

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA**

FACULTE DES SCIENCES EXACTE ET  
DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Département des Sciences de la matière

**THESE**

Présentée par

**ALLOUI Mebarka**

En vue de l'obtention du diplôme de :

**Doctorat en chimie**

**Option :**

Chimie Moléculaire

*Intitulée*

**Analyse in silico et in vitro de plusieurs séries  
de molécules hétérocycles pour la conception de  
médicaments.**

Soutenue le :

Devant la commission d'Examen :

Mr. Mahmoud OMARI	Prof	Université Mohamed Khider- Biskra	Président
M. Salah BELAIDI	Prof	Université Mohamed Khider- Biskra	Directeur de thèse
Mr. MajdiHOCHLAF	Prof	Université Paris/Est	Examineur
Mr. NadjibMelkemi	MC/A	Université Mohamed Khider- Biskra	Examineur

# Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique du laboratoire de chimie moléculaire et environnement (LMCE) domicilié à l'université de Mohamed Khider Biskra. En collaboration avec Monsieur MajdiHOCHLAF(Laboratoire Modélisation et Simulation Multi Echelle).

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur BELAIDISalah pour m'avoir guidé durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie informatique et théorique.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon co-Directeur de mémoire, Monsieur Majdi HOCHLAF. Je la remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur Mahmoud OMARI, Professeur à l'Université de Biskra, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. J'adresse à Monsieur NadjibMelkemi, Professeur à l'université de Biskra, l'expression de mes sincères remerciements et ma profonde gratitude pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.

Je remercie mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi, « Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier ».

Je remercie mes ma grande sœur Allouia ma deuxième maman pour son encouragement. Je remercie très spécialement ma sœur et ma complice Dalila qui est toujours là pour moi.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur support moral et intellectuel tout au long de ma démarche. Un grand merci à Zied pour les conseils et son aide, ils ont grandement facilité mon travail.

## Abréviations, sigles et acronymes

ADME / Tox : absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité

CC : clusters couplés

DFT : la théorie de la fonctionnelle de la densité

B3: La fonction hybride à trois paramètres de Becke

BLYP:Becke's Lee, Yang and Parr

GGA : Approximation du gradient généralisé

HF :Hartree-Fock

LDA : Approximation de la Densité Locale

IC<sub>50</sub> : La concentration inhibitrice médiane

EC<sub>50</sub> : La concentration efficace médiane

MESP :potentiel électrostatique moléculaire

MLR :La régression linéaire multiple

MP :Møller-Plesset

MR: Réfractivité moléculaire

Pol: polarisabilité

PRESS : somme résiduelle prédite des carrés

QSAR : Relation quantitative structure activité

QSPR : Relation quantitative propriété activité

SAG : Grille de surface

SE : semi-empiriques

Log P : coefficient de partage octanol / eau.

## Table des matières

Introduction générale.....	6
Chapitre I : Méthodologie .....	12
1. Introduction.....	13
2. Equation de Schrödinger .....	13
2.1- Approximation de Born-Oppenheimer.....	14
2.2- Approximation adiabatique .....	15
3-Méthode de Hartree-Fock .....	15
4. Les méthodes post Hartree-Fock .....	17
4.1- Méthode perturbative : .....	17
4.2- Méthode des clusters couplés : .....	18
5. La Théorie de la fonctionnelle de la Densité (DFT).....	18
5.1- Théorèmes de Hohenberg-Kohn .....	19
5.2- Théorèmes de Kohn-Sham.....	19
6. Différents types de fonctionnelles.....	19
6.1- L'approximation locale (Local Density Approximation (LDA)) .....	19
6.2- Approximation du gradient généralisé (GGA) .....	20
6.3- Fonctionnelles hybrides (H-GGA) .....	20
6.4- B3LYP .....	20
6.5- PBE0.....	21
7. Les méthodes semi-empiriques .....	21
7.1- MNDO.....	21
7.2- AM1 .....	22
7.3- PM3 .....	22
7.4- PM6 .....	22
8. Relation quantitative structure activité (QSAR) .....	22
8.1- Définition.....	23
8.2- OUTILS ET TECHNIQUES DE QSAR.....	24
8.3- Régression linéaire multiple .....	25
8.4- Validation du modèle :.....	27
9. Programmes de calculs utilisés .....	28
9.1- Hyperchem .....	28
9.2- GAUSSIAN .....	28
9.3- Molpro.....	29
9.4- Molinspiration software .....	29
9.5- SPSS .....	29

CONCLUSION .....	29
References .....	
Chapitre II .....	37
1. Introduction.....	38
2. Imidazole : .....	38
3. Les propriétés chimique et physique de l'imidazole .....	39
4. Méthodes de synthèse de l'imidazole .....	40
4.1 Réaction de Debus-Radziszewsk .....	40
4.2 Synthèse de Knapp et Coll.....	40
4.3 Synthèse de WALLACH .....	41
4.4 Synthèse de Marckwald .....	41
4.5 A partir d'une cétone $\alpha$ -halogénée.....	41
5. Intérêt biologique des dérivés de l'imidazole.....	42
3.1 Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antibactériens .....	42
3.2 Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antihypertensifs .....	43
3.3 Imidazoles en tant qu'agents anticancéreux.....	44
3.4 Les dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antifongiques .....	46
3.5 Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antituberculeux.....	47
3.6 Drivés d'imidazoles en tant qu'agents antiparasitaires .....	48
3.7 Dérives d'imidazoles en tant qu'agents anti-inflammatoires .....	49
3.8 Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antiviraux.....	50
Références .....	51
Chapitre III .....	57
1. Introduction.....	58
2. Discussions des résultats : .....	62
2.1- Etudes systématiques sur l'imidazole.....	62
2.1.1-Géométrie d'équilibre de l'imidazole .....	62
2.1.2- Analyse vibrationnelle .....	65
2.1.3- Analyse orbitélaire et potentiel électrostatique moléculaire.....	66
2.2- Relation structure activité : .....	68
2.3- Etude quantitative de la relation structure-activité.....	71
2.4- Drug likeness .....	74
3. Conclusion : .....	80
Références .....	81
Conclusion générale .....	88

# **Introduction générale**

La chimie computationnelle est un ensemble de techniques qui fait intervenir l'ordinateur pour résoudre des problèmes de chimie. [1, 2] Elle peut être utilisée pour prédire et comprendre la structure, les propriétés physicochimiques, les énergies, les modes de liaison, les interactions entre un ligand et une structure moléculaire ciblent la réactivité des composés. [3, 4], elle est utilisée de différentes manières. Un moyen particulièrement important est de modélisation moléculaire. [5] Elle comprend un ensemble de méthodes informatiques et théoriques, qui permettent d'expliquer et, éventuellement, de prédire les propriétés des systèmes moléculaires sur la base de leur géométrie, de leur composition et leur structure électronique ceci pas par la construction d'un modèle. La nécessité d'une telle modélisation apparaît lors de l'étude et du développement de divers produits et procédés chimiques. [6, 7] Elle permet de fournir des informations complémentaires à celles obtenues par des méthodes expérimentales ou de prédire des propriétés qui ne sont pas disponibles par l'expérience. [8]

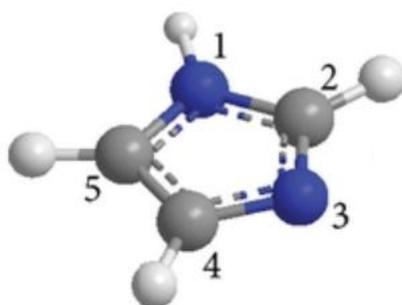
La modélisation quantitative des relations structure-activité est l'un des principaux outils de calcul utilisés en chimie médicale moderne. [9, 10] Elle permet de déterminer l'influence de la structure chimique sur l'activité biologique. Elle concerne la découverte, le développement, l'interprétation, l'identification et le mécanisme d'action de composés biologiquement actifs au niveau moléculaire. Le modèle de la relation quantitative structure-activité (QSAR) établit une relation statistique entre les réponses biologiques ou pharmacologiques induites par les médicaments et leurs descripteurs structurels moléculaires individuels tels que propriétés physicochimiques. [11]

Pour développer un modèle QSAR, plusieurs méthodes statistiques peuvent être utilisées. L'analyse de régression linéaire multiple est une technique permettant de modéliser les relations entre deux variables (ou plus) une variable dépendante et une ou plusieurs variables indépendantes. [12] Afin de déterminer l'importance relative de chacune de ces variables et afin de s'assurer d'avoir d'un modèle le plus simple possible. [13]

Pour faciliter la prise de décision et d'accroître la probabilité de trouver et de développer rapidement des composés de haute qualité, diverses stratégies ont été développées. [14] L'expression « Drug likeness » se généralise. Selon Walters et Murcko, les composés médicamenteux sont des molécules qui contiennent des groupes fonctionnels et/ou ont des propriétés physiques compatibles avec la majorité des médicaments connus, ils peuvent donc être déduits en tant que composés pouvant être actifs biologiquement ou pouvant montrer un

potentiel thérapeutique. Lipinski a défini ces composés comme «similaires à des médicaments», qui possèdent des propriétés absorption, distribution, métabolisme et excrétion et toxicité (ADME / Tox) suffisamment acceptables pour survivre au cours des essais cliniques de phase I. [15]

Les hétérocycles ont été identifiés comme une structure clé dans la chimie médicale et ils se retrouvent fréquemment en grande quantité dans les biomolécules telles que les enzymes, les vitamines, les produits naturels et les composés biologiquement actifs. [16] Les composés hétérocycliques contenant de l'oxygène ou du soufre ou de l'azote ont capté l'intérêt des chercheurs tout au long des décennies en synthèse organique. [17] Dans ce travail, on s'est intéressé à l'imidazole et ses dérivés. Il est l'une des molécules hétérocycliques fréquemment utilisées en chimie médicinale grâce à ses propriétés thérapeutiques élevées. [18] Il constitue la structure principale de certains composants biologiquement, tels que l'acide aminé histidine, Vitamine-B12, bases de l'ADN et des purines, de l'histamine et de la biotine. Il est également présent dans la structure de nombreuses molécules de médicaments naturelles ou synthétiques. [19]



**Fig. 1 :** Structure de l'imidazole(GaussView 3.09).

Le nom "imidazole" a été inventé en 1887 par le chimiste allemand Arthur Rudolf Hantzsch. Il s'agit d'un composé hétérocyclique aromatique à cinq chaînons ayant la formule molaire  $C_3N_2H_4$ . Il présente diverses propriétés pharmaceutiques telles que des activités antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires, antalgiques, antituberculeuses, antidépressives, antivirales et anticancéreuses. [20]

Ce manuscrit de thèse s'articule de la manière suivante :

- Au cours du chapitre I, nous rappellerons les différentes méthodes de la chimie théoriques qui ont été utilisées, Hartree-Fock, post Hartree-Fock, la fonctionnelle de la

densité, et les méthodes semi-empiriques. Par la suite on passe au concept des relations quantitatives structures activités (QSAR), et les méthodes statistiques pour développer et valider ce modèle mathématique structure activité. En terminant par les logiciels utilisés dans ce travail.

- Le chapitre II est consacré à la présentation du noyau imidazole, ses propriétés, et ses méthodes de synthèses. Puis nous décrivons les intérêts pharmacologiques et biologiques des dérivés de l'imidazole et leur diverse application en tant qu'agent antihypertensifs, antifongiques, anti-inflammatoires, anticancéreux....
- Le chapitre III présente les résultats obtenus qui servent à valider l'utilisation de la méthode AM1. À l'aide de ces paramètres calculés un modèle mathématique QSAR a été développé pour permettre de mieux comprendre l'influence des propriétés structurales sur l'activité biologique, et pour prédire l'activité des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II. Le pouvoir prédictif de ce modèle est testé par la technique leave-one-out (technique LOO).

## Références

- [1] Errol G. Lewars. Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Chemistry. Edition Kluwer Academic. 2003.
- [2] Alexandre Hocquet. RTFM! La chimie computationnelle : une communauté scientifique loin du libre. Histoires et Cultures du Libre., Framabook, pp.487, 2013.
- [3] Carlton Anthony Taft, Carlos Henrique. New Developments in Medicinal Chemistry. Bentham Science Publishers (February 19, 2018).
- [4] Teofilo Gonzalez, Jorge Diaz-Herrera, Allen Tucker. Chapman and Hall/CRC; 3 edition (May 7, 2014).
- [5] David Young. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems. Wiley-Blackwell (12 avril 2001).
- [6] Tamar Schlick. Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide. Springer-Verlag New York Inc.; Édition: 2nd ed. 2010 (25 août 2010).
- [7] Andrei L. Tchougréeff. Hybrid Methods of Molecular Modeling. Springer; 2008 edition (July 31, 2008).
- [8] Claude HERCEND. Contribution de la modélisation moléculaire à l'étude de pathologies humaines : Application au transporteur ATP7B et au récepteur 5HT2B. Université Paris V, 16 Mai 2012.
- [9] Artem Cherkasov, Eugene N. Muratov, Denis Fourches, Alexandre Varnek, Igor I. Baskin, Mark Cronin, John Dearden, Paola Gramatica, Yvonne C. Martin, Roberto Todeschini, Viviana Consonni, Victor E. Kuz'min, Richard Cramer, Romualdo Benigni, Chihae Yang, James Rathman, Lothar Terfloth, Johann Gasteiger, Ann Richard, and Alexander Tropsha. (2014). Journal of Medicinal Chemistry, 57(12), 4977–5010.
- [10] Tropsha, A. Predictive Quantitative Structure–Activity Relationship Modeling. Comprehensive Medicinal Chemistry II, 149–165. (2007).
- [11] Goto, S. QSAR study for transdermal delivery of drugs and chemicals. Colloid and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development, 121–129. (2014).

- [12] Salleh, F. H. M., Zainudin, S., & Arif, S. M. Multiple Linear Regression for Reconstruction of Gene Regulatory Networks in Solving Cascade Error Problems. *Advances in Bioinformatics*. 1–14.(2017).
- [13] Thierry Karsenti, Simon Collin, Acfas. Congrès. TIC, technologies émergentes et Web 2.0: quels impacts en éducation. Presse de l'université de Québec. (2013)
- [14] Serge Mignani, João Rodrigues, Helena Tomas, Rachid Jalal, Parvinder Pal Singh, Jean-Pierre Majoral, Ram A. Vishwakarma. *Journal of Drug Discovery Today*. Volume 23, Issue 3, Pages 605-615, March 2018.
- [15] R. U. Kadam and N. Roy. *Indian J Pharm Sci*, 69 (5): 609-615, (2007)
- [16] Rajiv Dua, Suman Shrivastava, S.K. Sonwane and S.K. Srivastava. *Advances in Biological Research* 5 (3): 120-144, (2011)
- [17] Abbas Al-Mulla. *Der Pharma Chemica*, 9(13):141-147, (2017)
- [18] Kumari Shalini, Pramod Kumar Sharma, Nitin Kumar. *Journal of Der Chemica Sinica*, 1 (3). 36-47, (2010).
- [19] Verma, A., Joshi, S., & Singh, D. *Journal of Chemistry*, 2013, 1–12. (2013).
- [20] Purnima Manocha, Dr. SR Wakode, Avneet Kaur, Keshav Anand, Hitesh Kumar. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 1(7). 12-16. November (2016).

# **Chapitre I: Méthodologies**

## 1. Introduction

La chimie computationnelle est une discipline émergente, passionnante et rapide qui traite par modélisation et simulation des systèmes tels que les biomolécules, les polymères, les médicaments, les molécules inorganiques, etc. [1] L'ordinateur est utilisé comme outil où pour l'obtention de résultats pertinents aux problèmes chimiques [2]. La simulation est aujourd'hui l'unique moyen de prédire la structure géométrique des molécules, ou encore le déroulement et l'évolution des réactions. [3] La modélisation moléculaire peut être considérée comme une gamme de techniques informatisées basées sur des méthodes de chimie théorique. Des données expérimentales peuvent être utilisées soit pour analyser les propriétés des molécules et des systèmes moléculaires, soit pour les prédire. [4]. Donc on peut dire que les analyses quantitatives et qualitatives des molécules font partie des principaux objectifs de la chimie computationnelle. [1]

## 2. Équation de Schrödinger

Dans une description quantique, toute l'information que l'on peut obtenir sur un système constitué d'un ensemble de particules est contenue dans la fonction d'onde  $\Psi$  du système. La fonction d'onde d'un système composé de  $N$  atomes et  $2n$  électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante [5] :

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

L'énergie totale  $E$  est calculée en appliquant l'Hamiltonien moléculaire indépendant du temps sur la fonction d'onde  $\Psi$ . L'Hamiltonien s'écrit en fonction des opérateurs d'énergies cinétiques et potentielles des électrons et des noyaux de la façon suivante :

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_N + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN}$$

avec

$\hat{T}_e$  est l'opérateur de l'énergie cinétique des électrons :

$$\hat{T}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2$$

$\hat{T}_N$  est l'opérateur de l'énergie cinétique des noyaux

$$\hat{T}_N = -\frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \frac{\nabla_k^2}{M_k}$$

$\hat{v}_{Ne}$  est l'opérateur de l'énergie potentielle d'attraction coulombienne entre les électrons et les noyaux

$$\hat{v}_{Ne} = - \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^N \frac{Z_k}{d_{ik}}$$

$\hat{v}_{ee}$  est l'énergie de répulsion coulombienne entre les électrons

$$\hat{v}_{ee} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}}$$

$\hat{v}_{NN}$  représente l'énergie de répulsion coulombienne entre les noyaux

$$\hat{v}_{NN} = \sum_{k=1}^N \sum_{l>k}^N \frac{Z_k Z_l}{R_{kl}}$$

où les termes de l'Hamiltonien sont en unités atomiques ( $m_e=1$ ,  $\hbar=1$ ,  $4\pi\epsilon_0=1$ ).  $\nabla^2$  est l'opérateur Laplacien.  $m_e$  et  $M_k$  sont les masses de l'électron  $i$  et du noyau  $k$  respectivement.  $d_{ik}$  représente la distance entre l'électron  $i$  de coordonnée  $r_i$  et le noyau  $k$  de charge  $Z_k$  et de coordonnée  $R_k$ ,  $r_{ij}$  représente la distance entre les électrons  $i$  et  $j$ .  $R_{kl}$  est la distance entre les noyaux  $k$  et  $l$  de charges respectives  $Z_k$  et  $Z_l$ . [6]

La résolution de telles équations pour des systèmes à plusieurs électrons doit faire appel à des approximations comme l'approximation de Born-Oppenheimer et l'approximation adiabatique.

## 2.1-Approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer permet de traiter séparément les mouvements électroniques et nucléaires. Elle repose sur le fait que la masse d'un électron est beaucoup plus petite que la masse d'un noyau ( $m_{\text{proton}}=1836 m_e$ ), alors que les forces qui agissent sur ces particules sont du même ordre de grandeur. Il en découle que le mouvement des noyaux est plus lent que celui des électrons. Ceci nous permet de traiter le mouvement électronique pour une position fixe des noyaux [7]

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \sum_{i=1}^N \Psi_{ei}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \Psi_{Ni}(\mathbf{R})$$

avec  $i$  l'indice désignant l'état électronique  $\Psi_{ei}(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ . Cette écriture stipule que les noyaux se déplacent dans un champ électronique moyen créé par les électrons.

Notons que l'approximation de Born Oppenheimer est une très bonne approximation. Seulement, elle cesse d'être valable lorsque la molécule est dans des états électroniques, vibrationnels et rotationnels très excités, car les noyaux sont rapides et leurs vitesses ne sont pas négligeables devant celles des électrons.

## 2.2- Approximation adiabatique

L'approximation adiabatique [8] consiste à négliger les interactions entre les différents états électroniques. En remplaçant dans l'équation la fonction d'onde  $\Psi$  par son expression, en utilisant l'orthogonalité des fonctions d'onde et en multipliant à gauche par  $\langle \Psi_{ej} |$ , on obtient un système d'équations couplées pour les fonctions d'onde nucléaires

$$\nabla_N^2 \Psi_{Nj}(\mathbf{R}) E_{ej}(\mathbf{R}) + \sum_{i=j}^{\infty} \{ 2 \langle \Psi_{ej} | \nabla_N | \Psi_{ei} \rangle (\nabla_N \Psi_{Ni}(\mathbf{R})) + \langle \Psi_{ej} | \nabla_N^2 | \Psi_{ei} \rangle \Psi_{Ni}(\mathbf{R}) \} = E_T \Psi_{Nj}(\mathbf{R})$$

On a un couplage entre les différents états électroniques par l'opérateur énergie cinétique des noyaux. Les termes  $\langle \Psi_{ej} | \nabla_N | \Psi_{ei} \rangle$  et  $\langle \Psi_{ej} | \nabla_N^2 | \Psi_{ei} \rangle$  sont des éléments de matrice non diagonale. Négliger ces couplages, constitue une approximation dite approximation adiabatique et suppose que la fonction d'onde électronique  $\Psi_{ei}$  varie peu avec  $\mathbf{R}$ .

L'équation précédente s'écrit alors :

$$\left[ \langle \Psi_{ej} | \nabla_N^2 | \Psi_{ei} \rangle + \nabla_N^2 + E_{ej} \right] \Psi_{Ni}(\mathbf{R}) = E_T \Psi_{Ni}(\mathbf{R})$$

## 3-Méthode de Hartree-Fock

En 1927, Hartree [9] a exposé un procédé permettant de calculer des fonctions d'ondes polyélectroniques en les écrivant sous la forme de produits de fonctions d'ondes monoélectroniques. En 1930, Fock [10] a expliqué que la fonction d'onde de Hartree ne satisfait pas le principe d'exclusion de Pauli, selon lequel cette fonction doit être antisymétrique par permutation des électrons. Le principe fondamental est la considération de l'indépendance du mouvement d'un électron par rapport au mouvement de ses voisins. Ainsi,

lors de cette approximation, il n'est pas tenu compte de la corrélation électronique dynamique résultant de l'influence du mouvement des électrons environnants sur l'électron de référence.

Le type de fonction proposé est dénommé aujourd'hui la fonction de Hartree-Fock. C'est une résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à  $n$  électrons et  $N$  noyaux dans laquelle la fonction d'onde poly-électronique  $\Psi_{HF}$  est la somme d'opérateurs mon électronique. Après, Slater [11] a proposé que la fonction résultante soit un simple déterminant d'une matrice, nommée par le déterminant de Slater :

$$\Psi_c(x_1, x_2, \dots, x_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{bmatrix} \Phi_1(x_1) & \dots & \Phi_n(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_1(x_n) & \dots & \Phi_n(x_n) \end{bmatrix}$$

où  $\frac{1}{\sqrt{n!}}$  est un facteur de normalisation et  $n!$  est le nombre de permutations possibles des électrons deux à deux.

$\phi_i(i)$  spin-orbitales solutions de l'équation de Hartree-Fock :

$$\hat{F}\phi_i(i) = \varepsilon_i\phi_i(i)$$

où  $\hat{F}$  est l'opérateur de Hartree-Fock défini pour un électron

$$\hat{F}(i) = \hat{f}(i) + \sum_i^{occ} \hat{J}_i - \hat{K}_i$$

L'utilisation de l'expression de la fonction d'onde mono-déterminante et des règles de Slater permettent d'obtenir une expression de l'énergie pour un système comportant  $n$  électrons :

$$E_{HF} = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i' - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij})$$

- Le terme  $\varepsilon_i$  représente l'énergie de la spin-orbitale  $\phi_i$ .
- Les termes  $J_{ij}$  et  $K_{ij}$  représentent respectivement l'intégrale de coulomb (l'énergie moyenne de répulsion des électrons occupant les orbitales moléculaires) et l'intégrale d'échange (pour rendre la fonction d'onde antisymétrique).

La principale limite de la méthode HF est l'absence du principe d'exclusion pour des électrons de spin opposé. Le principe de Pauli empêche deux électrons de même état de spin d'être localisés au même endroit de l'espace. Cela introduit une erreur sur la fonction d'onde  $\Psi^{HF}$  qui se répercute sur l'énergie électronique totale  $E_{HF}$ . Cette erreur dans l'énergie nommée énergie de corrélation électronique  $E_c$ , est fréquemment définie par rapport à l'énergie exacte  $E_{ex}$  du système selon : [12]

$$E_{corr} = E_{exact} - E_{HF}$$

## 4. Les méthodes post Hartree-Fock

Il existe plusieurs approximations plus précises pour tenir compte de la corrélation électronique. Celles-là sont généralement référées comme méthodes post-Hartree Fock ou méthodes de corrélation (électronique).

### 4.1- Méthode perturbative :

Le développement en perturbation à partir d'un déterminant HF a été donné par Møller et Plesset [13]. Dans la théorie de perturbation de Møller-Plesset, l'hamiltonien total est séparé en deux parties: une partie qui a les fonctions propres et les valeurs propres du déterminant Hartree-Fock, et une partie perturbée  $V$  [5]

$$\hat{H} = \sum_i^n \hat{F}_i + \hat{V}$$

$\hat{F}$  étant l'opérateur de Fock, et  $\hat{V}$  étant le potentiel de corrélation.

La théorie des perturbations d'ordre 0 et de premier ordre conduit à retrouver l'énergie des fonctions d'ondes HF, pour obtenir des améliorations par rapport à cette méthode, il faut donc commencer les calculs à partir de l'ordre 2, afin d'obtenir  $E_2$  [14]

$$E_{MP2} = E_{HF} + E_2$$

Cette énergie de corrélation reste une énergie approchée. Cette méthode perturbative est relativement peu coûteuse en temps de calcul. Elle est souvent utilisée en complément d'un calcul Hartree Fock.

Cette méthode n'est pas limitée à l'ordre 2, mais les calculs d'ordre supérieur (MP3, MP4...) sont rarement utilisés en raison de leurs coûts computationnels.

## 4.2- Méthode des clusters couplés :

Cette méthode permet de tenir compte de la plus grande partie de l'énergie de corrélation. Elle a été introduite en 1958 par Coester et Kummel[15], dans le cadre de l'étude de phénomènes liés à la physique nucléaire. Cette théorie a alors été transférée aux systèmes moléculaires dans les années 1970 grâce aux travaux de Cizek [16], Pople et al [17], et Bartlett et al. [18].

L'énergie de corrélation "clusters couplés" est donnée sous la forme d'une correction à l'énergie de référence HF. La fonction d'onde correspondante est exprimée par :

$$\Psi_{CC}^e = e^T \Psi^{HF}$$

avec

$$e^T = 1 + T + \frac{T^2}{2} + \dots + \frac{T^N}{N!} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{T^k}{k!}$$

T est appelé l'opérateur des clusters exprimé par

$$T = T_1 + T_2 + \dots + T_N = \sum_{i=1}^N T_i$$

$T_1, T_2, T_3, \dots, T_N$  génèrent respectivement des déterminants mono-, bi-, tri- et N excités, à partir de la fonction d'onde HF.

La méthode CC est l'approche la plus appropriée pour traiter la corrélation dynamique. Cependant, vu son développement mono-référentiel de la fonction d'onde, elle ne convient pas aux systèmes ayant une corrélation statique importante.

## 5. La Théorie de la fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DensityFunctional Theory ou DFT) engendre une alternative sérieuse aux méthodes post-Hartree-Fock. Depuis les travaux introduits par Kohn et Hohenberg[19], et développée par Kohn et Sham [20] au milieu des années 1960, est basée sur deux principaux théorèmes.

L'idée de base de la DFT est que l'énergie d'un système électronique peut être exprimée en fonction de sa densité qui est la probabilité de présence d'un électron dans un élément de volume unitaire  $dt$  défini par  $r$ . En effet les électrons doivent être considérés dans leur aspect collectif (nuage électronique). Donc la densité électronique  $\rho(r)$  permet de connaître les régions de l'espace où les électrons séjournent le plus souvent. [21]

### **5.1- Théorèmes de Hohenberg-Kohn**

Le premier théorème établit que les potentiels externes peuvent être représentés non pas par la fonction d'onde, mais par la densité électronique : toutes les propriétés de l'état fondamental du système peuvent être déterminées par la densité électronique. Ceci indique que toutes les informations issues de l'opérateur hamiltonien d'un état électronique sont incluses dans la densité électronique. Ceci est d'une grande importance puisque l'on ramène la résolution d'un problème à  $3N$  variables à celle d'un problème à 3 variables. Ceci est à l'origine de l'efficacité numérique de la DFT et sa large utilisation en chimie quantique. [22]

Le second théorème prouve le principe variationnel. Seule la densité électronique exacte permet de calculer l'énergie exacte. N'importe quelle autre densité différente de la densité exacte conduit à une énergie supérieure. [23]

### **5.2- Théorèmes de Kohn-Sham**

En 1965, Kohn et Sham (KS) ont proposé une méthode permettant d'accéder à la valeur exacte du système, car le système à  $N$ -électrons en interaction est remplacé par un système fictif sans interactions possédant une densité électronique exacte, donc la densité exacte de l'état fondamental du système interagissant est représentée par la densité de l'état fondamental d'un système non-interagissant. Ce théorème assure que l'énergie totale d'un système d'électrons,  $E$ , est une fonctionnelle de la densité électronique, et que la fonction d'onde de l'état fondamental du système minimise l'énergie totale.

## **6. Différents types de fonctionnelles**

### **6.1- L'approximation locale (Local Density Approximation (LDA))**

Dans cette approche qui a été mise en œuvre par Kohn et Sham, on suppose que LDA (pour Approximation de la Densité Locale) une fonctionnelle simple de la densité électronique localement constante. [24, 25] Cette méthode est issue de l'analyse du gaz homogène d'électrons dont on considère que les électrons bougent dans une distribution uniforme de charge positive telle que la charge totale de l'ensemble est neutre. Le nombre d'électrons et le volume du gaz sont considérés comme infinis, la densité électronique étant par conséquent homogène.

La fonctionnelle LDA est connue pour donner des longueurs de liaison trop courtes, de surestimer les énergies de liaison et pour produire des liaisons hydrogène trop faibles. Cependant, si l'hypothèse du gaz homogène d'électrons peut se justifier dans certains cas, ce n'est pas la méthode de choix pour traiter les systèmes moléculaires. [26, 27]

## 6.2- Approximation du gradient généralisé (GGA)

La manière la plus naturelle d'améliorer la LDA est de tenir compte de l'inhomogénéité de la densité électronique. [28] Dans le cadre de cette fonctionnelle, la contribution de chaque unité de volume à l'énergie d'échange-corrélation du système dépend de la densité locale au sein de ce volume, mais aussi de la densité au sein des autres volumes voisins. L'énergie d'échange-corrélation est donc exprimée en fonction de la densité électronique, mais aussi du gradient de celle-ci [29]. En comparant les fonctionnelles LDA et GGA, on note que la qualité des résultats augmente, mais n'est pas encore suffisante pour délivrer des valeurs correctes pour la plupart des propriétés moléculaires. [30].

Il existe plusieurs variantes de la GGA. Les plus fréquemment utilisées sont les fonctionnelles PBE [31] et BLYP [32]

## 6.3- Fonctionnelles hybrides (H-GGA)

Pour améliorer les fonctionnelles GGA et LDA, une approche a été développée qui consiste à considérer des fonctionnelles hybrides [33]. Qui combine l'échange et la corrélation obtenue par des méthodes GGA avec un certain pourcentage de l'échange décrit par la théorie Hartree-Fock. Cette approche permet de mieux rendre compte de l'énergie d'échange.

## 6.4- B3LYP

B3LYP signifie Becke-3 paramètres – Lee Yang Parr, est une fonctionnelle dite hybride, combinant la méthode HF pour une partie du calcul de l'énergie d'échange et d'autres, fonctionnelles, obtenues par des données d'ajustement pour exprimer le terme d'énergie d'échange-corrélation. Ces méthodes se réfèrent à la considération des interactions électroniques. [34]. Ses performances sont bonnes, ce qui fait d'elle une des plus populaires. Le bon comportement de la fonctionnelle B3LYP est attribué aux compensations d'erreurs entre les composantes HF et BLYP de la fonctionnelle.

## 6.5- PBE0

La fonctionnelle PBE0 est une hybridation de la fonctionnelle PBE par Adamo. Cette fonctionnelle possède un pourcentage d'échange exact qui a été entièrement calculé, elle donne de très bons résultats. Pour la forte répulsion coulombienne des orbitales localisées.

## 7. Les méthodes semi-empiriques

Le coût en temps de calcul des méthodes ab initio est prohibitif en raison du nombre d'intégrales biélectroniques dont l'évaluation est nécessaire lors de la construction des matrices. Ceci limite leur usage jusqu'à présent au traitement de petits systèmes. Les méthodes semi-empiriques ont recours à des approximations afin de limiter le nombre de ces intégrales, dans lesquelles une partie des intégrales est calculée d'une manière exacte et une autre partie est négligée, soit paramétrée grâce à des données expérimentales. Le plus souvent ces méthodes ont recours à l'approximation valentielle, selon laquelle, seules les orbitales de la couche de valence sont prises en considération. Les électrons internes sont traités dans le cadre de l'approximation dite de cœur gelé. Donc elles ne tiennent pas compte explicitement des effets de polarisation des électrons des cœurs et de la corrélation des mouvements des électrons des cœurs et des électrons de cœur-valence. Ni au moins ces effets sont introduits globalement par le moyen d'une paramétrisation adéquate de ces méthodes.

Les méthodes semi-empiriques ont pour l'intérêt qu'il pouvait avoir à disposer des approximations du problème électronique suffisamment légères pour pouvoir faire les calculs, et de la possibilité de capturer dans une simplification des théories complètes l'essentiel des processus nécessaires à une description satisfaisante de phénomènes parfois complexes.

De nombreuses méthodes semi-empiriques ont été développées basées sur ces approximations notamment les méthodes MNDO, AM1, PM3, PM6. L'avantage majeur de ces méthodes est la rapidité de calcul au sacrifice de la qualité de la description du système.

### 7.1- MNDO

La méthode MNDO (Modified neglect of differential overlap) [35] est une méthode reportée par Dewar et Thiel en 1977. À l'origine, MNDO ne considérait que les atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote. Par la suite, la paramétrisation s'est étendue à un plus grand nombre d'atomes. Cette méthode a rapidement montré certaines limitations quant au traitement des interactions intermoléculaires en effet elle décrit mal les liaisons hydrogène.

## 7.2- AM1

La méthode AM1 (Austin Model 1). [36] Elle possède la spécificité d'inclure des fonctions gaussiennes dans les potentiels d'interaction cœur-cœur. Ceci a pour effet de corriger la répulsion exagérée à courte distance qui caractérise d'autres méthodes du même type. Les géométries de grandes molécules, optimisées au niveau AM1, sont souvent remarquablement précises.

## 7.3- PM3

Stewart et al. [37] Ont proposé en 1989 une nouvelle méthodologie nommée «Parametrized Model 3» (PM3). Dans cette méthodologie, la paramétrisation atomique a été effectuée par groupe d'éléments. Deux fonctions gaussiennes par atome sont utilisées pour le calcul de la répulsion cœur-cœur. De plus, des paramètres pour les éléments du groupe d font partie de cette méthode.

## 7.4- PM6

PM6 (Parametric Method 6) [38] est la méthode la plus récente. Elle a été proposée par James J. P. Stewart en 2007, réécrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. Ou ils ont modifié l'interaction cœur-cœur par une fonction de Voityuk, qui permet de prendre en compte la répulsion de deux atomes non chargés grâce à l'incorporation d'un terme diatomique.

## 8. Relation quantitative structure activité (QSAR)

L'étude des relations structure-activité a commencé en 1863. En effet Cros [39] a observé que le point d'ébullition et le point de fusion des alcanes augmentent avec le nombre d'atomes de carbone et la masse moléculaire. Il a observé également une diminution de la solubilité dans l'eau des alcools avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbone et la masse moléculaire. Ceci est considéré depuis comme la première formulation générale en relations quantitative structure-propriété (QSPR). [40]

En 1868, les deux scientifiques britanniques, Alexander Crum-Brown et Thomas Fraser [41], publièrent une étude sur la réaction entre la structure chimique et l'activité physiologique. En 1893, Richet [42] a établi une relation entre la toxicité et les propriétés physicochimiques d'une série de composés organiques polaires (éthers, alcools, cétones), indiquant que « plus ils sont solubles, moins ils sont toxiques ». De manière indépendante, Meyer et Overton [43, 44] ont décrit une corrélation linéaire entre la lipophilie coefficient de

partage huile – eau, et les effets biologiques (narcotiques), (Meyer, 1899;Overton, 1901) «la théorie lipoïde de la narcose».

En 1937, Hammett [45] a introduit une méthode pour séparer les effets des substituants (propriétés donneuses ou capteuses d'électrons) sur les mécanismes des réactions en chimie organique.

En 1962, Hasen [46.] a montré le premier vrai rapport de type Hammett entre les toxicités des acides benzoïques substitués et les constantes électroniques de leurs substituants [47]. Dans la même année, Hansch a formellement formulé le terme QSAR dans sa publication « The correlation of the biological activity of Phenoxyacetic acids with Hammett substituent constant and partition coefficients ». Il a formellement établi la relation structure d'activité des régulateurs de croissance des plantes et des pesticides et de leur dépendance aux constantes de Hammett et de l'hydrophobicité.

L'époque des études QSAR modernes ont commencé en 1963-1964 avec deux approches. (i) L'analyse de Hansch et Fujita [48] et (ii) la méthode Free-Wilson [49]. La première approche implique trois types de descripteurs liés aux caractéristiques électroniques, stériques et hydrophobes des substituants, tandis que la seconde approche considère les substituants eux-mêmes comme des descripteurs. Les deux approches sont limitées à des séries de composés strictement congénères. La méthode Free-Wilson exige en outre que tous les types de substituants soient suffisamment présents dans l'ensemble d'apprentissages. Une combinaison de ces deux approches a conduit à des modèles QSAR impliquant des variables indicatrices, qui indique la présence de certains fragments structuraux dans les molécules. [50]

Dans les années 1970, l'industrie pharmaceutique commençait à utiliser les QSAR dans la conception de médicaments dans une large mesure et cela a continué.[51]

## 8.1- Définition

QSAR exprime sous une forme mathématique la relation quantitative qui peut exister entre les propriétés moléculaires d'une structure chimique d'une série de produits chimiques (appelées descripteurs) et leur effet ou activité mesurée. [52]. A l'aide d'un moyen d'un outil statistique, de telles relations peuvent être codifiées comme suit :[53]

$$\text{QSAR} = f(\text{structure moléculaire}) = f(\text{descripteur moléculaire})$$

L'objectif de ces méthodes est alors d'analyser les données structurales afin de déterminer les facteurs influençant l'activité mesurée [54].

De nombreuses méthodes conceptuellement différentes peuvent être utilisées pour mettre en place les modèles mathématiques permettant de détecter des relations de type QSAR. Ainsi, les études QSAR/QSPR sont basées sur des méthodes informatiques.

## 8.2- Outils et techniques de QSAR

### a. Les descripteurs

La manipulation et l'analyse de l'information structurale chimique sont rendues possibles grâce à l'utilisation de descripteurs moléculaires [55]. Ceux-ci sont des valeurs numériques utiles qui caractérisent les propriétés des molécules. [56]. Ils sont calculés pour des composés chimiques et utilisés pour développer des modèles de relation d'activité de structure quantitative (QSAR) pour prédire les activités biologiques de nouveaux composés. Ils sont utilisés en tant que variables indépendantes pour prédire une variable dépendante (activité ou propriété). Donc ils permettent d'effectuer des prédictions sans avoir à synthétiser les molécules, ce qui est 'un des objectifs de la modélisation moléculaire.

Il existe actuellement un grand nombre de descripteurs moléculaires, qui peuvent être classés en trois grandes catégories :

- Les descripteurs D1 sont dérivés de leur formule brute, ils sont principalement le nombre d'atomes et la masse moléculaire.
- Les descripteurs 2D sont dérivés de leur formule développée comme le log P et la réfractivité moléculaire.
- Les descripteurs 3D sont dérivés de la structure 3D, comme le volume et la surface. [57]

### b. Les paramètres biologiques :

En QSAR, l'activité biologique (enzymatique) des composés est généralement exprimée avec  $IC_{50}$  ou  $EC_{50}$ . La  $IC_{50}$  se réfère à la concentration minimale du composé conduisant à une inhibition de 50% de l'enzyme. La  $EC_{50}$  est la concentration (mol / L ou mol / g) du composé nécessaire pour atteindre 50% de protection des cellules contre l'effet du virus. [58]

Dans les analyses QSAR, pour développer un modèle significatif, les données biologiques doivent être exactes et précises. L'exactitude de tout modèle QSAR développé dépend entièrement de l'exactitude des données qui sont responsables de son développement. [59]

### c. Les méthodes statistiques

Les modèles QSAR / QSPR représentent des équations mathématiques corrélant la réponse de produits chimiques (activité / propriété) avec leurs informations structurales et physico-chimiques sous la forme de quantités numériques, c'est-à-dire les descripteurs. Des méthodes statistiques appropriées sont déployées pour dériver une corrélation mathématique robuste impliquant un petit à un grand nombre de variables [60].

Parmi les méthodes statistiques, les plus utilisées sont :

- Régression linéaire multiple (MLR),
- Régression des moindres carrés partiels (PLS),
- Réseaux de neurones artificiels (ANN). [61]

### 8.3- Régression linéaire multiple

La régression linéaire multiple (MLR) est l'une des méthodes de modélisation les plus fondamentales et les plus courantes pour la régression QSAR grâce à sa simplicité d'utilisation et facilité d'interprétation. [62]. Ces techniques de régression génèrent un modèle statistique pour représenter la corrélation de plusieurs variables X indépendantes (paramètres structuraux) avec la variable explicative dépendante Y (activité biologique, affinité de liaison, toxicité). Le modèle peut ensuite être utilisé pour prédire la variable Y à partir des connaissances des variables X, qui peuvent être quantitatives ou qualitatives [63]. L'expression généralisée d'une équation MLR est la suivante [64]

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \dots + E$$

La détermination de l'équation précédente se fait alors à partir d'une base de données de n échantillons pour laquelle à la fois les variables indépendantes et la variable dépendante sont connues. Il s'agit donc de considérer un système d'équations. Ce système d'équations peut être donné sous la forme matricielle suivante.

$$\mathbf{Y} = \begin{pmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_n \end{pmatrix} \boldsymbol{\beta} = \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \vdots \\ \beta_p \end{pmatrix} \quad \mathbf{X} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1p} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{n1} & x_{n2} & \cdots & x_{np} \end{pmatrix} \boldsymbol{\epsilon} = \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \vdots \\ \epsilon_n \end{pmatrix}$$

La signification d'un modèle QSAR dérivé est indiquée par les termes statistiques.

### 8.3.1 Le coefficient de corrélation au carré ( $R^2$ )

La qualité de la MLR peut être évaluée de plusieurs façons. La plus commune d'entre elles est de calculer le coefficient de corrélation au carré, ou valeur  $R$  (également écrit  $r^2$ ). Ceci a une valeur comprise entre 0 et 1 et indique la proportion de la variation dans la variable dépendante qui est expliquée par l'équation de régression. Supposons que  $Y_{calc,i}$  sont les valeurs obtenues alimentant la variable indépendante pertinente dans l'équation de régression et  $y_i$  sont l'observation expérimentale correspondante. Les quantités suivantes peuvent ensuite être calculées :

- Somme totale des carrés  $SSY = \sum(Y_i - \bar{Y})^2$
- Somme expliquée des carrés  $ESS = \sum(Y_{calc,i} - \bar{Y})^2$
- Somme résiduelle des carrés  $RSS = \sum(Y_i - Y_{calc,i})^2$

ainsi  $SSY = ESS + RSS$

$R^2$  est calculé par la relation suivante [57]:

$$R^2 = \frac{ESS}{SSY} = \frac{TSS - RSS}{SSY} = 1 - \frac{RSS}{TSS}$$

### 8.3.2 Le coefficient de corrélation $r$

Le coefficient de corrélation  $r$  est une mesure relative de la qualité d'ajustement des points de données au modèle, il prend la valeur de 1 pour la relation parfaite [65], et la valeur de 0 si pas de corrélations [66]

$$R = (ESS/SSY)^{0.5} = (1-RSS/SSY)^{0.5}$$

### 8.3.4 Rapport de variance (F)

Le rapport de variance est le rapport de la régression entre le carré et les écarts signifiant le carré Pour juger de la signification globale des coefficients de régression, peut être défini comme suit :

$$F = \frac{\frac{\sum(Y_{calc,i} - \bar{Y})^2}{p}}{\frac{\sum(Y_i - \bar{Y})^2}{N-p-1}}$$

F a deux degrés de liberté : p, N - p - 1. La valeur F calculé d'un modèle doit être significative à p < 0,05. Pour la signification globale des coefficients de régression, la valeur F doit être élevée. [64]

### 8.3.5 Écart-type (s)

L'erreur-type de l'estimation est calculée à partir de la racine carrée de la somme des carrés des résidus divisée par le degré de liberté. L'erreur type de l'estimation est une mesure de la précision de l'ajustement. Les valeurs inférieures de ESS correspondent à un ajustement de modèle amélioré [67]

$$s = \sqrt{\frac{\sum(Y_i - Y_{calc,i})^2}{N - p - 1}}$$

### 8.3.6 Coefficient de prédiction (Q<sup>2</sup>)

Le coefficient de prédiction a été suggéré de fournir de bonnes estimations de la prédiction réelle d'un modèle [68]. Q<sup>2</sup> peut être calculé par la formule suivante [69]

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY}$$

## 8.4- Validation du modèle :

La dernière étape d'une analyse QSAR consiste en une validation statistique afin d'évaluer la signification du modèle et donc sa capacité à prédire les activités biologiques d'autres composés [70]. La technique de validation interne la plus populaire est la fameuse Leave-one-out (LOO) [71].

Le modèle QSAR doit être validé par le calcul des paramètres statistiques suivants : somme résiduelle prédite des carrés (PRESS), somme totale des écarts carrés (SSY), SPRESS (erreur quadratique prédite), erreur prédictive du coefficient de corrélation (PE) et coefficients de corrélation validés (R<sup>2</sup><sub>adj</sub> et R<sup>2</sup><sub>cv</sub>)

- PRESS (predicted residual sum of squares)  $PRESS = \sum(Y_i - Y_{calc,i})^2$
- TSS (total sum of squares)  $SSY = \sum(Y_i - \bar{Y})^2$
- R<sup>2</sup><sub>adj</sub> (adjusted R-squared)  $R^2_{adj} = (1 - r^2) \left( \frac{N-1}{N-p-1} \right)$

- $R^2_{CV}$  (cross-validated correlation coefficient)  $R^2_{CV} = 1 - \frac{PRESS}{SSY}$
- $S_{PRESS}$  (standard validation of the prediction errors)  $S_{PRESS} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}}$
- PE (Prediction error)  $PE = 0.6745 (1 - r^2) / \sqrt{n}$
- PRESS (carrés résiduels prédictifs) est une bonne estimation de l'erreur prédictive réelle du modèle. Si PRESS est plus petit que la somme des carrés des valeurs de réponse (SSY), alors le modèle prédit mieux que le hasard et peut donc être considéré statistiquement significatif. [72].

Le rapport PRESS / SSY peut être utilisé pour calculer des intervalles de confiance approximatifs de prédiction d'un nouveau composé. Pour être un modèle QSAR raisonnable, PRESS / SSY doit être inférieur à 0,4 [73]. Si ce rapport est inférieur à 0,1 nous avons alors un modèle raisonnablement bon [74]. La valeur élevée de  $R^2_{CV}$  et  $R^2_{adj}$  sont des critères essentiels pour la meilleure qualification du modèle QSAR.

L'erreur prédictive du coefficient de corrélation (PE) est encore un autre paramètre utilisé pour décider du pouvoir prédictif des modèles [75]. Si la condition  $r > 6PE$  est satisfaite. Le modèle a donc un bon pouvoir prédictif.

## 9. Programmes de calculs utilisés

### 9.1- Hyperchem

Hyperchem [76] est un logiciel de modélisation moléculaire sophistiqué, reconnu pour sa facilité d'utilisation. Associant visualisation et animation 3D aux calculs de la chimie quantique, à la mécanique et à la dynamique moléculaires.

### 9.2- GAUSSIAN

GAUSSIAN [77] est un logiciel de chimie quantique, créé à l'origine par John Pople et republié en 1970 (Gaussian 70). Il a été depuis sans cesse mis à jour. Le nom vient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci a facilité le développement de la chimie numérique.

Gaussian est rapidement devenu un programme très populaire et largement utilisé. Il permet la prédiction directe de plusieurs propriétés moléculaires comme : l'optimisation de géométries, prédiction de charges, visualisation d'orbitales moléculaires etc

Le logiciel donne accès à plusieurs choix de méthodes telles que les méthodes semi-

empiriques (AM1, PM3), Hartree-Fock (RHF, UHF ...), post Hartree-Fock (Møller-Plesset, Coupled-cluster ...), DFT (B3LYP, PBE0 ...).... etc.

### **9.3- Molpro**

Molpro [78] est un système complet de programmes ab initio pour les calculs avancés de structure électronique moléculaire, conçu et maintenu par H.-J. Werner et P. J. Knowles, et contenant des contributions de nombreux autres auteurs. Il comprend des programmes efficaces et bien parallélisés pour les applications classiques de chimie computationnelle, telles que la DFT avec un large choix de fonctionnelles, ainsi que des méthodes de fonctions d'onde de haut niveau couplées et multi-références.

Dans ce travail Molpro a servi pour le calcul des propriétés moléculaires, l'optimisation de la géométrie, le calcul des fréquences vibrationnelles harmoniques et anharmoniques.

### **9.4- Molinspiration software**

Molinspiration [79] est une société privée axée sur le développement et l'application de techniques modernes de cheminformatics, en particulier en relation avec le web. Molinspiration a été fondée en 1986 en tant que spin-off de l'Université de Bratislava en Slovaquie.

Molinspiration offre des services en ligne gratuits pour le calcul des propriétés moléculaires importantes (logP, surface polaire, nombre de donneurs et accepteurs de liaison hydrogène et autres), ainsi que la prédiction du score de bioactivité pour les cibles médicamenteuses les plus importantes (Ligands GPCR, inhibiteurs de kinases, modulateurs de canaux ioniques, nucléaires).

### **9.5- SPSS**

SPSS [80] signifie « Statistical Package for the Social Sciences » est apparu en 1968. Il est devenu un logiciel de statistique très répandu dans les sciences humaines, le marketing et la santé. Son nom est devenu IBM SPSS statistics en 2009. [81] Les analyses de régression ont été effectuées à l'aide du progiciel statistique SPSS.

## **10. Conclusion**

Ce chapitre présente les différentes méthodes de calculs et les approximations théoriques sur lesquelles se basent ces méthodes. Ces derniers sont implémentés dans les codes de calcul, MOLPRO, GAUSSIAN et Hyperchem. Dans notre travail le choix de la méthode a été fait après comparaison des résultats de calculs (optimisation de la géométrie,

fréquences...) avec les valeurs expérimentales, en tenant compte du temps de calcul et de capacité des machines de calcul. Molinspiration software services en ligne gratuits pour le calcul des propriétés moléculaires importantes. Le logiciel de statistique SPSS a été utilisé pour développer un modèle mathématique entre l'activité biologique et la structure.

## Références

- [1]: K. I. Ramachandran, Krishnan Namboori, Gopakumar Deepa. Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications, Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K; Édition: 1. (13 juin 2008).
- [2]: Frank Jensen. Introduction to Computational Chemistry. Wiley-Blackwell; Edition: 2nd Édition (15 December 2011).
- [3] : Hugues Bersini. La programmation orientée objet : Cours et exercices en UML2, Python, PHP, C#, C++ et Java (y compris Android), Eyrolles, Édition : 7 (9 mars 2017).
- [4] : N. Claude Cohen. Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design, Academic Press (16 mai 1996).
- [5] : David Antonio DE VITO. Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique : Adsorption du méthanol sur une surface de -alumine ; Échange de molécules d'eau dans des complexes hexaquo de rhodium(III) et iridium(III), GENÈVE Atelier de reproduction de la Section de physique .(2003).
- [6] E. Schrödinger, Ann. Phys. 79, 361 (1926).
- [7] M. Born et R. Oppenheimer, Ann. Phys. 84, 489 (1927).
- [8] A. Messiah. Mécanique Quantique, volumes 1 & 2. Dunod, (1969).
- [9] D. R. Hartree, Z; Physik. 61, 126 (1928)
- [10] V. A. Fock, Z. Phys. 15, 126 (1930)
- [11] J. C. Slater, Phys. Rev. 35, 210 (1930)
- [12] P. O. Löwdin, Adv. Chem. Phys. 2, 207 (1959).
- [13] C. Moller et M. S. Plesset, Phys. Rev. 46, 618 (1934).
- [14] F. Jensen, Introduction to Computational Chemistry, Wiley, England (1999).
- [15] F. Coester, Nucl. Phys, 1958, 7, 421–424/F. Coester and H. Kummel, Nucl. Phys, 17, 477–485, (1960).

- [16] J. Cizek, *J. Chem. Phys.*, 1966, 45(11), 4256–4266./J. Cizek, *Adv. Chem. Phys.*, 14 (35).(1969).
- [17] J. Pople, R. Krishnan, and H. Schlegel, *Int. J. Quant. Chem.*, 14(5), 545–560. (1978)
- [18] R. Bartlett and G. Purvis, *Int. J. Quant. Chem.* 14(5), 561–581, (1978).
- [19] P. Hohenberg et W. Kohn, *Phys. Rev.* 136,B864. (1964).
- [20]W. Kohn et L. J. Sham, *Phys. Rev.* 140, A1133. (1965).
- [21]W. Heisenberg, *Z. Physik* 43, 172 (1927).
- [22] Blum, V, Gehrke, R, Hanke, F, Havu, P, Havu, V, Ren, X, Reuter, K, & Scheffler, M. Ab initio molecular simulations with numeric atom-centered orbitals. *Comput. Phys. Commun.* 180, 2175–2196. (2009).
- [23] Ziegler, T. Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics. *Chem. Rev.* 91, 651–667. (1991).
- [24] B.-C. Shih, Y. Xue, P. Zhang, M. L. Cohen, and S. G. Louie, *Phys. Rev. Lett.* 105, 146401 (2010).
- [25] C. Friedrich, M. C. Müller, S. Blügel, *Phys. Rev. B* 83, 081101(R) (2011).
- [26] R. O. Jones and O. Gunnarsson, *Reviews of Modern Physics* 61, 689 (1989).
- [27] [J. Kübler and V. Eyert, *Electronic structure calculations dans: Electronic and Magnetic Properties of Metals and Ceramics* (K. H. J. Buschow (VCH Verlagsgesellschaft), Weinheim, (1992).
- [28] J.P.Perdew, K.Burke, and M.Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 77, 3865 (1996).
- [29] G. Garcia, C. Elsässer, S. Louie, and M. Cohen, *Phys. Rev. B* 46, 9829 (1992).
- [30] A. Zupan, P. Blaha, K. Schwartz, and J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* 58, 11266 (1998).
- [31] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof *Phys. Rev. Lett.* 80, 891. (1998).
- [32] K. Kim; K. D. Jordan. "Comparison of Density Functional and MP2 Calculations on the Water Monomer and Dimer".*J. Phys. Chem.*98(40): 10089. (1994).

- [33] Armand SOLDERA. Modélisation mésoscopiques des polymères. Édition Techniques Ingénieur. (2008).
- [34] De Jacques Delaire, Jonathan Piard, Rachel Méallet-Renault, Gilles Clavier. Photophysique et photochimie : Des fondements aux applications. EDP Sciences (22 septembre 2016)
- [35] M. J. S. Dewar and W. Thiel. Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4899, (1977).
- [36] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy and J. J. P. Stewart. AM1 : a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* 107, 3902, (1985).
- [37] Stewart JJP (1989) *J ComputChem* 10:209–220 /. Stewart JJP. *J ComputChem* 10:221–264. (1989).
- [38] Cros AFA. Action de l'alcool amylique sur l'organisme (Action of amylalcohol on the organism). Thèse, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France; (1863).
- [39] : Roberto Todeschini, Viviana Consonni, RaimundMannhold, Hugo Kubinyi, Gerd Folkers. *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*. Wiley-VCH; 2nd, Revised and Enlarged edition (August 17, 2009).
- [40] Brown, A., & Fraser, T V.—On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action. Part. I.—On the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases, derived from Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia, and Nicotia. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 25(1), 151-203. (1868).
- [41] M.C. Richet, —Noté sur le rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps, *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*, Paris, 45, 775–6, (1893).
- [42] H. Meyer, —Zur Theorie der Alkoholnarkose. Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästheticabedingt ihre narkotische Wirkung, *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 42, 109–118. (1899).
- [43] E. Overton, —Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie, Ed. G. Fischer, Jena, 1901.
- [44] Louis P. Hammett, « The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 59, p. 96, (1937).
- [45] O.R. Hansen, —Hammett Series with Biological Activity, *Acta Chemica Scandinavica*, 16, 1593–1600, (1962).

- [46] : Hugo Kubinyi. QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches. Wiley-VCH; 1 edition (October 28, 1993).
- [47] C. Hansch and T. Fujita, — $\rho$ - $\sigma$ - $\pi$  Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure, *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), 1616–1626, (1964).
- [48] S.M. Free and J.W. Wilson, —A Mathematical Contribution to Structure-Activity Studies, *Journal of Medicinal Chemistry*, 7(4), 395–399, (1964).
- [49] : Kunal Roy. *Advances in QSAR Modeling Applications in Pharmaceutical, Chemical, Food, Agricultural and Environmental Sciences*. Springer International Publishing, (2017).
- [50] : IGOR BASKIN, ALEXANDRE VARNEK. *Cheminformatics Approaches to Virtual Screening*. Royal Society of Chemistry, (2008).
- [51] : Information Resources Management Association. *Oncology : breakthroughs in research and practice*. IGI Global, (2017).
- [52] : Netzeva TI1, Worth A, Aldenberg T, Benigni R, Cronin MT, Gramatica P, Jaworska JS, Kahn S, Klopman G, Marchant CA, Myatt G, Nikolova-Jeliazkova N, Patlewicz GY, Perkins R, Roberts D, Schultz T, Stanton DW, van de Sandt JJ, Tong W, Veith G, Yang C. *Altern Lab Anim.*;33(2):155-73, (2005 Apr).
- [53] : James Devillers, Alexandru Balaban. *Topological Indices and Related Descriptors in QSAR and QSPAR*. CRC Press, (1999).
- [54] : A. Srinivas Reddy, S. Kumar, R. Garg, *J Mol Graph Model*. 28(8), 852–862, (2010).
- [55] : Roberto Todeschini, Viviana Consonni. *Handbook of Molecular Descriptors*. Wiley VCH (10 octobre 2000).
- [56] : V.J. Gillet, Andrew Leach. *An Introduction to Chemoinformatics*. Springer-Verlag New York Inc. (31 mai 2003).
- [57] PaDEL-descriptor: an open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. *J Comput Chem*. 32(7):1466-74.(2011 May).
- [58] Jean-Claude Amiard. *Les risques chimiques environnementaux : Méthodes d'évaluation et impacts sur les organismes*. Tec & Doc Lavoisier (17 juin 2011).

- [59] : M. Michael Gromiha. Protein Bioinformatics: From Sequence to Function. Academic Press; 1 edition (September 22, 2010).
- [60] : Girish Kumar Gupta, Vinod Kumar. Chemical Drug Design. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, (2016).
- [61] : Kunal Roy, Supratik Kar, Rudra Narayan Das. A Primer on QSAR/QSPR Modeling Fundamental Concepts. Springer, (2015).
- [62] : Mario Cannataro. Handbook of Research on Computational Grid Technologies for Life Sciences, Biomedicine, and Healthcare. IGI Global; 1 edition (May 29, 2009).
- [63] : Matthias Dehmer, Danail Bonchev, Kurt Varmuza. Statistical Modelling of Molecular Descriptors in QSAR/QSPR. Wiley VCH; Édition : 1 (22 février 2012).
- [64] : Teodorico C. Ramalho, Matheus P. Freitas, Elaine F. F. Da Cunha. Chemoinformatics: Directions Toward Combating Neglected Diseases. Bentham Science Publishers (January 30, 2018).
- [65] : Kunal Roy, Rudra Narayan Das, Supratik Kar. Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment Academic Press (3 mars 2015).
- [66] M. Nendza. Structure—Activity Relationships in Environmental Sciences. Springer Science & Business Media, (1998).
- [67] : Romualdo Benigni. Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Models of Mutagens and Carcinogens. CRC Press (26 février 2003).
- [68] Zaheer Ul-Haq. Frontiers in Computational Chemistry: Volume 2: Computer Applications for Drug Design and Biomolecular Systems. Bentham Science Publishers; 1 edition (December 8, 2015).
- [69] : Ying Xu, Dong Xu, Jie Liang. Computational Methods for Protein Structure Prediction and Modeling: Volume 2: Structure Prediction (Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering). Springer; 2007 edition (December 15, 2006).
- [70] : David C. Spellmeyer. Annual Reports in Computational Chemistry. Elsevier Science; Édition : 2nd edition (6 novembre 2006).

[71]: Tomasz Puzyn, Jerzy Leszczynski, Mark T. Cronin, Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications, Springer,(19 janvier 2010).

[72]: BESALU EMILI, VERA, LEONEL. Journal of the Chilean Chemical Society. vol.53, n.3, pp.1576-1580. (2008).

[73] Han van de Waterbeemd , Hendrik Timmerman , RaimundMannhold , PovlKrogsgaard-Larsen. (2008). Chemometric Methods in Molecular Design, Volume 2, Wiley-VCH; 1 edition (February 1995).

[74] A.K. Srivastava, Neerja Shukla, Avni Pandey, Akanchha Srivastava. Journal of Saudi Chemical Society 15, 215–220, (2011).

[75] Khadikar, Padmakar V, Lukovits, Istvan, Agrawal, Vijay K, Shrivastava, Shachi, Jaiswal, Mona, Gutman, Ivan, Karmarkar, Sneha, Shrivastava, Anjali, Equalized electronegativity and topological indices: Application for modeling toxicity of nitrobenzene derivatives. NISCAIR-CSIR, India, (2003).

[76] A.K. Srivastava, Neerja Shukla. Journal of Saudi Chemical Society 16, 405–412, (2012).

[77] HyperChem(MolecularModelingSystem)Hypercube,Inc.,1115NW, Gainesville, FL 32601, USA, (2008).

[78] M.J. Frisch, et al., Gaussian 09 (Revision D.01), Gaussian, Inc., Wallingford, CT, (2013). H.J. Werner, et al., Molpro(2015).1 A Package of Ab initio Programs, (2015).www.molpro.net.

[79] [www.molinspiration.com](http://www.molinspiration.com)

[80] SPSS 21 For Windows, SPSS software packages, SPSS Inc., 444 North Michigan Avenue, Suite 3000, Chicago, Illinois, 60611, USA.

[81] Stéphane Tufféry. Data Mining et statistique décisionnelle: L'intelligence des données. EditionsTechnip (23 août 2005).

## **Chapitre II : Généralités sur l'imidazole**

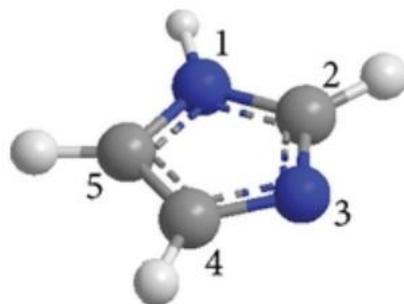
# 1.Introduction

Les composés hétérocycliques sont considérés comme l'une des classes vitales de composés organiques. On les trouve dans de nombreux composés biologiques, telles que l'ADN, l'ARN, la chlorophylle, l'hémoglobine, les vitamines. bien d'autres contiennent le noyau hétérocyclique dans le squelette majeur. [1].La structure des hétérocycles est essentiellement composée d'éléments autres que le carbone, où les plus fréquents sont l'oxygène, l'azote et le soufre. [2]Ces composés sont organisés en fonction de la taille de la structure cyclique (nombre total d'atomes) et les hétéroatomes présents dans leurs structures, qui ont un fort impact sur les propriétés physico-chimiques. Les composés hétérocycliques ont joué un rôle vital dans le métabolisme des cellules vivantes. Un grand nombre d'entre eux sont des composés hétérocycliques à cinq et six membres ayant un à trois hétéroatomes dans leur noyau. [4].

Parmi les diverses applications, les composés hétérocycliques ont un rôle actif considérable en tant que médicaments antibactériens, antiviraux, antifongique, anti-inflammatoires et antitumoraux...[3] Spécifiquement, les hétérocycles à cinq chaînons constituent un groupe ayant un large spectre d'activités biologiques. Cette classe se présente dans la nature en tant que constituants des acides nucléiques, certains acides aminés importants, les alcaloïdes et les hormones. Les membres de ce groupe tels que le pyrazole, l'imidazole, l'oxazole, le triazole, le thiadiazole, l'oxadiazole, le thiazole sont des agents antibactériens et antifongiques particulièrement importants. [5]. Dans ce travail de thèse, on s'est concentré sur l'imidazole.

## 2. Imidazole :

Le nom "imidazole a été inventé en 1887 [6] par le chimiste allemand Arthur Rudolf Hantzsch (1857-1935). C'est un composé hétérocyclique aromatique à cinq membres, ayant une formule molaire de  $C_3N_2H_4$ . Il est classé comme un diazole ayant un atome d'azote non adjacent. [7]. Son nom systématique est le 1, 3-diazole [8]



**Fig. 1 :** Structure de l'imidazole

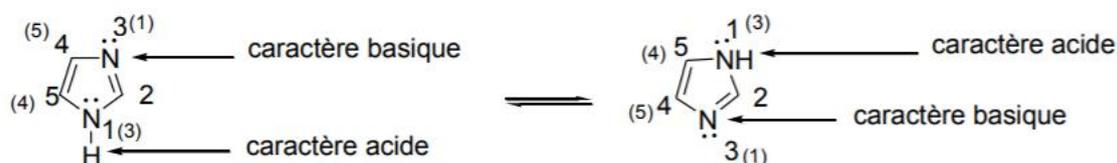
Ce cycle peut être trouvé dans plusieurs composés naturels, tels que les alcaloïdes. Il est également présent dans des blocs de construction biologiques importants (par exemple l'histidine) et des médicaments. Par exemple, les dérivés d'imidazole présentent diverses activités pharmacologiques en tant qu'agents antiviraux, anti-inflammatoires, analgésiques, antidépresseurs, antifongiques, antibactériens et anticancéreux. Dans les milieux biologiques, l'imidazole et l'imidazolate agissent comme ligands du cation  $Zn^{2+}$  et leurs complexes constituent la partie principale des sites actifs d'une grande classe de métalloenzymes, impliqués dans des processus physiologiques fondamentaux [9] tels que la respiration et la photosynthèse [10]. D'autre part, les complexes entre  $Zn^{2+}$  et l'imidazole sont des sous-unités de zéolites imidazolates (ZIF), construites à partir d'unités tétraédriques formées par un ion métallique bivalent ( $M^{2+} = Zn^{2+} / Co^{2+}$ ) lié à quatre anions imidazolates [11,9]. Les ZIF montrent une grande stabilité, une grande diversité structurale et une grande porosité conduisant à d'importantes applications industrielles, y compris la capture, le stockage et la séquestration sélective des gaz (par exemple, le  $CO_2$ ) [10, 11]. Les dérivés de l'imidazole sont également utilisés comme inhibiteurs de corrosion [12]

### **3. Les propriétés chimique et physique de l'imidazole**

L'imidazole (1,3-diaza-2,4-cyclopentadiène) est un système cyclique à cinq chaînons avec trois carbones et deux azotes dans les positions 1 et 3. C'est un composé aromatique ce qui lui confère une très grande stabilité thermique, il ne se décompose qu'à partir de  $500^\circ C$ . Il est toutefois aussi stable que le 1,3-thiazole, et moins stable que le benzène. Il existe sous deux formes tautomères équivalentes, car l'atome d'hydrogène peut être situé sur l'un ou l'autre des deux atomes d'azote [13, 14].

Ce composé possède également un caractère amphotère, c'est-à-dire qu'il peut agir en tant qu'acide ou que base. Il possède un caractère basique assez fort (pKa de l'acide conjugué

= 7.0) et un caractère acide faible (pKa= 14.5). C'est un composé fortement polaire (un dipôle de 3,61D).



**Fig. 2 :** Caractère amphotère de l'imidazole

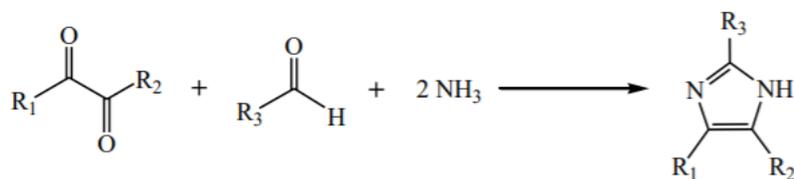
La solubilité de l'imidazole est élevée en milieu polaire et basse en milieu nonpolaire. À température ambiante, il est très soluble dans l'eau ( $\approx 750$  g/L) et sa température d'ébullition est très élevée (256 °C) en raison de sa forte propension à faire des ponts hydrogène pour former une association linéaire de molécule. [15, 16]

#### 4. Méthodes de synthèse de l'imidazole

Il existe plusieurs méthodes rapportées dans la littérature pour la synthèse d'imidazoles telles que :

##### 4.1 Réaction de Debus-Radziszewsk

La première synthèse de l'imidazole a été réalisée par Debus en 1858 [17]. Cette réaction est la synthèse d'un dérivé d'imidazole par la cyclo-condensation d'un  $\alpha$ -dicétones (glyoxal), d'un aldéhyde et de deux équivalents d'ammoniac sec dans de l'alcool. Puis en 1882 Radziszewskia a complètement développé un mécanisme pour obtenir des imidazoles 2,4,5-trisubstitués. la synthèse d'imidazoles tétra 1, 2, 4, 5 substitués, implique l'utilisation d'une amine primaire en plus des réactifs standards.[18]

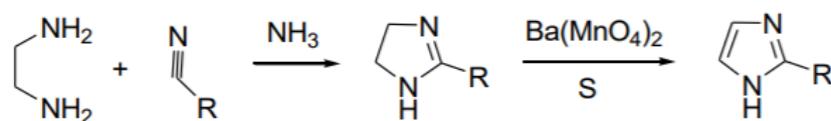


**Fig. 3 :** Réaction de Debus-Radziszewski

##### 4.2 Synthèse de Knapp et Coll

La conversion d'imidazoline préparé par la condensation du 1,2-éthylènediamine sur un alkyle nitrile, en imidazole ce fait sous l'action d'un réactif oxydant. Knapp et coll [19] ont

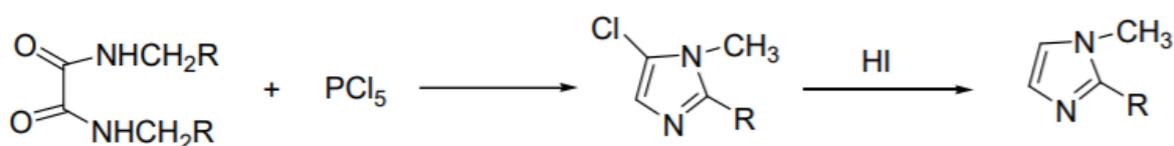
soumis l'imidazoline obtenue à une réaction de déshydrogénation par le manganate de baryum ( $\text{BaMnO}_4$ ) et en présence de soufre.



**Fig. 4 :** Synthèse de l'imidazole à partir de 1,2-éthylènediamine et d'un alkyle nitrile

### 4.3 Synthèse de WALLACH

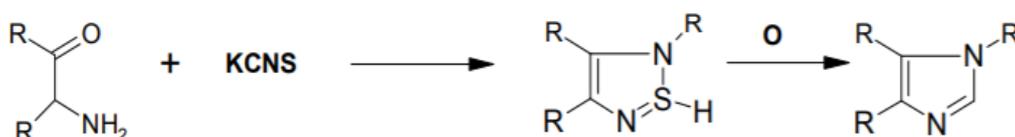
Wallach [20] a rapporté que lorsque N, N- diméthylloxamide est traité avec du pentachlorure de phosphore, on obtient un composé contenant du chlore qui, par réduction avec l'acide iodhydrique, donne le N-méthyl imidazole. Dans les mêmes conditions, le N, N- diéthylloxamide est converti en un composé de chlore qui, par réduction, donne le 1-éthyle-2- méthylimidazole. [21]



**Fig. 5 :** Réaction de Wallach

### 4.4 Synthèse de Marckwald

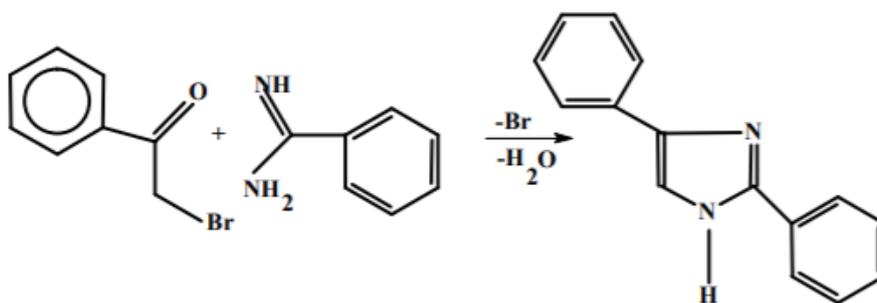
La préparation de 2-mercaptoimidazoles à partir d'un  $\alpha$ -aminocétone ou d'aldéhyde et de thiocyanate de potassium est utilisée pour la synthèse d'imidazoles 2-thiol substitués. Le soufre peut être facilement éliminé par divers procédés d'oxydation pour donner les imidazoles désirés.[22,23]



**Fig. 6 :** Réaction de Marckwald

### 4.5 A partir d'une cétone $\alpha$ -halogénée

L'interaction entre une amidine et une cétone  $\alpha$ -halogénée conduit à la formation d'un cycle imidazolique. Cette méthode a été appliquée pour la synthèse de 2,4 - ou 2,5 - biphenyle imidazole.[24]



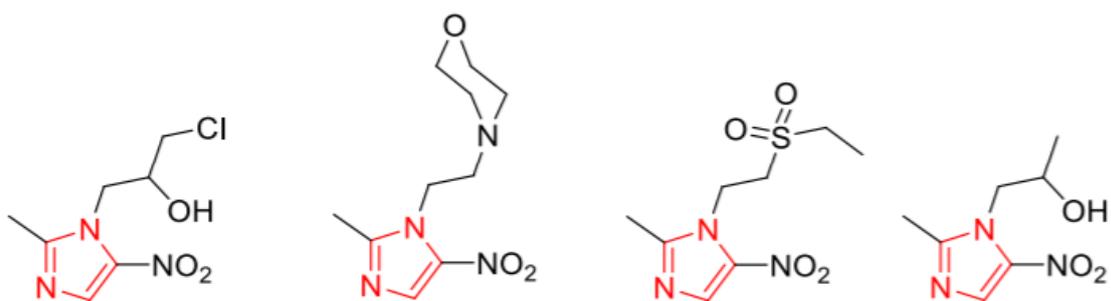
**Fig. 7 :** Synthèse de l'imidazole à partir d'une cétone  $\alpha$ -halogénée

## 5. Intérêt biologique des dérivés de l'imidazole

Les dérivés imidazoles sont des composés hétérocycliques bien connus et courants, ils ont une caractéristique importante d'une variété d'agents médicinaux. Dans le domaine thérapeutique, les imidazoles constituent un groupe important de médicaments. Un grand nombre des fongicides actuellement utilisés en clinique sont à base de l'imidazole, notamment le clotrimazole, l'éconazole, l'isoconazole. De même, un nombre important d'agents antiprotozoaires listés dans les pharmacopées actuelles sont des dérivés d'imidazole. Le benzonidazole, le metonidazole, le tinidazole et le groupe nimorazole anhydre d'imidazole sont largement utilisés comme antihypertenseurs. [25] L'incorporation du noyau d'imidazole, qui est un pharmacophore biologiquement accepté dans les composés médicinaux, a fait de lui un noyau hétérocyclique polyvalent possédant un large spectre d'activités biologiques [26] :

### 3.1 Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antibactériens

Le développement d'agents antibactériens pour traiter des infections, a été l'une des avancées médicales les plus notables du siècle passé. Le métronidazole, l'ornidazole, le secnidazole, le nimorazole et le tinidazole sont des médicaments à base de nitroimidazole couramment utilisés pour traiter des maladies causées par des protozoaires et des bactéries anaérobies. En particulier, le métronidazole structurellement simple en tant que composé synthétique efficace introduit en 1960 possède de fortes efficacités inhibitrices contre les bactéries anaérobies à Gram négatif telles que *Helicobacter Pylori* et les protozoaires tels que *Giardia*, *Lambliia* et *Entamoebahistolytica*. Il y a d'autres structures de médicaments antibactériens usuels à base d'imidazole comme les dérivés de 5-(nitro/bromo)-styryl-2-benzimidazole [27] et les dérivés de 4-(2,6-dichlorobenzoyloxy) phényl imidazole synthétisés par Lu et al. Ils sont criblés pour leur activité antibactérienne in vitro contre *S. aureus*, *E. coli*, *S. pneumoniae* et *S. pneumoniae* résistante à la pénicilline. [28]

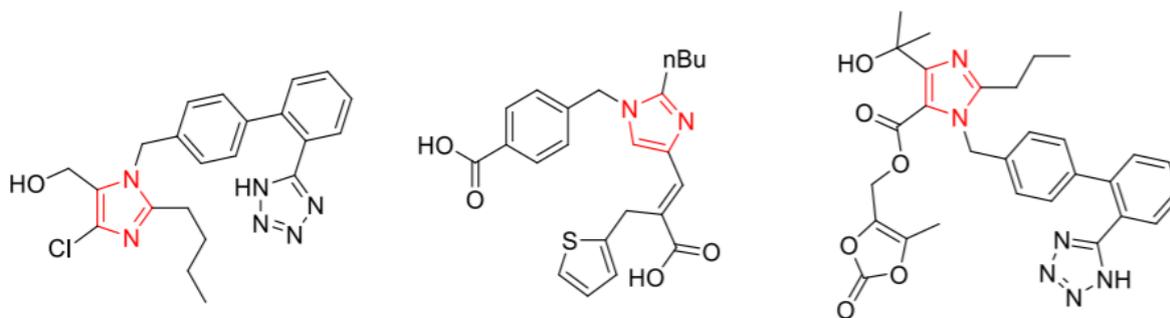


**Ornidazole Nimorazole Tinidazole Secnidazole**

**Fig. 8 :** Quelques structures de médicaments antibactériens usuels

### 3.2 Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents anti-hypertensifs

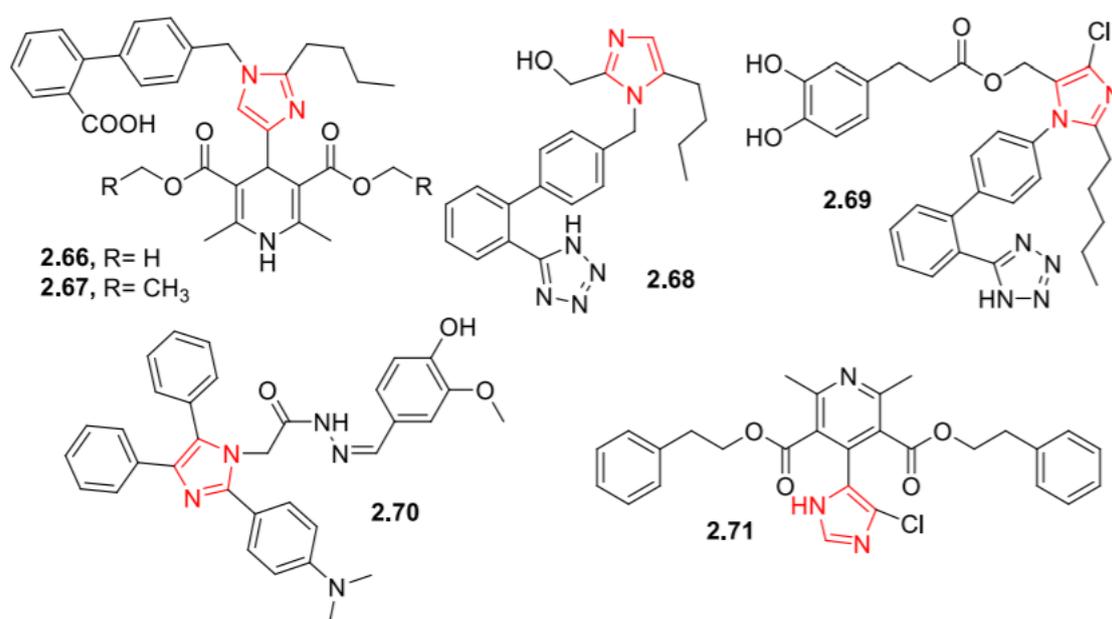
L'hypertension est un facteur de risque majeur de crise cardiaque, d'insuffisance cardiaque et de maladie artérielle périphérique. Le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs avec des effets curatifs plus élevés et un effet secondaire inférieur est tout à fait nécessaire. Le premier antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1), lancé avec succès en 1995, l'éprosartan, commercialisé en 1997 [29], est généralement mieux toléré que les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, en particulier chez les personnes âgées. L'olmésartan, lancé en 2002 [30], est également une sorte d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Il agit en bloquant l'action de certaines substances naturelles qui resserrent les vaisseaux sanguins. Il a été rapporté que le losartan [31], l'éprosartan et l'olmésartan sont devenus les 200 médicaments les plus vendus dans le monde ces dernières années.



**Losartan Eprosartan Olmesartan**

**Fig. 9:** Médicaments à activité anti-hypertensive à base d'imidazole

Ces médicaments commercialisés avec succès entraînent un effort croissant pour découvrir de nouveaux agents antihypertenseurs à base d'imidazole avec un bon effet curatif, un long temps d'action et une faible toxicité. Les structures des composés anti-hypertensifs à base d'imidazole sont représentées sur la figure suivante :



**Fig. 10:** Quelques nouveaux agents anti-hypertensifs.

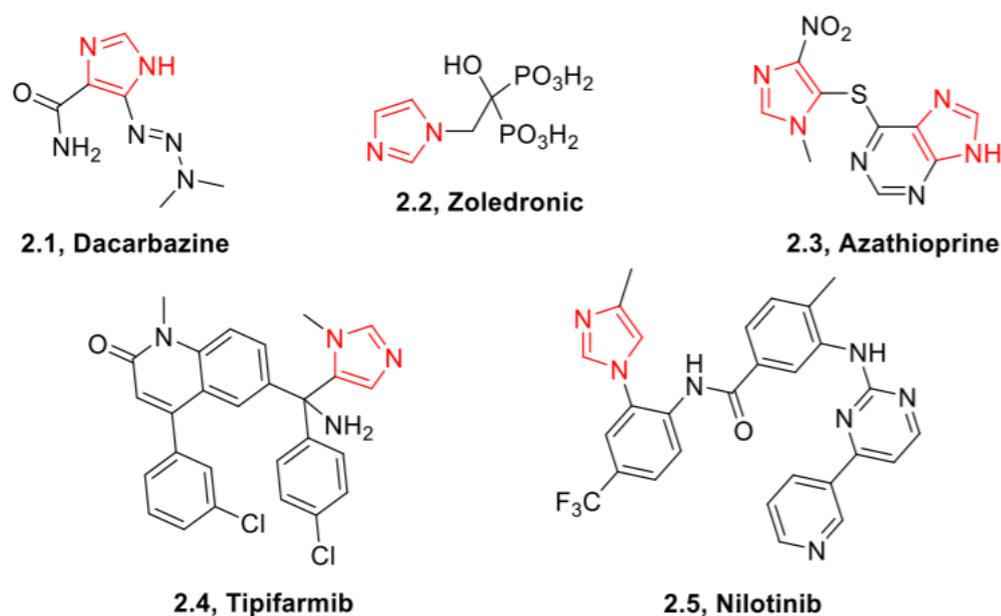
### 3.3 Imidazoles en tant qu'agents anticancéreux

Le cancer est une classe de maladies dans lesquelles une cellule ou un groupe de cellules présentent une croissance incontrôlée [32]. Le développement de cette maladie, qui dans la plupart des cas reste fatale, est dû à certains facteurs "cancérogènes" qui peuvent être génétiques, environnementaux (virus, irradiation, pollution, ondes électromagnétiques, exposition au soleil, etc.) et/ou relatifs au mode de vie (tabac, alcool, alimentation, surpoids, etc.).

L'anneau d'imidazole fait partie de certains médicaments antitumoraux tels que la dacarbazine [amide d'acide 5- (3,3-diméthyl-1 -triazényl) imidazole-4-carboxylique] et l'imuran [6- (1-méthyl-4-nitroimidazolyl-Thio) - purine] ainsi que la 1-carboxyméthyl-2-iminoimidazolidine (cyclocreatine) qui inhibe la croissance tumorale [33].

L'anneau imidazole contenant deux atomes d'azote et un squelette conjugué  $\pi$  confère à ses dérivés des interactions faibles avec l'ADN par des liaisons  $\pi$ - $\pi$  et des liaisons

hydrogène, ceci est utile pour améliorer l'efficacité anticancéreuse. D'autre part, les composés portant des hétéroatomes tels que l'azote, le soufre et l'oxygène pourraient augmenter l'interaction des complexes en formant des liaisons hydrogène avec l'ADN et ainsi rompre la double hélice de l'ADN [34]. La stratégie qui combine le cycle imidazole avec des groupes contenant des hétéroatomes dans un seul composé s'est avérée efficace pour générer des composés anticancéreux avec une amélioration synergique via des interactions avec l'ADN [35] on peut citer, par exemple, les 4- nitroimidazoles (dacarbazine et azathioprine), et autres acides zoledronic, tipifarnib, et nilotinib qui ont prouvé leur utilité en chimiothérapie



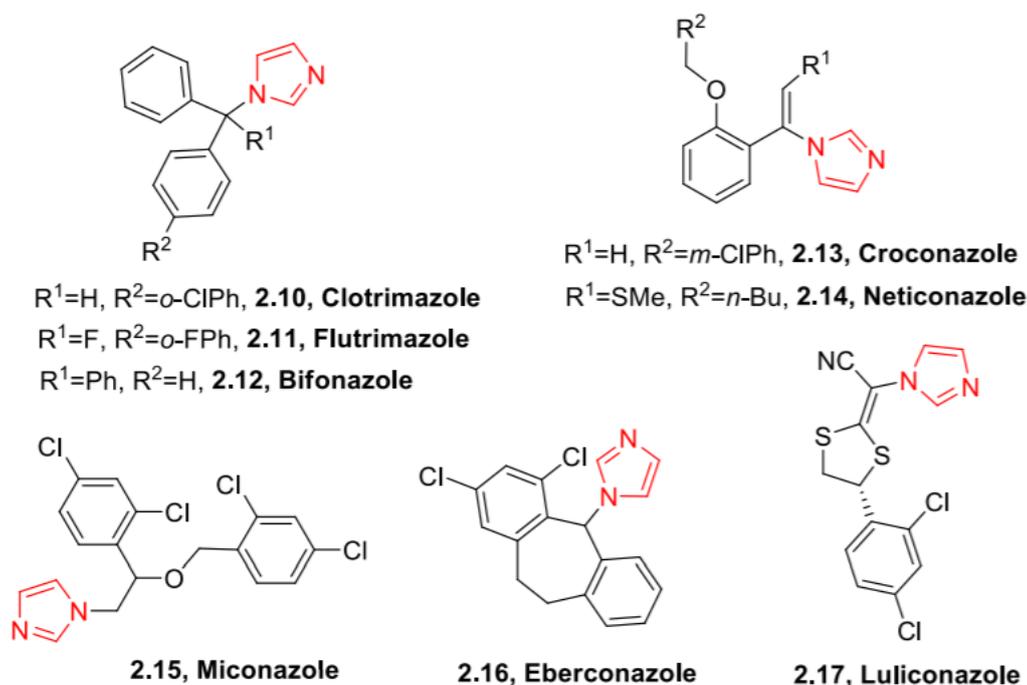
**Fig. 11:** Quelques agents anticancéreux dérivés de l'imidazole

D'autre part la potentialité anticancéreuse des complexes métalliques à base d'imidazole a incité les chercheurs à participer à leur développement. Depuis l'utilisation clinique du cis-platine, le premier médicament anticancéreux supramoléculaire à base de métal noble, les développements de supramolécules à base de métaux nobles comme agents anticancéreux efficaces sont devenus de plus en plus actifs dans la découverte de médicaments. [36, 37] Actuellement, les complexes de platine sont les plus utilisés. Ils pourraient traiter efficacement de nombreux types de cancers comme le cancer du sein, colorectal, carcinome ovarien et métastatique. [38, 39]. Les complexes supramoléculaires d'argent (I) ont également été très bien étudiés ces dernières années pour leur activité anticancéreuse [40, 41]. Des complexes de métaux non-nobles se sont également révélés

posséder une potentialité considérable dans le traitement des cancers. Le cuivre joue un rôle crucial dans les organismes en raison de sa disponibilité endogène. Beaucoup de complexes de cuivre avec moins d'effets secondaires ont été exploitées de manière exhaustive en tant qu'agents anticancéreux potentiels. [42, 43], comme les nitroimidazoles et leurs complexes de cuivre (II) qui ont été confirmés capables d'augmenter la sensibilité aux cellules cancéreuses. [44, 45]

### 3.4 Les dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antifongiques

Les composés azotés tels que les imidazoles et les triazoles sont la première classe d'agents antifongiques synthétiques [46]. On considère généralement que l'anneau d'imidazole pourrait efficacement se coordonner avec l'ion de fer (II) de l'Hème pour empêcher la biosynthèse de l'ergostérol, inhibant ainsi la croissance des champignons. Les structures de certains médicaments antifongiques à base d'imidazole sont présentées à la Figure 12



**Fig. 12 :** Quelques agents antifongiques à base d'imidazole

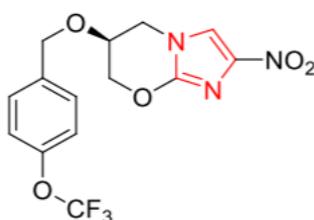
Le clotrimazole (89a) a été lancé en 1972 [47]. Il a un effet antifongique à large spectre. Depuis, de nombreux efforts ont été déployés pour exploiter de nouveaux agents antifongiques à base d'imidazole. Dès lors, un grand nombre de médicaments antifongiques imidazoles ont été utilisés en clinique, comme le flutrimazole, le bifonazole, le croconazole, l'oxiconazole, le climbazole, le kétoconazole, [48] le miconazole [49] le fenticonazole,[50] le seroconazole et le sulconazole (Tableau I). Certains d'entre eux ont toujours été utilisés dans

les thérapies antifongiques en première ligne. En particulier, de nouveaux types de médicaments antifongiques (luliconazole et eberconazole) ont été commercialisés en 2005. Ils sont principalement utilisés pour le traitement de maladies contagieuses de la peau (Candidose cutanée).[41] Tous ces médicaments ont démontré leur grande potentialité en tant qu'agents antifongiques. Cependant, avec l'utilisation répandue des médicaments antifongiques actuels, la recherche d'imidazoles structurellement nouveaux avec des résistances plus efficaces, moins toxiques et moins nombreuses reste une tâche très difficile et a suscité un grand intérêt pour la chimie médicinale. [52, 53] D'autres modifications structurelles sur ces médicaments cliniques azoliques caractéristiques avec l'espoir d'augmenter la puissance antifongique et la sélectivité ainsi que d'améliorer la biodisponibilité ont été réalisées.

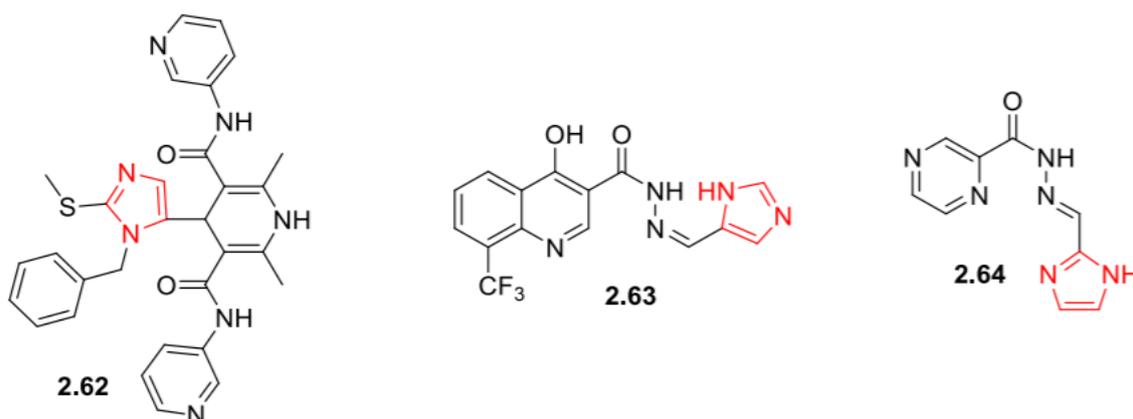
En dehors de la recherche des modifications de squelette structurales à base imidazoles, des nouvelles molécules ayant de bonnes activités antifongiques ont été développés. [54, 55]. Comme les N-alkyl imidazoles qui sont capables d'exercer une interaction plus forte avec les résidus d'acides aminés des enzymes cibles.

### 3.5 Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antituberculeux

La tuberculose (TB), en particulier celle causée par le *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) est devenue l'une des maladies les plus répandues dans le monde. Il existe certains agents anti-infectieux cliniquement disponibles tels que l'isoniazide et la rifampicine qui ont un effet vital sur le traitement de la tuberculose au cours des dernières décennies. La prévalence globale de la tuberculose résistante aux médicaments, ainsi que de la tuberculose multi-résistante, a donné à ces agents anti-TB traditionnels une efficacité limitée. Malheureusement, aucun nouveau médicament antituberculeux n'a été développé au cours des quatre dernières décennies. Des recherches sur les imidazoles en tant qu'agents antituberculeux sont actives pour synthétiser des médicaments plus efficaces. Néanmoins, Nitroimidazopyran est un agent actif contre mycobactérie latente est en phase avancée d'essais cliniques pour le traitement de la TB. Cela a inspiré de nombreux chercheurs à se consacrer à la recherche de nouveaux agents anti-TB à base d'imidazole. Des composés antituberculeux à base d'imidazole sont représentés sur la figure 13.



## Nitroimidazopyran

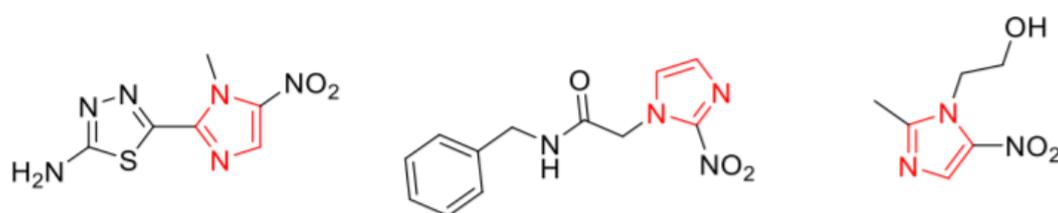


**Fig. 13 :** Structure de quelques nouveaux agents antituberculeux à base d'imidazole.

### 3.6 Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antiparasitaires

Les infections parasitaires telles que la trypanosomiase, la leishmaniose, le paludisme et la maladie de Chagas causée par des aliments ou de l'eau contaminée constituent l'un des problèmes de santé humaine les plus répandus. Dans le cas où les parasites sont des eucaryotes, ils partagent ainsi de nombreuses caractéristiques communes avec les mammifères, ceci rend difficile la mise au point de médicaments efficaces et sélectifs. Malgré les efforts considérables déployés pour la découverte de cibles uniques et sélectives.

De nombreux médicaments utilisés aujourd'hui ont des effets secondaires graves. Les dérivés d'imidazole tels que le mégazol, le benznidazole et le métronidazole sont des agents antiprotozoaires traditionnels. Le mégazol, synthétisé en 1968, est un puissant agent trypanocide, mais a été rejeté en raison de son risque mutagène. Le benznidazole est un médicament important pour la maladie de Chagas. Il a été utilisé dans d'autres maladies parasitaires. Le métronidazole est le seul médicament approuvé par la FDA pour les trichomonas et est actuellement l'agent anti-amibien le plus efficace.[56] Les structures des composés antiparasitaires à base d'imidazole sont représentées sur la figure 14.



**Megazol Benznidazole Metronidazole**

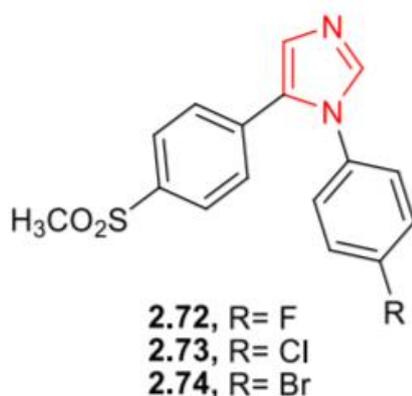
**Fig. 14 :** Structure d'agents anti-protozoaires traditionnels à base d'imidazole.

Dans le processus de développement de médicaments plus sûrs et efficaces contre ces infections à protozoaires, de nombreux agents antiparasitaires à base d'imidazole ont été rapportés. [57, 58] comme le nitro-imidazole, qui exerce son effet antiparasitaire par la production de radicaux libres. Ces radicaux libres sont toxiques pour le microbe et la réduction de nitro est cruciale dans ce processus pour activer le nitro-imidazole. Ainsi la position du groupe nitro joue un rôle important dans l'activité biologique.

### 3.7 Dérives d'imidazoles en tant qu'agents anti-inflammatoires

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire. La fonction première de la réponse inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et de permettre le plus rapidement possible.[59]

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAIDs : Non steroidal anti-inflammatory drugs) sont largement utilisés pour réduire la douleur et l'inflammation. Récemment, de nombreux travaux ont été consacrés à la recherche d'AINS plus efficaces et plus sûrs.[ 60, 61] Les imidazoles, en particulier les triphénylimidazoles, ont suscité un intérêt croissant pour le traitement de la maladie inflammatoire et ont montré une grande potentialité en tant que nouveaux membres des médicaments anti-inflammatoires. [62, 63] Des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) ont été découverts en tant qu'agents utiles pour traiter la douleur aiguë et les maladies inflammatoires chroniques. Les dérivés d'imidazole étaient capables d'inhiber la COX-2 avec une activité élevée vis-à-vis des cellules. La relation structure-activité (SAR) montre que la présence d'un atome d'halogène en position para sur le benzène exerce un impact positif sur la bioactivité, alors le composé dihalogéné en abaisserait l'efficacité. [64]



**Fig. 15** : quelques agents anti-inflammatoires d'halogène (en position para sur le benzène) à base de l'imidazole.

Les triphénylimidazoles ont également montré une activité anti-inflammatoire significative. Spécialement, ils ont montré une excellente puissance antifongique. [65] Par conséquent, ces deux composés pourraient être développés en tant qu'agents anti-inflammatoires et antifongiques bifonctionnels sûrs.

### 3.8 Dérivés d'imidazoles en tant qu'agents antiviraux

Les infections virales sont des parasites qui menacent gravement la santé des êtres humains. Un certain nombre d'analogues de nucléosides sont actuellement utilisés en clinique pour le traitement d'infections virales par inhibition de la réplication virale. Cependant, leur faible solubilité entraîne un défi majeur pour la synthèse de nouveaux dérivés de nucléosides. Par conséquent, un travail important a été fait pour explorer les composés non nucléosidiques comme agents antiviraux et certains imidazoles ont montré de bonnes activités antivirales. [66] [67]. Les structures des composés antiviraux à base d'imidazole sont présentées sur la figure suivante.

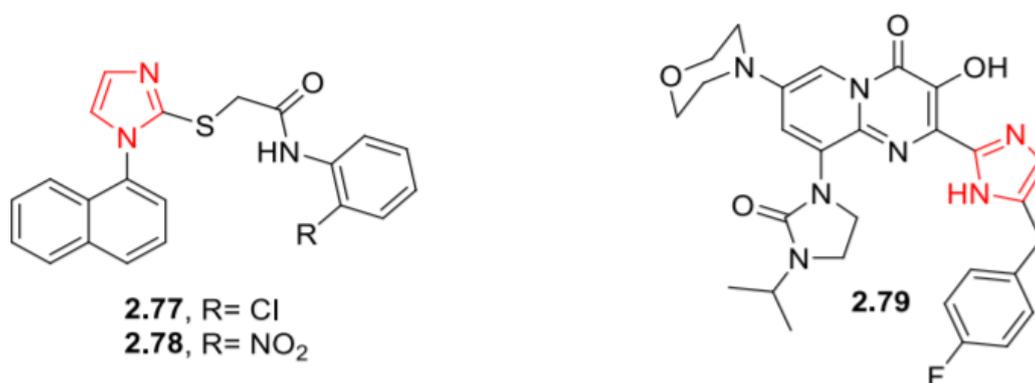


Fig 16 : Quelques molécules à activité antivirale

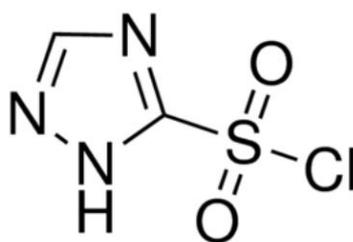


Fig 17 : Structure de Sulfanyltriazole

Sulfanyltriazole est le premier puissant inhibiteur non nucléosidique (NNRTIs non-nucléoside reverse transcriptase inhibitor) avec une activité élevée et une faible toxicité envers les virus d'immunodéficience de type 1 (HIV-1) [68]. Le remplacement du cycle triazole dans le sulfanyltriazole avec un cycle imidazole a donné deux composés présentant des activités anti-VIH1 supérieures à celle du sulfanyltriazole [69].

## Références

- [1] : Abbas Al-Mulla. *J Der Pharma Chemica*, 9(13):141-147, 2017.
- [2] John A. Joule, Keith Mills. *Heterocyclic Chemistry*. Wiley Blackwell; New Jersey , 5th Edition (2010).
- [3] Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo LR, Roma-Rodrigues C, Baptista PV, Fernandes AR. *J Molecules*. 20(9):16852-91.(2015).
- [4] Mukhtyar. S. Saini, Aran Kumar, JayaDwivedi , Rakesh Singh. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)*. Vol 4 No 3. 66-77.(Mar 2013).
- [5] Méndez-Vilas, A. (Editor). *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. Formatex Research Center, (December 2013) Spain.
- [6] Hantzsch, A. and Weber, J. H. *Berichte der deutschenchemischen Gesellschaft*, 20 : 3118–3132. (1887).
- [7] : Purnima Manocha, Dr. SR Wakode, Avneet Kaur, Keshav Anand, Hitesh Kumar. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*. Volume 1; Issue 7; Page No. 12-1; (November 2016).
- [8] :Vijayta Gupta, Vinay Kant. *Science International*, Volume 1 Issue 7, 2013.
- [9] I. Török, P. Surdy, A. Rockenbauer, L. Korecz Jr, G.J. Anthony, A. Koolhaas, T. Gajda, J. *Inorg. Biochem*. 71 (1998).
- [10] I. Tabushi, Y. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* 106-4580, (1984).
- [11] J.T. Edsall, G. Felsenfeld, D.W.S. Goodman, F.R.N. Gurd, *J. Am. Chem. Soc.* 76 3054–3061, (1954).
- [12] S. Xiong, J.L. Sun, Y. Xu, X.D. Yan, *Mater. Sci. Forum* (2016), <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.850.426>.
- [13] A. Bhatnagar , P. K. Sharma , N. Kumar, *Inter. J. Pharm. Tech. Res.* 3(1), 268-282; 2011.

- [14] R. Milcent, F. Chau, « Chimie organique hétérocyclique » ; EDP sciences, p. 524, 2003.
- [15] R. Milcent, F. Chau, « Chimie organique hétérocyclique » ; EDP sciences, p. 526, (2003).
- [16] P. P. Schmidtchen, *Bioorganic Chemistry: Models and Applications*; Ed. Springer Verlag: Berlin, (2000).
- [17] Debus, H. J. *Liebigs Ann. Chem*, 107, 199-208. (1858).
- [18] De Raquel P. Herrera, Eugenia Marqués-López. *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*. Edition John Wiley & Sons. Canada.(2015).
- [19] Hugmeyer, J. L.; Knapp, S.; Shugan, H. *Synthesis*, 489, (1980).
- [20] Wallach, O. *Ber. Dtsch. Chim. Ber*, 14, 420. (1881). /Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolo, F. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 675-679, (1993).
- [21] Anshul Chawla, Ashu Sharma, Anil kumar Sharma. *Der Pharma Chemica*, 4 (1) :116-140, (2012).
- [22] Grimmett, M. R. "Imidazole and Benzimidazole Synthesis"; Ed. Academic Press, (1997).
- [23] Lantos, I.; Zhang, W. Y.; Shiu, X.; Eggleston, D. S. *J. Org. Chem.* 58, 7092. (1993).
- [24] Claude Montignoul, Marie- Josée Richard, Christian Vigne, Louis Giral. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. September/October. Volume 21, Issue 5. Pages 1489-1497.(1984).
- [25] Joule & Mills, *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. 2nd ed. John Wiley & Sons. (2013).
- [26] Pradeep Kumar, P. Radha Krishna, Raju S. Bapi, Supriya Kumar De. *Medicinal Chemistry Research*. Volume 20, Issue 8, pp 1119–1140,(November 2011).
- [27] Kumari Shalini, Pramod Kumar Sharma, Nitin Kumar. *J Der Chemica Sinica*, 1 (3): 36-47, (2010).
- [28] Amita Verma, Sunil Joshi, Deepika Singh. *Journal of Chemistry*. (2013). <http://dx.doi.org/10.1155/2013/329412>.

- [29] Shilcrat, S.C.; Mokhallalati, M.K.; Fortunak, J.M.D.; Pridgen, L.N. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8449-8454
- [30] Zhang L1, Peng XM, Damu GL, Geng RX, Zhou CH. *Journal of Medicinal Research Reviews*; 34(2):340-437. (2014).
- [31] Larsen, R.D. et al. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6391-6394
- [32] SanchitaBaroniya, ZaihraAnwer, Pramod K. Sharma, Rupesh Dudhe, Nitin Kumar. *Journal of Der Pharmacia Sinica*, 2010, 1 (3): 172-182.
- [33] IzabellaKrężel. *Journal of Farmaco*. Volume 53, Issue 5, Pages342-345, (30 May 1998).
- [34] Natalia C. Tansil, Eric Assen B. Kantchev, ZhiqiangGaoa, Hsiao-hua Yu. *Journal of Chemical Communications*. 2011 Feb 7;47(5):1533-5.
- [35] : Chen SB1, Tan JH, Ou TM, Huang SL, An LK, Luo HB, Li D, Gu LQ, Huang ZS. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Volume 21, Issue 3, Pages 1004-1009, (1 February 2011).
- [36] Xuebang Zhang, Wenfeng Li. *Journal of Cellular Physiology*.6(2):303-8, (2012).
- [37] Alice V. Klein, Trevor W. Hambley. *Journal of Chem. Rev.* 109 (10), pp 4911–4920. (2009).
- [38] Gabriel E. Büchel, Iryna N. Stepanenko, Michaela Hejl, Michael A. Jakupec, Vladimir B. Arion, Bernhard K. Keppler. *Journal of Inorganic Chemistry*. 2009, 48 (22), pp 10737–
- [39] Gabriel E. Büchel, Iryna N. Stepanenko, Michaela Hejl, Michael A. Jakupec, Bernhard K. Keppler, Vladimir B. Arion. *Journal of Inorganic Chemistry*. 50(16): 7690–7697. (2011 Aug 15).
- [40] Youngs WJ1, Knapp AR, Wagers PO, Tessier CA. *Journal of Dalton transactions*.41(2):327-336. (2012 Jan 14).
- [41] Monteiro DC, Phillips RM, Crossley BD, Fielden J, Willans CE. *Journal of Dalton transactions*. 41(13):3720-3725. (2012 Apr 7).doi: 10.1039/c2dt12399a.
- [42] Tardito S, Marchiò L. *Journal of Current Medicinal Chemistry*. 16(11):1325-1348. (2009).

- [43] Tabassum S1, Khan RA, Arjmand F, Juvekar AS, ZingdeSM.. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 45, Issue 11, Pages 4797-4806, (November 2010).
- [44] Liu K, Zhu HL. *Journal of Anti-cancer agents in medicinal chemistry*.11(7):687-691. (2011 Sep).
- [45] Wen-Tai Zhang,aCheng-He Zhou,a, Qing-Gang Jia. *Acta Crystallogr Sect E*. (2011). doi:10.1107/S160053681100256X.
- [46] Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, Gadhwe S. *Journal of Bioorganic & medicinal chemistry*. 20(19):5678-5698.(2012 May 9).
- [47] Mahmoud Ghannoum, John R. Perfect. *Antifungal Therapy*. 2009. Edition CRC press.
- [48] G.E. Piérard, V. Vroome, M. Borgers, Geert Cauwenbergh. *Journal of Current Topics in Pharmacology*, 10(1):59-65. (January 2006).
- [49] Piérard GE1, Hermanns-Lê T, Delvenne P, Piérard-Franchimont C. *Journal of Expert OpinPharmacother*.13(8):1187-1194. (2012 Jun).
- [50] Veraldi S, Milani R. *Journal of Drugs*. 68(15):2183-2194. (2008).
- [51] Koga H1, Nanjoh Y, Makimura K, Tsuboi R. *Journal of Medical Mycology*, 47(6):640-7. (2009).
- [52] Ren Y, Zhang L, Zhou CH, Geng RX. *Journal of Med chem* 4: 640-662.(2014).
- [53] Clemens Lamberth, Stephan Trah, Sebastian Wendeborn, Raphael Dumeunier. *Journal of Bioorganic & medicinal chemistry*. Volume 21, Issue 1, Pages 127-134.(1 January 2013).
- [54] Marona H, Szkaradek N, Karczewska E, Trojanowska D, Budak A, Bober P, Przepiórka W, Cegla M, Szneler E. *Journal of Archiv der Pharmazie*, 342(1), pages 9-18. (2009 Jan).
- [55] : Saiz-Urra L, Racero JC, Macías-Sánchez AJ, Hernández-Galán R, Hanson JR, Perez-Gonzalez M, Collado IG. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(6), 2420-2428. (2009 Mar 25).
- [56] Shailendra Singh, Neelam Bharti, Prabhu P Mohapatra. *Chem. Rev.* 109 (5), pp 1900–1947. (2009).
- [57] Sánchez-Moreno M, Gómez-Contreras F, Navarro P, Marín C, Ramírez-Macías I, Olmo F, Sanz AM, Campayo L, Cano C, Yunta MJ. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 67(2). 387-397. (December 2011).
- [58] Sánchez-Moreno M, Gómez-Contreras F, Navarro P, Marín C, Olmo F, Yunta MJ, Sanz AM, Rosales MJ, Cano C, Campayo L. *J Med Chem*. 55(22), 9900-9913.(2012 Nov 26).

- [59] Bernard Weill, Frédéric Batteux. Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck (16 février 2015).
- [60] Yu XM, Ramiandrasoa F, Guetzoyan L, Pradines B, Quintino E, Gadelle D, Forterre P, Cresteil T, MahyJP, Pethe S. *Journal of ChemMedChem*. 7(4), 587-605.(2012 Apr).
- [61] :P.Raghavendra, G.Veena, G.Arun Kumar, E.Raj Kumar, N.Sangeetha, B.Srivennela, S.Smarani, H.Praneeth Kumar and R.Suthakaran. *Journal of Rasayan Journal of Chemistry*. 4(1), 91-102. (January 2011).
- [62] : Scior T, Domeyer DM, Cuanalo-Contreras K, Laufer SA. *Journal of Current Medicinal Chemistry*, 18(10), 1526-39. (2011).
- [63] : Assadieskandar A, Amini M, Salehi M, Sadeghian H, Alimardani M, Sakhteman A, Nadri H, Shafiee A. *Journal of Bioorganic & medicinal chemistry*, 20(24), 7160-7166. (2012 Dec 15).
- [64] : Che H, Tuyen TN, Kim HP, Park H. *Journal of Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 20(14), 4035-4037. (2010 Jul 15).
- [65] : Asif Husain, Sushma Drabu Nitin Kumar. *Journal of Acta Pol Pharm*. 66(3). 243-248. (2009 May-Jun).
- [66] : Basu A, Jasu K, Jayaprakash V, Mishra N, Ojha P, Bhattacharya S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(6), 2400-2407. (2009 Jun).
- [67] : Edwards TG, Koeller KJ, Slomczynska U, Fok K, Helmus M, Bashkin JK, Fisher C. *Journal of Antiviral Research*. 91(2), 177-186. (2011 Aug).
- [68] : Pek Chong, Paul Sebahar, Michael Youngman, Dulce Garrido, Huichang Zhang, Eugene L. Stewart, Robert T. Nolte, Liping Wang, Robert G. Ferris, Mark Edelstein, Kurt Weaver, Amanda Mathis, Andrew Peat. *J. Med. Chem*. 55(23), pp 10601–10609, (2012).
- [69] : Zhan P, Liu X, Zhu J, Fang Z, Li Z, Pannecouque C, Clercq ED. *Journal of Bioorganic&MedicinalChemistry*. V 17(16), Pages 5775-5781.(15 August 2009).



## **Chapitre III : Résultats et discussions**

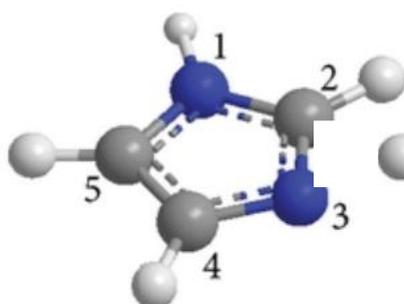
# 1.Introduction

Historiquement, la conception moléculaire assistée par ordinateur s'est concentrée sur l'identification, l'optimisation et la diminution du taux des candidats au développement de médicaments. Des nombreuses stratégies innovantes ont été développées pour améliorer les affinités des médicaments à des récepteurs spécifiques. Telle que la méthode [1] QSAR, L'analyse des relations quantitatives structure-activité est un domaine de recherche informatique qui construit des modèles d'activité biologique en utilisant les propriétés physicochimiques d'une série de composés. L'hypothèse sous-jacente est que les variations de l'activité biologique au sein d'une série de structures similaires peuvent être corrélées avec les changements des caractéristiques moléculaires mesurées ou calculées des molécules.[2]

Ces méthodes ont évolué sur une période de 30 ans, passant d'un modèle de régression simple comportant quelques variables électroniques ou thermodynamiques à une discipline importante appliquée à un large éventail de problèmes.[3] Le filtrage de grands ensembles de composés générés par des techniques combinatoires ou autres, est une question centrale de la conception de bibliographique [4]. Au cours du processus de découverte de médicaments, les chimistes étudient les impacts des paramètres physicochimiques par rapport aux propriétés biologiques et aux caractéristiques structurales liées aux drug-likeness (drugabilité) en utilisant des filtres chimiques basés sur la structure computationnelle. Par conséquent, les limites de chaque paramètre physicochimique et l'exclusion des caractéristiques chimiques indésirables doivent être prises en compte. L'objectif est de différencier les médicaments potentiels de haute qualité et les composés qui ne le sont pas.[5], La méthode la plus rapide pour évaluer les drugabilité d'un composé consiste à appliquer des « règles ». Ces règles constituent un ensemble de lignes directrices pour les propriétés structurales des composés qui ont une plus grande probabilité d'être bien absorbés après l'administration orale. Parmi ces règles, la règle de veber, ou encore celle de Lipinski qui a été publiée en 1997, est basée sur les profils physicochimiques des médicaments de phase II [6], la règle de Lipinski reconnaît la nécessité d'équilibrer les forces qui permettent à une molécule d'être à la fois suffisamment hydrophile pour se dissoudre correctement dans les milieux aqueux et suffisamment lipophile pour pénétrer dans des environnements plus hydrophobes.

Dans cette contribution, nous étudions une série de 31 dérivés d'imidazole rapportés par Olson et al [7] en 1994. Ces composés sont connus pour agir en tant que bloqueurs des récepteurs couplés aux protéines AT1 G de l'angiotensine II. Ils sont spécifiés dans la figure 1

et le tableau 1. Il existe une grande diversité structurelle et de l'activité biologique dans la série sélectionnée. Ces composés correspondent à des dérivés d' amino méthyle et d'acylméthylimidazole. Les composés 1 à 26 possèdent des groupes biphenyltétrazole et imidazole, alors que les composés 27 à 31 possèdent des unités biphenyl-N-acylsulfonamides et imidazole. Comme indiqué dans yahiro et al [8], des études cliniques et expérimentales ont montré que ces composés n'avaient pas les mêmes effets et que leur action différente pouvait être due à de petites différences de structure moléculaire. Les effets différentiels spécifiques à la classe et à la molécule de ces bloqueurs ont des résultats cliniques évidents. De tels effets, au niveau moléculaire, ne sont pas encore correctement évalués et ils méritent d'être étudiés en utilisant des méthodes chimiques quantiques.



**Im**

**Compound 1-10**

**Compound 11-26**

**Compound 27-31**

**Fig. 1** : Structure chimique de l'imidazole et de ses dérivés à l'étude. Pour l'imidazole, nous donnons également la numérotation des atomes utilisée dans les tableaux 2 et 4. Pour les dérivés d'imidazole, les substituants sont spécifiés dans le tableau 1.

**Tableau 1** : Structures chimiques des molécules à l'étude. Nous donnons également la définition de X, L, R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> des composés (Fig. 1).

N°	X	R	R <sub>2</sub>	L	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
1	H	H	H	H	H	H
2	-NHCO <sub>2</sub> -tBu	H	H	H	H	H
3	-N(CH <sub>2</sub> Ph)CO <sub>2</sub> -t-Bu	H	H	H	H	H
4	-N(CH <sub>2</sub> Ph)CO <sub>2</sub> -i-Bu	H	H	H	H	H
5	-NHCOCH(Ph) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H
6	-N(CH <sub>2</sub> Ph)COCH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	H	H
7	-N(CH <sub>2</sub> Ph)CONHPh	H	H	H	H	H
8	-N(n-Pn) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H
9	-N(CH <sub>2</sub> Ph)-n-Bu	H	H	H	H	H
10	H	Benzoyl	H	H	H	H
11	H	Cyclopropylcarbonyl	n-Pr	CH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> H
12	H	2-methoxyphenyl	n-Pr	CH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> H
13	H	Diphenylacetyl	n-Pr	CH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> H
14	H	2-chlorophenyl	n-Pr	CH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> H
15	H	Phenyl	n-Pr	CH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> H
16	H	4-fluorophenyl	n-Pr	CH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> H
17	H	2-pyrimidinyl	n-Pr	CH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> H

18	H	2-pyridyl	n-Pr	CH2	H	CO2H
19	H	2-pyridyl	n-Bu	CH2	H	CO2H
20	H	2-pyridyl	Et	CH2	H	CO2H
21	F	2-pyridyl	n-Pr	CH2	H	CO2H
22	H	Phenyl	n-Pr	CH2	Me	CO2H
23	H	Phenyl	n-Pr	CH2	Phenyl	CO2H
24	H	2-pyridyl	n-Pr	CH2	H	CH2OH
25	H	2-pyridyl	n-Pr	CH2	H	CO
26	H	2-pyridyl	n-Pr	CO	H	CO2H
27	-N(CH2Ph)COPh	i-BuO	H	H	H	H
28	-N(n-Bu)CO-n-Pr	n-Pr	H	H	H	H
29	4-(2-pyridyl)piperazinyl	c-Pr	H	H	H	H
30	4-(2-pyridyl)piperazinyl	Ph	H	H	H	H
31	4-(2-pyridyl)piperazinyl	n-BuO	H	H	H	H

Les dérivés d'imidazole ont d'abord été pré-optimisés au moyen de la méthode (MM+) (MolecularMechanics Force Field) implémentée dans le package HyperChem (version 8.08). Ensuite, les structures minimisées ont été affinées en utilisant la méthode semi-empirique AM1. Pour les optimisations géométriques, la limite de la norme de gradient est de 0,01 kcal/Å. Par la suite, nous avons modélisé leurs propriétés QSAR en utilisant le module "QSAR Properties" associé à HyperChem (version 8.0.8). Le calcul QSAR a été utilisé pour obtenir la polarisabilité molaire (Pol), la réfractivité molaire (MR), le coefficient de partage octanol / eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume molaire (MV) et la grille surfacique (SAG) MW).

De plus, Molinspiration [9] a été utilisé pour obtenir des paramètres tels que TPSA (surface polaire topologique),  $n_{\text{rotb}}$  (nombre de liaisons rotatives), HBA, HBD. Une analyse de

régression linéaire multiple des descripteurs moléculaires a été effectuée en utilisant la stratégie par étapes de SPSS (version 21 pour Windows) [10].

## **2. Discussions des résultats :**

### **2.1- Études systématiques sur l'imidazole**

#### **2.1.1-Géométrie d'équilibre de l'imidazole**

Les paramètres géométriques optimisés de l'imidazole (Fig1) obtenus à l'aide des méthodes AM1, PM3, B3LYP, PBE0, MP2 et CCSD(T)-F12 sont listés dans le tableau 2. Ce tableau donne également les paramètres semi-empiriques ('SE') structuraux déduits par Csaszar et al. [11] et Piccardo et al. [12] et la structure dérivée de l'analyse du spectre micro-ondes de l'imidazole par Christen et al. [13]. Un examen attentif de ce tableau révèle que, comme prévu. La CCSD(T)-F12 / aug-cc-pVDZ fonctionne assez bien puisque les paramètres géométriques correspondants sont proches de ceux mesurés expérimentalement et semi-empiriques. Par conséquent, ce niveau de théorie peut être utilisé comme référence lorsque les structures expérimentales ne sont pas disponibles pour les composés hétérocycliques. En outre, ce tableau montre que les paramètres géométriques obtenus en utilisant B3LYP en conjonction avec la plus grande base utilisée (c'est-à-dire cc-pVTZ) sont proches des valeurs expérimentales. La technique AM1 fournit également des paramètres d'équilibre relativement bon malgré son faible coût computationnel. Comme on peut le voir dans le tableau 2, les plus grandes déviations (de 0,05 Å) sont pour les distances N4-C5 et pour C2-C3, qui sont surestimées en utilisant AM1. Notez qu'un meilleur accord est trouvé pour les angles dans le plan où les différences entre AM1 et les valeurs expérimentales sont inférieures à 1°. Concernant les valeurs PM3, alors que certaines distances sont légèrement plus proches de l'expérience, de grandes déviations (jusqu'à 4°) peuvent être observées pour les angles. Ceci prouve la fiabilité d'AM1 pour dériver des structures précises pour les dérivés d'imidazole étudiés, alors que la méthode PM3 n'est pas appropriée.

**Tableau2** : Longueur de liaison (en Å) et angles de valence (en degrés) de l'imidazole calculés à différents niveaux de la théorie. Voir (Fig 1) pour la numérotation des atomes. Les paramètres géométriques optimisés de l'imidazole

	B3LYP			PBE0	MP2	CCSD(T)-F12	AM1	PM3	Exp. <sup>a)</sup>	SE <sup>b)</sup>	SE <sup>c)</sup>
	6-31++G	6-311++ G(d,p)	cc-pVTZ	aug-cc- pVDZ	aug-cc- pVTZ	aug-cc- pVDZ					
N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.381	1.367	1.362	1.360	1.362	1.362	1.400	1.393	1.364	1.361	1.362
N <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1.393	1.380	1.376	1.373	1.375	1.378	1.394	1.403	1.384	1.374	1.310
N <sub>4</sub> -H <sub>8</sub>	1.008	1.008	1.005	1.008	1.004	1.004	0.984	0.987	0.994	1.000	1.379
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	1.331	1.312	1.310	1.313	1.310	1.313	1.350	1.348	1.300	1.311	1.363
C <sub>5</sub> -H <sub>9</sub>	1.077	1.080	1.077	1.085	1.077	1.079	1.093	1.092	1.063	1.076	1.374
N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.399	1.378	1.375	1.372	1.374	1.380	1.394	1.393	1.394	1.379	1.001
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.379	1.370	1.367	1.373	1.367	1.370	1.407	1.385	1.353	1.363	1.077
C <sub>2</sub> -H <sub>6</sub>	1.077	1.079	1.077	1.085	1.076	1.078	1.088	1.089	1.063	1.075	1.075
C <sub>3</sub> -H <sub>7</sub>	1.077	1.077	1.075	1.083	1.075	1.077	1.087	1.089	1.063	1.076	1.076
C <sub>3</sub> -N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	107.5	107.2	107.2	107.4	107.2	107.2	106.7	108.9	107.0	107.0	105.0
C <sub>3</sub> -N <sub>4</sub> -H <sub>8</sub>	126.0	126.3	126.3	126.2	126.2	126.3	126.3	125.0	126.3	126.2	126.2
N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	111.0	111.5	111.6	111.6	111.5	111.8	111.3	107.7	111.1	111.9	111.9
N <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -H <sub>9</sub>	123.3	122.3	122.4	122.4	122.4	122.3	122.7	126.8	122.6	122.3	122.3
C <sub>2</sub> -N <sub>1</sub> -C <sub>5</sub>	105.7	105.5	105.5	105.3	105.5	105.1	105.8	108.9	106.3	105.0	107.0
N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	110.3	110.6	110.6	110.6	110.6	110.6	110.0	108.8	109.7	110.6	110.6
N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -H <sub>6</sub>	121.0	121.4	121.5	121.5	121.5	121.4	121.4	121.5	122.5	121.5	121.6
N <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub>	105.5	105.1	105.1	104.9	105.1	105.1	106.0	105.7	105.9	105.5	105.4
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -H <sub>7</sub>	132.1	132.6	132.5	132.5	132.5	132.5	131.3	130.3	131.6	132.6	-

<sup>a</sup> Structure déduit par spectroscopie micro-onde . Ref. [11].

<sup>B</sup> Structure semi-empirique. Ref. [12].

°Structure semi-empirique. Ref. [13].

### 2.1.2- Analyse vibrationnelle

Des calculs précis des fréquences anharmoniques des systèmes moléculaires permettent une identification correcte des molécules grâce à l'attribution de leurs spectres expérimentaux RAMAN, IR ou IR lointain. De tels calculs sont également nécessaires pour établir la fiabilité des dérivées des potentiels, c'est-à-dire des champs de force, dans des approches semi-empiriques. Évidemment, ceci est crucial pour des prédictions précises des contributions thermiques aux enthalpies et aux entropies et des propriétés réactives de ces composés en utilisant de telles méthodes. Ici, nous avons utilisé l'approche de la théorie des perturbations du second ordre (VPT2) telle que mise en œuvre dans GAUSSIAN et MOLPRO pour évaluer les fréquences vibrationnelles anharmoniques de l'imidazole isolé. Ces données ont été calculées au moyen de B3LYP / aug-cc-pVDZ, de PBE0 / aug-cc-pVDZ, de MP2 / aug-cc-pVDZ et de CCSD (T) -F12 / aug-cc-pVDZ. Nous avons également estimé les fréquences anharmoniques de l'imidazole en utilisant AM1 et PM3. Les résultats sont énumérés dans le tableau 3 où ils sont comparés aux valeurs expérimentales obtenues par IR lointain [14].

**Tableau 3 :** Les fréquences vibrationnelles anharmoniques (en  $\text{cm}^{-1}$ ) de l'imidazole sont calculées à l'aide des méthodes B3LYP, PBE0, MP2 et CCSD(T)-F12 en conjonction avec la base aug-cc-pVDZ. Nous donnons également leur attribution et les données obtenues en utilisant des approches semi-empiriques AM1 et PM3 et celles obtenues expérimentalement.

N	Sym.	PBE0	B3LYP	MP2	CCSD(T)- F12 <sup>a</sup>	AM1	PM3	Exp. <sup>b</sup>	Attribution
1	A'	3508	3490	3494	3508	3427	3310	3518	N-H stretching
2	A'	3165	3136	3181	3149	3169	2999	3160	C-H stretching
3	A'	3136	3110	3162	3123	3156	2977	3135	C-H stretching
4	A'	3143	3115	3155	3122	3107	2942	3135	C-H stretching
5	A'	1543	1524	1488	1523	1616	1606	1530	C-C stretching
6	A'	1493	1473	1450	1471	1524	1494	1480	C-N stretching
7	A'	1417	1381	1415	1406	1494	1429	1405	C-N stretching
8	A'	1364	1326	1326	1333	1464	1419	1330	C-N stretching

9	A'	1254	1262	1233	1253	1362	1218	1260	C–N stretching
10	A'	1172	1133	1148	1128	1250	1167	1251	C–H in-plane-bending
11	A'	1130	1122	1115	1123	1176	1086	1127	N–H in-plane-bending
12	A'	1081	1070	1069	1072	1110	1037	1074	C–H in-plane-bending
13	A'	1067	1056	1052	1054	1105	996	1055	C–H in-plane-bending
14	A'	847	865	827	923	879	820	890	Ring deformation in-plane-bending
15	A'	715	727	697	886	818	771	866	Ring deformation in-plane-bending
16	A''	930	932	911	825	901	882	930	C–H out-of-plane Bending
17	A''	891	893	873	781	879	844	809	C–H out-of-plane Bending
18	A''	806	812	761	702	855	798	723	N–H out-of-plane Bending
19	A''	669	670	660	655	692	550	668	C–H out-of-plane Bending
20	A''	630	631	627	622	536	505	626	Ring deformation out-of-plane-bending
21	A''	511	522	533	465	452	398	513	Ring deformation out-of-plane-bending

<sup>a</sup> Les fréquences anharmoniques du CCSD(T)-F12 ont été estimées à l'aide de la formule suivante :  $\nu_i(\text{CCSD(T)-F12}) = w_i(\text{CCSD(T)-F12}) + \Delta(\text{anharm})_i$ , où  $\Delta(\text{anharm})_i = \nu_i - w_i$  correspond à la correction anharmonique évaluée au niveau MP2 / aug-cc-pVDZ. Voir les réfs [27,28] pour plus de détails.

<sup>b</sup> Mesures FT-IR. Réf. [14].

### 2.1.3- Analyse orbitale et potentiel électrostatique moléculaire

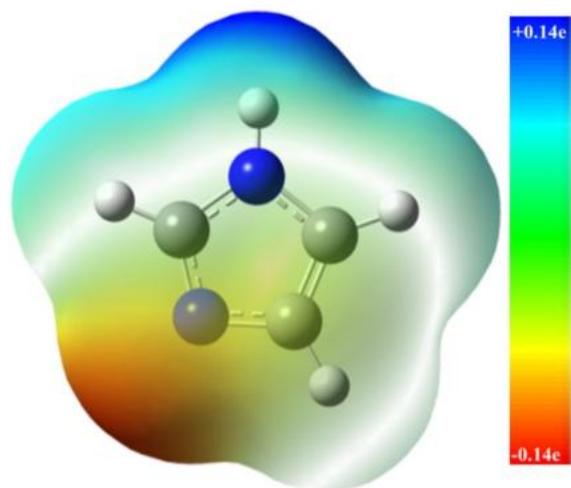
La charge atomique nette est la somme électronique de la population de l'atome et de sa charge nucléaire. Elle est utilisée pour évaluer la réactivité des sites atomiques dans les molécules [24,25]. Un atome avec une charge nette positive devrait constituer un site réactif

lors d'une attaque nucléophile. Par conséquent, un atome avec une charge nette négative est un site réactif vis-à-vis d'une attaque électrophile.[26]

**Tableau 4** : La distribution de la charge NBO d'imidazole. Voir la figure 1 pour la numérotation des atomes.

Atomes	B3LYP/cc-pVTZ	AM1	PM3
N <sub>1</sub>	-0.083	-0.147	-0.091
C <sub>2</sub>	-0.083	-0.171	-0.146
C <sub>3</sub>	-0.107	-0.170	-0.333
N <sub>4</sub>	-0.458	-0.204	0.325
C <sub>5</sub>	0.164	-0.097	-0.264
H <sub>6</sub>	0.198	0.174	0.135
H <sub>7</sub>	0.208	0.174	0.150
H <sub>8</sub>	0.405	0.250	0.075
H <sub>9</sub>	0.187	0.191	0.148

Le potentiel électrostatique créé dans l'espace autour d'une molécule par sa densité de charge d'électrons s'étend dans l'espace global (les noyaux sont considérés comme des charges ponctuelles). [27,28]. Le MESP est une quantité importante et largement utilisée pour comprendre le comportement en réactivité moléculaire, interactions intermoléculaires, reconnaissance moléculaire, réactions électrophiles, effets de substitution et divers phénomènes chimiques. Il est particulièrement utile en tant qu'indicateur des sites ou des régions d'une molécule sur lequel un électrophile en approche est initialement attiré. Il a également été appliqué à l'étude des interactions impliquant une certaine orientation relative optimale des réactifs, telle qu'entre médicaments et son récepteur cellulaire. [29]



**Fig. 2 :** Carte de surface de potentiel électrostatique moléculaire 3D (MESP 3D) de l'imidazole. Les résultats sont présentés en code couleur, du rouge (le plus négatif) au bleu (le plus positif).

Pour l'imidazole, nous avons effectué une analyse de population de NBO. [30] Nous avons également cartographié sa MESP 3D. Les données correspondantes sont répertoriées dans le tableau 4 et montrées dans la figure 2. Cette figure montre que ce MESP présente une région caractérisée par une couleur rouge (potentiel électrostatique négatif) autour de l'atome d'azote N1. Cela indique une zone de charge négative en excès permettant des attaques électrophiles sur cette position. Alors qu'une couleur bleue (potentiel électrostatique positif) peut être observée autour de tous les autres atomes d'imidazole, ce qui indique un déficit en électrons. Ainsi, ceux-ci sont susceptibles d'une attaque nucléophile. L'analyse NBO confirme ces résultats, comme le montre le tableau 4. Ce tableau montre cependant que les charges DFT présentent certaines différences avec celles calculées en utilisant AM1 et PM3.

## 2.2- Relation structure activité :

Pour la série des dérivés d'imidazole (Fig.1), nous avons étudié sept propriétés physicochimiques. Les propriétés impliquées sont : Surface grille (SAG), volume molaire (V), énergie d'hydratation (HE), coefficient de partage octanol / eau (logP), réfractivité molaire (MR), polarisabilité (Pol) et masse moléculaire (MW). Les résultats obtenus avec le logiciel HyperChem 8.0.6 sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5** : Valeurs des descripteurs physicochimiques utilisés dans la régression.

Composés	Surface Grille (Å <sup>2</sup> )	Volume (Å <sup>3</sup> )	Énergie d'hydratation (kcal/mol)	Réfractivité(Å <sup>3</sup> )	Polarisabilité (Å <sup>3</sup> )	Mass (amu)
1	632.27	1125.31	-16.70	126.24	44.06	402.46
2	803.17	1443.20	-19.59	154.32	55.31	517.59
3	865.52	1654.15	-19.84	187.37	66.80	607.72
4	869.55	1613.07	-20.60	182.64	64.97	593.69
5	908.51	1665.54	-22.24	196,56	68.48	611.71
6	917.63	1703.72	-22.07	201,12	70.32	625.73
7	880.78	1655.51	-20.51	200,11	69.84	626.72
8	1061.52	1888.90	-12.52	194,87	71.10	613.85
9	917.55	1629.16	-19.30	181,11	64.24	563.71
10	879.66	1608.00	-19.49	184,15	64.91	590.69
11	751.91	1432.54	-17.59	167,23	59.98	554.65
12	922.57	1647.20	-19.10	186,53	65.46	592.7
13	894.37	1759.87	-20.72	217,50	76.40	680.81
14	881.03	1603.30	-18.73	184,87	64.91	597.12
15	867.91	1562.78	-19.01	180,15	62.99	562.68
16	871.27	1571.05	-18.53	180,28	62.89	580.67
17	829.53	1519.33	-20.79	173,62	61.98	566.77
18	826.42	1531.19	-20.95	176,26	62.69	565.68
19	834.64	1561.59	-20.60	180,86	64.53	579.71
20	782.41	1474.77	-21.15	171,65	60.86	551.65
21	779.97	1500.31	-18.50	176,38	62.60	583.67

<b>22</b>	872.16	1598,30	-18.71	189,57	64.82	576.71
<b>23</b>	892.68	1708.44	-20.29	208,57	72.65	638.78
<b>24</b>	743.64	1464.00	-15.02	176,31	62.61	551.70
<b>25</b>	800.95	1505.82	-12.25	175,33	62.06	549.68
<b>26</b>	808.92	1523.33	-19.23	176,09	62.78	579.66
<b>27</b>	1024.70	1899.10	-11.43	215,56	73.70	708.83
<b>28</b>	1031.72	1945.29	-11.47	219,73	75.53	722.86
<b>29</b>	994.13	1757.99	-9.75	190,81	66.08	642.78
<b>30</b>	885.87	1763.80	-10.53	207,73	71.01	678.82
<b>31</b>	930.84	1780.23	-10.80	198,91	69.33	674.82

La polarisabilité moléculaire d'une molécule caractérise la capacité de son système électronique à être déformé par un champ externe. Elle joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et activités biologiques [15]. La polarisabilité moléculaire influence diverses propriétés globales des composés, telles que leur hydrophobicité [16].

La réfractivité molaire fournit une mesure des propriétés stériques inhérentes à une molécule. [17] La réfractivité molaire est liée non seulement au volume des molécules, mais aussi aux forces dispersives de London qui agissent dans l'interaction réceptrice – médicament. [18] La réfractivité molaire est proportionnelle à la polarisabilité [19].

Le volume moléculaire est considéré comme un paramètre lié à la taille, qui est un facteur déterminant dans l'interaction médicament-récepteur [20], l'absorption du médicament [21] les propriétés de perméabilité [22]. Il est utilisé dans les études QSAR. Il peut être obtenu à partir des volumes de van der Waals [23].

La polarisabilité et la réfractivité molaire augmentent relativement avec le volume et la masse moléculaire du dérivé de l'imidazole étudié (tableau 5). Ce résultat montre un excellent accord avec la relation Lorentz – Lorenz qui donne une réfractivité molaire liée au volume molaire et à la polarisabilité [24]. Cette relation montre que la polarisabilité et la réfractivité

molaires augmentent avec le volume et le poids moléculaire. Par exemple, le composé 28 a de grandes valeurs de polarisabilité (75,53) et de réfractivité molaire (219,73) et ce composé a également des valeurs élevées de poids moléculaire (722,86 amu) et de volume (1945,29 Å<sup>3</sup>). En revanche, le composé 1 est la plus petite molécule de la série des imidazoles étudiés, qui présente une faible polarisabilité (44,06) et une faible réfractivité molaire (126,24).

L'énergie d'hydratation est un facteur clé déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires, et un bon indice prédictif de la disponibilité des molécules dans le milieu biologique. Le calcul de (HE) est basé sur la surface exposée [25,26].

L'énergie d'hydratation la plus importante en valeur absolue (22,24 kcal / mol) est celle du composé 5, mais la plus faible (9,75 kcal / mol) a été obtenue pour le composé 29 (tableau 3). Les molécules polaires sont entourées de molécules d'eau où les liaisons hydrogène peuvent être établies entre la molécule d'eau et les molécules étudiées. Les sites donneurs de protons interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs du proton interagissent avec l'atome d'hydrogène. Le premier correspond au complexe ayant la liaison hydrogène la plus forte. Au moins, ces molécules hydratées sont partiellement déshydratées avant leur interaction. Ces interactions d'énergie faible sont généralement réversibles notamment entre messagers et récepteurs.

### **2.3- Étude quantitative de la relation structure-activité**

Le domaine des relations structure-activité quantitatives (QSAR) porte sur le développement de modèles prédictifs [27] établissant une corrélation de l'activité biologique d'un composé avec ses propriétés physico-chimiques [28]. L'approche quantitative dépend de l'expression d'une structure par des valeurs numériques et relie ensuite ces valeurs aux changements correspondants de l'activité biologique en utilisant des méthodes statistiques.

Une série de 31 dérivés d'imidazole a été utilisée pour la génération de modèles de régression linéaire à l'aide du progiciel SPSS. Différents descripteurs physico-chimiques ont été utilisés en tant que variables indépendantes et ont été corrélés avec l'activité des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (pIC<sub>50</sub>). La matrice de corrélation de Pearson a été réalisée sur tous les descripteurs. L'analyse de la matrice a révélé cinq descripteurs pour le développement des modèles MLR. Les valeurs des descripteurs utilisés dans l'analyse MLR sont présentées dans les tableaux 5 et 7.

La corrélation entre l'activité biologique (IC<sub>50</sub>) et les descripteurs est exprimée par la relation suivante :

$$pIC_{50} = 6.584 + 0.415LogP + 0.021MW - 0.199HBA - 0.010SAG - 0.132Pol$$

$$n = 20; r = 0.954; s = 0.169; F = 28.239; Q = 28.239$$

Les valeurs de la variance de fraction peuvent varier entre 0 et 1. Le modèle QSAR ayant  $r^2 > 0,6$  ne sera considéré que pour la validation. Par exemple, la valeur  $r = 0,954$  et  $r^2 = 0,910$  nous ont permis d'indiquer clairement la corrélation entre différents paramètres (variables indépendantes) avec l'activité biologique des composés.

La valeur F s'est avérée statistiquement significative à un niveau de 95%, puisque la valeur F calculée est supérieure à la valeur tabulée. La valeur positive du facteur de qualité (Q) pour ce modèle QSAR suggère un pouvoir prédictif élevé.

Dans l'équation de  $pIC_{50}$ , les coefficients négatifs de HBA, SAG et Pol expliquent que toute augmentation des accepteurs de liaison H ou de la capacité de polarisation ou de surface des composés entraîne une diminution de l'activité biologique.

**Tableau 6 :** Paramètres de validation croisée

Model	PRESS	SSY	PRESS/SSY	S <sub>PRESS</sub>	R <sup>2</sup> <sub>cv</sub>	R <sup>2</sup> <sub>adj</sub>	6PE
PIC <sub>50</sub>	0.404	4.479	0.090	0.142	0.910	0.878	0.081

Afin de tester la validité du pouvoir prédictif de certains modèles de MLR, on a utilisé la technique leave-one-out (technique LOO). Les modèles développés ont été validés par le calcul des paramètres statistiques suivantes : somme résiduelle prédite des carrés (PRESS), somme totale des carrés déviés (SSY), SPRESS (erreur de carrés prédits), l'erreur prédictive du coefficient de corrélation (PE) et des coefficients de corrélation croisés ( $r^2_{adj}$  et  $r^2_{cv}$ ) (tableau 6).

PRESS (carrés de somme résiduel prédictif) est une bonne estimation de l'erreur prédictive réelle du modèle. Si PRESS est inférieur à la somme des carrés des valeurs de réponse (SSY), le modèle prédit alors mieux que le hasard et peut être considéré comme statistiquement significatif. [29] D'après les résultats présentés dans le tableau 6, le modèle est statistiquement significatif.

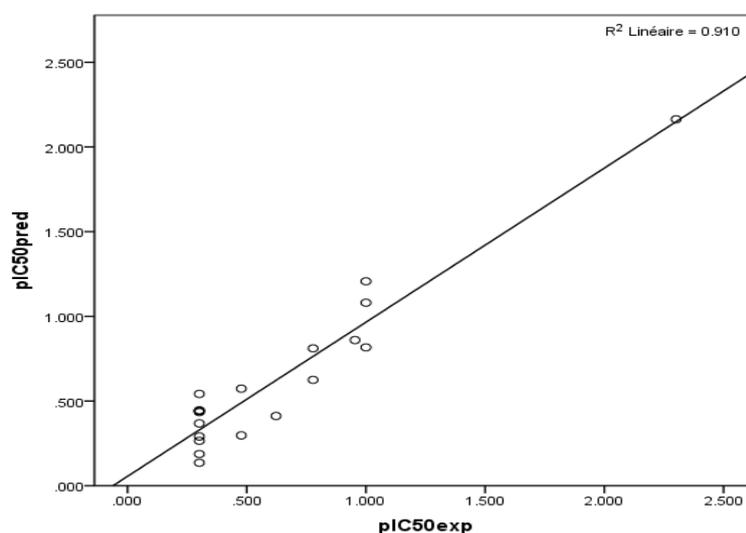
Le rapport PRESS / SSY peut être utilisé pour calculer les intervalles de confiance approximatifs de la prévision d'un nouveau composé. Pour qu'un modèle QSAR soit raisonnable, PRESS / SSY devrait être inférieur à 0,4 [30].

Les données présentées dans le tableau 6 indiquent que pour le modèle développé, ce ratio est de 0,09. Une valeur de ce ratio inférieure à 0,1 indique que nous avons un modèle raisonnablement bon. [31]

Les valeurs élevées de  $r^2_{cv}$  et  $r^2_{adj}$  sont des critères essentiels pour la meilleure qualification du modèle QSAR [32]. Nos résultats pour ces deux valeurs pour ce modèle QSAR sont de 0,910 et de 0,878 respectivement.

L'erreur prédictive du coefficient de corrélation (PE) est un autre paramètre utilisé pour déterminer le pouvoir prédictif de modèle proposé [33]. Nous avons calculé la valeur PE du modèle et ils sont indiqués dans le tableau 6. La condition  $r > 6PE$  est satisfaite et on peut donc dire qu'elle a un bon pouvoir prédictif. Cependant, le seul moyen d'estimer le véritable pouvoir prédictif du modèle développé est de prédire le calcul des valeurs de  $PIC_{50}$  des dérivés amino méthyle et acylméthyle imidazole étudiés à l'aide d'un modèle (tableau 7).

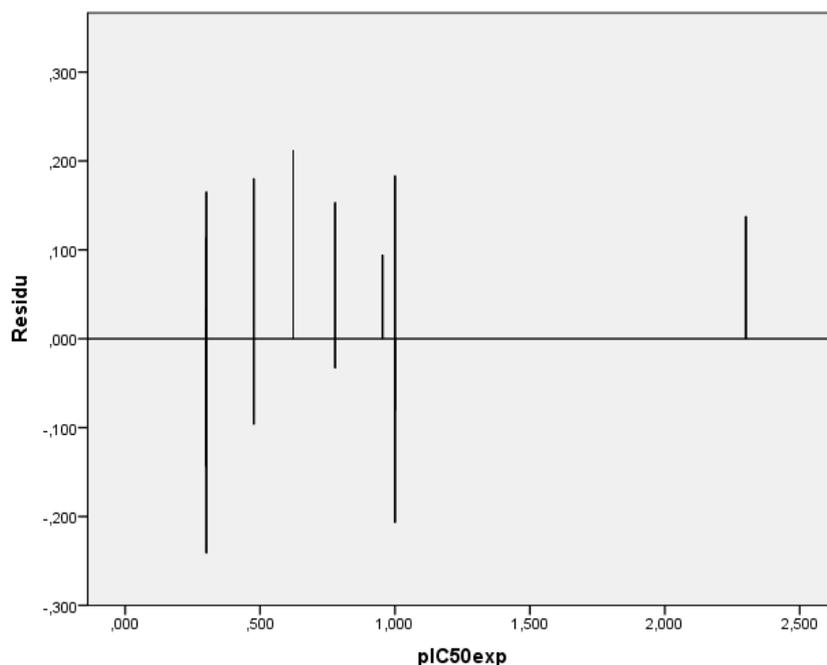
La figure 3 montre la courbe de régression linéaire de  $PIC_{50}$  prédites par rapport aux valeurs expérimentales de l'activité biologique des cryptolépines décrites ci-dessus. Les tracés pour le modèle montrent une bonne correspondance avec les données rapportées expérimentalement avec  $r^2 = 0,910$ . La présente étude QSAR montre que ce modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II AT1.



**Fig 3 :** La courbe de régression linéaire prédite par rapport aux valeurs expérimentales de l'activité biologique

Pour étudier les valeurs résiduelles des valeurs prédites, de l'activité biologique  $PIC_{50a}$  a été tracée en fonction des valeurs expérimentales. Comme le montre la figure 4 on remarque l'absence d'une erreur systématique dans le développement des modèles QSAR. La

propagation des résidus des deux côtés de zéro indique qu'il n'existe pas d'erreur systématique [26]. Ceci indique que ce modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.



**Fig. 4 :** Courbe des valeurs résiduelles

## 2.4- Drug likeness

Le concept de drug-likeness fournit des directives utiles pour la découverte de médicaments à un stade précoce. On peut rationaliser en considérant comment les propriétés physico-chimiques affectent le comportement moléculaire in vivo, notamment en ce qui concerne la solubilité, la perméabilité, la stabilité métabolique et les effets du transporteur [34]. Le meilleur compromis résulte d'un équilibre subtil entre les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques. Ceci est essentiel pour la conception de nouveaux médicaments.

La règle de Lipinski de 5 ne fait que souligner les propriétés qui feraient d'un composé une substance susceptible d'être active par voie orale chez l'homme et dont l'ADMET est suffisamment acceptable (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) [35]. Elle est conçue pour suggérer si une molécule est susceptible d'avoir un problème d'absorption en raison d'une mauvaise solubilité et / ou d'une mauvaise perméabilité.

La règle stipule qu'une bonne absorption et / ou distribution orale est plus probable lorsque [36] le poids moléculaire inférieur à 500, logP (coefficient de partage octanol / eau)

inférieur à 5, et que le composé ne peut pas avoir plus de 5 donneurs de liaisons hydrogène et pas plus de 10 accepteurs de liaisons hydrogène. [37]

Règle supplémentaire, la règle de Veber, pour prédire les chances de bonne biodisponibilité des molécules. En particulier, deux critères supplémentaires ont été proposés : la molécule doit avoir 10 liaisons rotatives ou moins et la surface polaire doit être inférieure ou égale à  $140 \text{ \AA}^2$  P, ou  $\leq 12$  liaisons hydrogène totales (accepteurs et donneurs). [38]

L'équilibre entre l'optimisation des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques pour faire les meilleurs compromis en termes de propriétés est essentiel pour concevoir de nouveaux médicaments probables. [39] Ces règles sont basées sur une logique physicochimique forte. Les liaisons hydrogène augmentent la solubilité dans l'eau et doivent être rompues pour que le composé pénètre dans et à travers la membrane bicouche lipidique. Ainsi, un nombre croissant de liaisons hydrogène réduit la répartition de la phase aqueuse dans la membrane bicouche lipidique pour permettre la perméabilité par diffusion passive.

Le tableau 7 énumère les activités et propriétés pharmacologiques que nous avons déduites pour les dérivés d'imidazole étudiés. Ils correspondent au coefficient de partage octanol / eau (LogP), poids moléculaire (MW), donneurs de liaisons hydrogène (HBD), accepteurs de liaisons hydrogène (HBA), nombre de liaisons rotatives (Nrotb), surface polaire (PSA), efficacité des ligands (LE) et l'efficacité du ligand lipophile (LLE). Ces résultats ont été calculés à l'aide de la base de données en ligne HyperChem 8.0.8 et Molinspiration.

Le poids moléculaire (MW) est lié à la taille de la molécule [40]. L'influence du poids moléculaire sur l'absorption orale est significative. Les molécules dépassant environ 500 unités de masse atomique sont souvent mal absorbées dans l'intestin. Cela s'explique en grande partie par le fait que la diffusion passive devient beaucoup plus lente à mesure que la masse moléculaire augmente. [41]

La valeur de Log P fournit des informations sur la solubilité relative de la substance dans l'eau et dans le solvant hydrophobe octanol. C'est une mesure de la lipophilicité. [42] Les valeurs positives de Log P indiquent que la substance est plus soluble dans l'octanol que l'eau est lipophile, ces composés ont une perméabilité à traverser les membranes, et les valeurs négatives indiquent que la substance est plus soluble dans l'eau que l'octanol est, donc plus hydrophile. Les composés solubles dans l'eau sont associés à des temps de métabolisation et d'élimination plus courts, entraînant ainsi une toxicité et des effets secondaires plus faibles. En général, les valeurs autour de 0 et 4 sont favorables à l'absorption. [42-43]

Des valeurs de LogP élevées impliquent une grande solubilité dans les graisses (et une bonne pénétration dans les membranes lipidiques), mais implicitement une faible solubilité

dans les phases aqueuses et donc une incapacité à transporter la molécule à travers le corps, à travers les protéines plasmatiques. [43]

Le tableau 7 montre que tous les composés ont un LogP compris entre 0 et 5 excepté le composé 8. Les valeurs de LogP comprises entre 1 et 3 sont liées à une bonne biodisponibilité orale. Le médicament a donc une solubilité aqueuse suffisante pour se dissoudre dans le contenu gastro-intestinal et également une solubilité lipidique adéquate pour faciliter sa répartition dans la membrane lipoïdale. Pour  $\text{LogP} > 3$ , le médicament a une faible solubilité et pour  $\text{LogP} < 1$ , le médicament a des difficultés à pénétrer dans les membranes lipidiques. Ces valeurs hors limites sont trouvées pour le composé 8 ( $\text{LogP} = 6,88$ ) et pour le composé 29 ( $\text{LogP} = 0,53$ ).

La flexibilité moléculaire dépend du nombre de liaisons rotatives dans la structure de la molécule. [44] Il est défini comme toute liaison simple, non dans un cycle, liée à un atome lourd non terminal (c'est-à-dire sans hydrogène). Les liaisons amides C-N ont été exclues du décompte en raison de leur barrière élevée à l'énergie de rotation. [45]

La surface polaire est la somme des contributions à la surface moléculaire (généralement de van der Waals) des atomes polaires tels que l'oxygène, l'azote et leur atomes d'hydrogène attachés. [46] Elle a de plus en plus servi de paramètre utile pour la prédiction des propriétés de transport moléculaire, en particulier dans l'absorption intestinale et la pénétration de la barrière hémato-encéphalique. [47]

Il est communément admis que les molécules ayant un  $\text{TPSA} > 140 \text{ \AA}^2$  présentent une faible capacité de pénétration dans un environnement hydrophobe, tel que les membranes biologiques. Cela peut toutefois expliquer leur pénétration rapide dans des environnements hydrophiles, tels que le noyau des protéines de transport. [48] Le tableau 7 montre que c'est le cas pour les composés 2 et 26 et, dans une moindre mesure, pour les composés 7 et 17. Les composés contenant des  $\text{TPSAs} > 60 \text{ \AA}^2$  doivent être facilement absorbés.

L'efficacité du ligand (LE) est présentée comme une mesure importante dans la découverte de médicaments et comme moyen d'évaluer la puissance d'un composé par rapport à sa taille. Il dépend de la taille du ligand (avec des ligands plus petits ayant une efficacité supérieure, en moyenne, que des ligands plus gros). [49,50]

L'efficacité du ligand lipophile (LLE ou LipE) est simplement la différence entre l'activité et la lipophilicité, car une augmentation de LogP peut entraîner une diminution de la sélectivité, c'est une estimation de la spécificité d'une molécule à se lier à la cible. Les mesures LLE peuvent fournir des conseils pratiques pour la conception de ligands ayant des propriétés moléculaires améliorées. [51-52] Les composés de complexité réduite (par

exemple, les fragments et la matière chimique apparentée au plomb) sont généralement des composés polaires souvent peu puissants, ce qui rend leur LLE moins souhaitable. [53] Nous avons profité de l'efficacité du ligand lipophile (LLE) pour mieux comprendre l'effet des changements structuraux dans la série. À titre indicatif, les bons composés à intérêt médicinal ont des valeurs LLE comprises entre 5 et 7. [54]

L'efficacité du ligand (LE) et l'efficacité du ligand lipophile (LLE) sont définies comme:

$$LE = 1,4 * pIC_{50} / No \text{ et } LLE = pIC_{50} - LogP$$

où No est le nombre d'atomes lourds et  $pIC_{50}$  est  $-\log$  de  $IC_{50}$  [55]

Les composés à haute teneur en LE et en LLE interagissent très efficacement avec la cible biologique. [56] Dans les séries étudiées, LipE change au cours de l'optimisation (tableau 7). Tous les composés ont des valeurs LipE négatives qui sont clairement défavorables. À cet égard, l'optimisation n'était pas vraiment optimale.

**Tableau7** : Activités pharmacologiques et propriétés impliquées dans la méthode MPO pour les dérivés de l'imidazole.

Comp [24]	Règle de Lipinski					Règle de Veber			Efficacité du ligand et efficacité de la lipophilie			
	Log P	MW	HBA	HBD	Lipinski score de 5	Nrotb	TPSA	Veber score	N <sub>atom</sub>	pIC <sub>50</sub> [33]	LE	LipE
<b>Rules</b>	<b>&lt;5</b>	<b>&lt;500</b>	<b>&lt;10</b>	<b>&lt;5</b>	<b>-</b>	<b>&lt;10</b>	<b>&lt;140</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>1</b>	2.450	402.460	8	2	4	7	109.590	2	30	2.301	0.107	-0.149
<b>2</b>	2.600	517.590	11	3	2	11	147.920	0	38	0.778	0.029	-1.822
<b>3</b>	3.340	607.720	11	2	2	13	139.130	1	45	0.954	0.030	-2.386
<b>4</b>	2.910	593.690	11	2	2	13	139.130	1	44	1.301	0.041	-1.609
<b>5</b>	3.240	611.710	10	3	3	12	138.690	1	46	1.000	0.030	-2.240
<b>6</b>	3.760	625.730	10	2	3	13	129.900	1	47	1.301	0.039	-2.459
<b>7</b>	2.350	626.720	11	3	2	12	141.930	1	47	0.301	0.009	-2.049
<b>8</b>	6.880	613.850	9	2	2	21	112.830	1	45	0.301	0.009	-6.579
<b>9</b>	4.410	563.710	9	2	3	14	112.830	1	42	0.477	0.016	-3.933
<b>10</b>	2.340	590.690	11	2	2	10	133.140	2	44	0.698	0.022	-1.642
<b>11</b>	1.880	554.650	11	2	2	10	133.140	2	41	1.000	0.034	-0.880
<b>12</b>	1.390	592.700	11	2	2	11	125.300	1	44	0.301	0.010	-1.089
<b>13</b>	3.290	680.810	11	2	2	12	133.140	1	51	1.000	0.027	-2.290
<b>14</b>	2.160	597.120	10	2	3	10	116.070	2	43	0.301	0.010	-1.859
<b>15</b>	2.380	562.680	10	2	3	10	116.070	2	42	0.477	0.016	-1.903
<b>16</b>	1.780	580.670	10	2	3	10	116.070	2	43	0.301	0.010	-1.479
<b>17</b>	1.730	566.770	12	3	2	10	140.460	1	42	0.623	0.021	-1.107
<b>18</b>	2.120	565.680	11	3	2	10	128.090	2	42	0.301	0.010	-1.819
<b>19</b>	2.510	579.710	11	3	2	12	128.090	1	43	1.301	0.042	-1.209
<b>20</b>	1.720	551.650	11	3	2	11	128.090	1	41	-0.046	-0.002	-1.766
<b>21</b>	1.520	583.670	11	3	2	11	128.090	1	43	0.301	0.010	-1.219

<b>22</b>	2.790	576.710	10	2	3	11	128.090	1	43	1.000	0.033	-1.790
<b>23</b>	3.460	638.780	10	2	3	11	116.070	1	48	1.000	0.029	-2.460
<b>24</b>	1.880	551.700	10	3	3	10	116.070	2	41	0.301	0.010	-1.579
<b>25</b>	1.700	549.680	10	2	3	10	111.020	2	41	0.301	0.010	-1.399
<b>26</b>	1.560	579.660	12	3	2	12	145.170	0	43	0.903	0.029	-0.657
<b>27</b>	2.370	708.830	11	2	3	11	140.070	0	52	0.301	0.008	-2.069
<b>28</b>	2.900	722.860	10	2	3	10	130.840	2	44	1.000	0.032	-1.900
<b>29</b>	0.530	642.780	11	2	2	11	129.900	1	46	0.778	0.024	0.248
<b>30</b>	1.000	678.820	11	2	2	11	129.900	1	49	0.778	0.022	-0.222
<b>31</b>	1.680	674.820	12	2	2	12	139.130	1	48	2.301	0.107	-0.149

En résumé, le tableau 7 montre que la règle de lipinski est 2 ou 3 ou 4 pour la série d'intérêt. En effet, les molécules ayant des scores ROF supérieurs à un sont considérées comme marginales pour les développements ultérieurs [57]. Par conséquent, nos résultats révèlent que la majorité des composés ne respectent pas les règles de Lipinski et les règles de Veber, suggérant que ces composés présenteraient des problèmes de biodisponibilité orale, on peut donc sélectionner les autres molécules comme des candidats potentiels pour devenir des médicaments.

### 3. Conclusion

Après des études systématiques sur la structure, spectroscopie vibrationnelle et la densité électronique de l'imidazole, nous avons validé l'utilisation de la méthode AM1 pour étudier le criblage de la similarité des médicaments et la relation structure-activité d'une série de dérivés de l'imidazole connus pour être des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. En utilisant les paramètres calculés, un modèle QSAR mathématique est validé par l'équation :  $pIC_{50} = 6.584 + 0.415LogP + 0.021MW - 0.199HBA - 0.010SAG - 0.132Pol$ . Cette équation est développée pour prédire l'activité des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II. La validité du modèle a été établie par la détermination de paramètres statistiques appropriés. Une faible activité résiduelle et des valeurs croisées élevées sont obtenues. Celles-ci suggèrent une bonne capacité prédictive du modèle QSAR développé. En outre, ils indiquent que l'activité des dérivés d'imidazole étudiés peut être modélisée avec succès à l'aide de divers descripteurs moléculaires.

## Références

- [1] Schneider G. Prediction of Drug-Like Properties. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; (2000-2013).
- [2] David Rogers, A. J. Hopfinger. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 34(4), pp 854–866.(1994).
- [3] So SS, KarplusM.*Journal of Medicinal Chemistry*. 39(7), 1521-30.(1996 Mar 29).
- [4] Garcia-Sosa AT, Maran U, Hetenyi C. *Journal of Current Medicinal Chemistry*;19(11), 1646-1662. (2012).
- [5]Mignani S, Rodrigues J, Tomas H, Jalal R, Singh PP, Majoral JP, Vishwakarma RA. *Journal of Drug Discovery Today*. 23(3), 605-615. (2018 Mar).
- [6] Christopher A.Lipinsk. *Journal of Advanced drug delivery reviews*. 101, 34-41. (2016 Jun 1).
- [7] R.E. Olson, J. Liu, G.K. Lalka, M.K. Van Atten, R.R. Wexler, A.T. Chiu, T.T. Nguyen, D.E. McCall, P.C. Wong, P.B.M.W.M. Timmermans, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4, 2229–2234. (1994).
- [8] I. Satoshi, M. Shin-ichiro, Y. Eiji, U. Yoshinari, K. Issei, S. Keijiro, *Current PharmDesign*. (November 2012). <https://doi.org/10.2174/1381612811319170005>.
- [9] cf. <http://www.molinspiration.com>.
- [10] SPSS 21 For Windows, SPSS software packages, SPSS Inc., 444 North Michigan Avenue, Suite 3000, Chicago, Illinois, 60611, USA.
- [11] A.G. Csaszar, J. Demaison, H.D. Rudolph, *J. Phys. Chem. A* 119 1731-1746. (2015).
- [12] M. Piccardo, E. Penocchio, C. Puzzarini, M. Biczysko, V. Barone, *J. Phys. Chem. A* 119 2058–2082. (2015).
- [13] D. Christen, J.H. Grittiiths, J.Z. Sheridan, *Naturforsch, Teil A* 37, 1378–1385. (1982).
- [27] C. Puzzarini, M. Biczysko, V. Barone, *J. Chem. Theory Comput.* 6, 828. (2010).
- [28] M. Hochlaf, C. Puzzarini, M.-L. Senent, *Mol. Phys.* 113, 1661. (2015).

- [29] A.-M. Bellocq, C. Perchard, A. Novak, M.-L. Josien, *J. Chim. Phys.* 62, 1334. (1965).
- [24] Johann Gasteiger, Thomas Engel, (2003), *Chemoinformatics: A Textbook*, Wiley VCH (7 octobre 2003).
- [25] S. R. Cox, D. E. Williams, (1981), Representation of the Molecular Electrostatic Potential by Net Atomic Charge Model, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 2, No. 3, 304-323 (1981).
- [26] J.S. Murray K. Sen, (1996), *Molecular Electrostatic Potentials: Concepts and Applications*, Elsevier Science; 1 edition (November 22, 1996).
- [27] Politzer P, Laurence PR, Jayasuriya K., (1985), Molecular Electrostatic Potentials: An Effective Tool for the Elucidation of Biochemical Phenomena, *Environmental Health Perspectives* Vol. 61, pp. 191-202, (1985).
- [28] F. J. Luque, F. Illas and M. Orozco, Comparative study of the molecular Electrostatic potential obtained from different wavefunctions. Reliability of the semiempirical MNDO wavefunction, *journal of computational chemistry*, volume 11 Issue 4, (May 1990).
- [29] Suresh CH, Koga N, (2002), Quantifying the electronic effect of substituted phosphine ligands via molecular electrostatic potential, *Inorg Chem.*41(6):1573-8. (2002 Mar 25).
- [30] NBO 6.0. E.D. Glendening, J.K. Badenhoop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, C.R. Landis, F. Weinhold, *Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison*, (2013).
- [15] A.-M. Bellocq, C. Perchard, A. Novak, M.-L. Josien, *J. Chim. Phys.* 62 (1965).
- [16] Junmei Wang , Xiang-QunXie , TingjunHou , and Xiaojie Xu, (2007), Fast Approaches for Molecular Polarizability Calculations, *J. Phys. Chem. A*, 111 (20), pp 4443–4448, (2007).
- [17] Monika Nendza, *Structure-Activity Relationships in Environmental Sciences*. Springer Science & Business Media. (1998).
- [18] Johnson T, Khan IA, Avery MA, Grant J, Meshnick SR, Quantitative structure-activity relationship studies of a series of sulfa drugs as inhibitors of *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthetase, *Antimicrob Agents Chemother.*42(6):1454-8. (1998 Jun).

- [19] J. A. Padron, R. Carrasco, R.F.Pellon, (2002), Molecular descriptor based on a molar refractivity partition using Randic-type graph-theoretical invariant, Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, (2 October 2002).
- [20] Roberto Todeschini, Viviana Consonni, RaimundMannhold , Hugo Kubinyi , Gerd Folkers, (2009),Molecular Descriptors for Chemoinformatics, Volume 41 (2 Volume Set), Wiley-VCH; 2 edition (August 17, 2009).
- [21] Kunal Roy, (2015), Quantitative Structure-Activity Relationships in Drug Design, Predictive Toxicology, and Risk Assessment, IGI Global; 1 edition (February 28, 2015).
- [22] Ram I. Mahato, Ajit S. Narang, (2011),Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery, Second Edition, October 25, 2011 by CRC Press.
- [23] Joachim K. Seydel, Michael Wiese, RaimundMannhold, Hugo Kubinyi, Gerd Folkers, (2009), Drug-Membrane Interactions: Analysis, Drug Distribution, Modeling, Volume 15, John Wiley & Sons, (2009).
- [24] Christoph Helma, Predictive Toxicology.CRC Press.(March 17, 2005).
- [25] Pèpe G, Guiliani G, Loustalet S, Halfon P, (2002), Hydration free energy a fragmental model and drug design, Eur J Med Chem. 37(11):865-72. (2002 Nov).
- [26] Sanjeevan J. Kharat, Partial molar volume, Jones-Dole coefficient, and limiting molar isentropic compressibility of sodium ibuprofen in water and its hydration number and hydration free energy, Thermochemica Acta, (20 August 2013).
- [27] Zhao YH, Le J, Abraham MH, Hersey A, Eddershaw PJ, Luscombe CN, Butina D, Beck G, Sherborne B, Cooper I, Platts JA, Evaluation of human intestinal absorption data and subsequent derivation of a quantitative structure-activity relationship (QSAR) with the Abraham descriptors, J Pharm Sci. 2001 Jun;90(6):749-84, (2001).
- [28]SahayaAsirvatham, Bharat V.Dhokchawle, Savita J.Tauro, Quantitative structure activity relationships studies of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review, Arabian Journal of Chemistry, (16 March 2016).
- [29] Han van de Waterbeemd , Hendrik Timmerman , RaimundMannhold , PovlKrogsgaard-Larsen, (2008), Chemometric Methods in Molecular Design, Volume 2, Wiley-VCH; 1 edition (February 1995).

- [30] A.K. Srivastava, Neerja Shukla, Avni Pandey, Akanchha Srivastava, (2011), QSAR based modeling on a series of  $\alpha$ -hydroxyamides as a novel class of bradykinin B1 selective antagonists, *Journal of Saudi Chemical Society*, 15, 215–220. (2011).
- [31] Khadikar, Padmakar V, Lukovits, Istvan, Agrawal, Vijay K, Shrivastava, Shachi, Jaiswal, Mona, Gutman, Ivan, Karmarkar, Sneha, Shrivastava, Anjali, Equalized electronegativity and topological indices: Application for modeling toxicity of nitrobenzene derivatives, NISCAIR-CSIR, India, (Jun-2003).
- [32] Salah Belaidi, Toufik Salah, Nadjib Melkemi, Leena Sinha, and Onkar Prasad, Structure Activity relationship and quantitative structure activity relationships modeling of antitrypanosomal activities of Alkyldiaminecryptolepine derivatives, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience* Vol. 12, 1–7, (2015).
- [33] A.K. Srivastava, Neerja Shukla, (2012), QSAR based modeling on a series of lactan fused cronan derivatives as selective 5-HT transporter, *Journal of Saudi Chemical Society*, 16, 405–412. (2012).
- [34] Richard E. Olson, Jie Liu, George K. Lalka, Mary K. VanAtten, Ruth R Wexler, Andrew T. Chiu, Tam T. Nguyen, Dale E. McCall, Pancms C. Wong and Pieter B.M.W.M. Timmermans, Balanced Angiotensin II Receptor Antagonists. II. 1,2-Quaternarymethyl- and Acylaminomethylimidazoles, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4. No. 18. pp. 2229-2234, (1994).
- [35] G. Richard Bickerton, Gaia V. Paolini, Jérémy Besnard, Sorel Muresan, and Andrew L. Hopkins, (2012), Quantifying the chemical beauty of drugs, *Nat Chem*; 4(2): 90–98. (2012 Jan 24).
- [36] Roderick E Hubbard, (2006), *Structure-Based Drug Discovery: An Overview*, Royal Society of Chemistry; 1 edition (April 25, 2006).
- [37] David Lagorce, Olivier Sperandio, Hervé Galons, Maria A Miteva, and Bruno O Villoutreix, (2008), FAF-Drugs2: Free ADME/tox filtering tool to assist drug discovery and chemical biology projects, *BMC Bioinformatics*. 9, 396. (2008 Sep 24).
- [38] Katya Tsaïoun, Steven A. Kates, *ADMET for Medicinal Chemists: A Practical Guide*, Wiley-Blackwell (15 février 2011).

- [39] Edward H. Kerns and Li Di, (2008), *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization*, Academic Press; Édition : 1 (20 mars 2008).
- [40] Hassan Pajouhesh and George R. Lenz, *Medicinal Chemical Properties of Successful Central Nervous System Drugs*, *NeuroRx*; 2(4): 541–553. (2005 Oct).
- [41] Javier Luque and Xavier Barril, *Physico-chemical and computational approaches to drug discovery*, Cambridge, U.K. : Royal Society of Chemistry, (2012).
- [42] Mukund S. Chorghade, *Drug Discovery and Development, Volume 1: Drug Discovery*, Wiley-Interscience (June 16, 2006).
- [43] Elsa Nielsen, John Christian Larsen, Grete Ostergaard, *Toxicological Risk Assessment of Chemicals: A Practical Guide*, CRC Press; Édition : 1, (2008).
- [44] Raymond G Hill, H. P. Rang, (2012), *Drug Discovery and Development - E-Book: Technology in Transition*, Elsevier, Churchill Livingstone; 2 edition (July 20, 2012)
- [45] Zakeri-Milani P., Tajerzadeh H., Islambolchilar Z., Barzegar S., Valizadeh H., *The relation between molecular properties of drugs and their transport across the intestinal membrane*, *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 14(4):164-171, (2006).
- [46] Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD, *Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates*, *J Med Chem*. 6;45(12):2615-23, (2002).
- [47] Janaina Fernandes and Cerli R. Gattass, *Topological Polar Surface Area Defines Substrate Transport by Multidrug Resistance Associated Protein 1 (MRP1/ABCC1)*, *J. Med. Chem*. 52 (4), pp 1214–1218, (2009).
- [48] Gijs Schaftenaar and Jakob de Vlieg, (2012), *Quantum mechanical polar surface area*, *J Comput Aided Mol Des*; 26(3): 311–318. (2012 Mar).
- [49] Prasanna S and Doerksen RJ., (2009), *Topological Polar Surface Area: A Useful Descriptor in 2d-Qsar*, *Curr Med Chem*.16 (1):21-41. (2009).
- [50] Edwards PD, Albert JS, Sylvester M, Aharony D, Andisik D, Callaghan O, Campbell JB, Carr RA, Chessari G, Congreve M, Frederickson M, Folmer RH, Geschwindner S, Koether G,

Kolmodin K, Krumrine J, Mauger RC, Murray CW, Olsson LL, Patel S, Spear N, Tian G, (2007), Application of fragment-based lead generation to the discovery of novel, cyclic amidine beta-secretase inhibitors with nanomolar potency, cellular activity, and high ligand efficiency, *J Med Chem.* 2007 Nov 29;50(24):5912-25. Epub(2007 Nov 7).

[51] Reynolds CH, Tounge BA, Bembenek SD, Ligand binding efficiency: trends, physical basis, and implications, *J Med Chem.* 2008 Apr 24;51(8):2432-8, (2008).

[52] Hopkins AL, Keserü GM, Leeson PD, Rees DC, Reynolds CH, The role of ligand efficiency metrics in drug discovery, *Nat Rev Drug Discov.* 2014 Feb;13(2):105-21, (2014).

[53] Kristian Stromgaard, Povl Krosgaard-Larsen, Ulf Madsen, Textbook of Drug Design and Discovery, Fifth Edition, August 9, CRC Press, (2016).

[53] Akos Tarcsay, Kinga Nyíri, and György M. Keserü, Impact of Lipophilic Efficiency on Compound Quality, *J. Med. Chem.*, 55 (), pp 1252–1260, (2012).

[54] Handlon AL, Schaller LT, Leesnitzer LM, Merrihew RV, Poole C, Ulrich JC, Wilson JW, Cadilla R, Turnbull P, Optimizing Ligand Efficiency of Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs), *ACS Med Chem Lett.* 2015 Nov 19;7(1):83-8, (2015).

[55] Andrew Davis, Simon E Ward, (2014), *The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, Royal Society of Chemistry (December 9, 2014).

[56] Raymond G Hill, H. P. Rang, (2012), *Drug Discovery and Development - E-Book: Technology in Transition*, Elsevier, Churchill Livingstone; 2 edition (July 20, 2012)

[57] Petit J, Meurice N, Kaiser C, Maggiora G, (2012), Softening the Rule of Five--where to draw the line?, *Bioorg Med Chem.* 20(18):5343-51. 2012 Sep 15.



## **Conclusion générale**

La modélisation moléculaire comprend toutes les méthodes théoriques et techniques de calcul utilisées pour représenter, simuler, interpréter et prédire des phénomènes à l'échelle moléculaire. Différentes méthodes ont été utilisées dans notre travail afin de faire

- une analyse géométrique, électronique et vibrationnelle de l'imidazole.
- une étude qualitative sur les relations structure-propriétés d'une série bioactive d'imidazole.
- une étude quantitative des relations structure-propriété sur une série de 31 dérivés d'imidazole développées dans un modèle QSAR.

Pour l'obtention d'une information suffisamment complète sur l'imidazole, les propriétés géométriques, électroniques et vibrationnelles ont été déterminées en utilisant différentes méthodes de calcul : AM1, PM3, B3LYP, PBE0, MP2 et CCSD(T)-F12. L'efficacité de ces méthodes a été confirmée par la comparaison des paramètres structuraux entre eux et avec les données expérimentales, semi-empiriques «SE», et celle dérivée de l'analyse du spectre micro-ondes d'imidazole, cela prouve la fiabilité de la méthode AM1 pour obtenir des structures précises pour les dérivés d'imidazole étudiés.

La comparaison structurale, électronique et vibrationnelle de noyau de base imidazole présente des résultats similaires entre les résultats expérimentaux et les différentes méthodes de calcul. Cette étude démontre que les calculs établis par la méthode AM1 la plus proche aux valeurs expérimentales, donc la méthode AM1 représente une approche puissante pour comprendre la structure moléculaire des composés organiques de grande taille.

Une étude qualitative de la relation structure-propriétés / activités a été réalisée sur une série de 31 dérivés d'imidazole. Ces composés correspondent à des dérivés méthylamines et acylméthylimidazolés. Les composés 1 à 26 possèdent des groupes biphenyltétrazole et imidazole, alors que les composés 27 à 31 ont des unités biphenyl-N-acylsulfonamides et imidazole. Ces composés n'ont pas les mêmes effets et leur action différente peut être due à des petites différences dans leur structure moléculaire parce que la nature des groupements qui se lient sur le noyau de base affecte leurs propriétés physicochimiques et par conséquent leurs propriétés pharmacologiques.

Après l'application des règles de druglikeness, nos résultats révèlent que la majorité des composés violent les règles de Lipinski et de Veber, ceci suggère que ces composés auraient des problèmes de biodisponibilité orale. Un médicament qui viole une ou plusieurs règles peut

quand même avoir une biodisponibilité satisfaisante. Malgré tout, ces règles servent de guide pour évaluer de nouveaux « candidats médicaments ». Par exemple, la morphine satisfait toutes les règles de Lipinski, mais a une biodisponibilité modérée. D'autre part les médicaments administrés par voie intraveineuse sont des exceptions à Ro5 car ils ne sont pas absorbés.

Une analyse QSAR a été effectuée pour déterminer quantitativement l'effet de la structure moléculaire des composés étudiés sur leur activité biologique. Un modèle QSAR a été établi à l'aide de la méthode de régression multilinéaire (MLR). Le modèle QSAR «  $pIC_{50} = 6.584 + 0.415LogP + 0.021MW - 0.199HBA - 0.010SAG - 0.132Pol$  » peut être utile pour prédire l'activité biologique en tant que bloqueur des récepteurs couplés aux protéines de l'angiotensine II AT1 G.

Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation croisée LOO. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites des activités biologiques, ce qui indique la validité et la qualité du modèle QSAR obtenu, et confirme la fiabilité de la méthode AM1, qui est une méthode peu coûteuse au niveau du temps de calcul.

## Résumé

L'imidazole est un composé hétérocyclique peut être trouvé dans plusieurs composés naturels. Il est également présent dans des blocs de construction biologiques et des médicaments importants. Et forme des complexes conduisant à des applications industrielles importantes. En raison de leur importance, plusieurs dérivés de l'imidazole ont été largement étudiés afin de trouver une relation entre leur structure et leur activité à l'aide d'approches RQSA. Dans cette contribution, nous étudions une série de 31 dérivés d'imidazole rapportés par Olson et al en 1994. Ces composés sont connus pour agir en tant que bloqueurs des récepteurs couplés aux protéines G de l'angiotensine II AT1. Ces composés correspondent aux amino-méthyl et acyl-méthylimidazol. Les composés 1 à 26 possèdent des groupes biphenyl-tétrazole et imidazole, alors que les composés 27 à 31 ont des unités biphenyl-N-acylsulfonamides et imidazol, des études cliniques et expérimentales ont montré que ces composés n'ont pas les mêmes effets et que leur action différente peut être due à la différence dans leur structure moléculaire.

Des études systématiques ont été menées sur l'imidazole. Des paramètres géométriques optimisés, vibrationnel et électroniques ont été obtenus à l'aide des méthodes AM1, PM3, B3LYP, PBE0, MP2 et CCSD(T)-F12. Et une étude QSAR a été effectuée sur les 31 dérivés d'imidazole rapportés par Olson. La régression linéaire multiple (MLR) a été utilisée pour quantifier les relations entre les descripteurs moléculaires et la propriété de l'activité en tant que bloqueurs des récepteurs couplés aux protéines G de l'angiotensine II AT1. La prédiction des modèles obtenus a été confirmée par la méthode de validation croisée LOO. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites de l'activité spécifique ce qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus.

## Abstract

Imidazole is a heterocyclic compound that can be found in several natural compounds. It is also present in biological building blocks and important drugs. And forms complexes leading to important industrial applications. Because of their importance, several imidazole derivatives have been extensively studied to find a relationship between their structure and activity using QSAR approaches. In this paper, we study a series of 31 imidazole derivatives reported by Olson et al in 1994. These compounds are known to act as angiotensin II AT1-coupled protein G receptor blockers. These compounds correspond to aminomethyl and acyl-methylimidazole. Compounds 1 to 26 have biphenyl-tetrazole and imidazole groups, while compounds 27 to 31 have biphenyl-N-acylsulfonamide units and imidazole, clinical and experimental studies have shown that these compounds do not have the same effects and that their different action may be due to the difference in their molecular structure.

Systematic studies have been conducted on imidazole. Optimized geometrical, vibrational and electronic parameters were obtained using methods AM1, PM3, B3LYP, PBE0, MP2 and CCSD (T) -F12. And a QSAR study was performed on the imidazole derivatives reported by Olson. Multiple linear regression (MLR) was used to quantify the relationships between molecular descriptors and the property of activity as angiotensin II AT1 G-protein coupled receptor blockers. The prediction of the obtained models has been confirmed by the LOO cross validation method. A strong correlation was observed between the experimental and predicted values of the specific activity which indicates the validity and the quality of the QSAR models obtained.