.695 .
يشكل حيد وقوي وفعال بما يكفي للتنبؤ بالنشاط البيولوجي للجزئيات

وفقاً لدراسة قواعد تشابه الأدوية المختلفة، يمكننا أن نستنتج أن معظم النتائج مرضية وأن الجزيئات (1,2,7,8,9,10,11,12,18,21,22,23 ، 25) لتصميم عقاقير جديدة واعدة للتطبيق العلاجي

الكلمات الرئيسية: بيردينين، شبه المخدرات